



## Entzündlich-rheumatische Erkrankungen

# Fatigue bei Rheuma

Monika Reuß-Borst, Bad Bocklet (D)

Fatigue | Entzündlich-rheumatischen Erkrankungen | sickness behavior

■ Seit der Coronapandemie ist die Zahl der Publikationen zur Fatigue-Symptomatik exponentiell angestiegen, was das aktuell sehr grosse Interesse an diesem Thema widerspiegelt. Als Begleitsymptom von Krebserkrankungen, aber auch anderen chronischen Krankheiten wie z.B. Autoimmunerkrankungen, ist die Fatigue-Symptomatik Ärzten schon länger bekannt. In diesem Artikel soll ausschliesslich auf Fatigue als Begleit-Symptom von Autoimmunerkrankungen, insbesondere von entzündlich-rheumatischen Erkrankungen eingegangen werden. Davon abzugrenzen ist das chronische Erschöpfungssyndrom (CFS) (Myalgische Enzephalomyelitis ME), das in diesem Artikel nicht behandelt wird.

### Definition der Fatigue

Fatigue ist nicht gleichzusetzen mit dem landläufigen Verständnis von Müdigkeit und/oder Abgeschlagenheit. Patienten mit Fatigue klagen über ein unüberwindliches, oft sehr lange anhaltendes Gefühl der Müdigkeit, Erschöpfung und Antriebslosigkeit. Sie fühlen sich meist über einen längeren Zeitraum ohne jegliche Energie. Selbst körperlich leichte Tätigkeiten wie Kochen, Telefonate oder sonstige Alltagsaktivitäten werden als kaum durchführbar empfunden und durch ausreichende Ruhephasen (wie z.B. Schlaf und/oder Urlaub) nicht gebessert. Typischerweise steht die Erschöpfung nicht mit einer vorausgegangenen körperlichen/geistigen Anstrengung oder einer Belastung in einem direkten Zusammenhang. Die Fatigue macht sich nicht nur körperlich, sondern auch seelisch und geistig bemerkbar. Bei ausgeprägter Fatigue können daher auch sozialer Rückzug, Einschränkung vieler privater und beruflicher Tätigkeiten und letztlich eine erhebliche Abnahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Folgen sein.

### Fatigue bei Rheuma

Trotz bahnbrechender Fortschritte in der Behandlung rheumatischer Systemerkrankungen klagen auch heute 50–70% der Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) und 67–90% der Patienten mit einem

systemischen Lupus erythematoses (SLE) im Krankheitsverlauf über eine Fatigue-Symptomatik, wobei ein Drittel der Patienten mit SLE eine ausgeprägte Fatigue-Symptomatik angibt [1,2]. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Die Fatigue-Symptomatik hat auch eine grosse sozialmedizinische Bedeutung und ist u.a. auch ein Prädiktor für hohe (v.a. indirekte) Krankheitskosten, häufige Arztbesuche, lange AU-Zeiten und frühzeitige Berentungen [3].

Auch wenn das Symptom *Fatigue* schon lange bekannt ist, wurde es erstmals 2002 als wichtiger Patient-Reported-Outcome-Parameter (PRO) für klinische Studien in der Rheumatologie identifiziert und wird seit 2005 regelmässig in klinischen Studien erfasst [4].

Auch in der täglichen Praxis sollte das Symptom routinemässig erfragt und eine unspezifische Müdigkeit anamnestisch von einer typischen Fatigue-Symptomatik abgegrenzt werden. Leider gibt es bislang keinen Biomarker, mit dem sich die Fatigue-Symptomatik eindeutig und objektiv erfassen lässt. Insbesondere spielt auch das CRP bei Diagnose als Prädiktor für den 2- und 5-Jahres-Verlauf einer Fatigue-Symptomatik keine Rolle, wohl aber mentale Faktoren (wie z.B. Depressivität etc.). Da es sich um eine subjektive Symptomatik handelt, kommen in klinischen Studien in erster Linie unterschiedliche generische, aber auch krankheitsspezifische Fatigue-Fragebögen zum Einsatz, die auch die Differenzierung unterschiedlicher Dimensionen der Fatigue (z.B. körperliche, kognitive, emotionale Fatigue) erlauben. In der klinischen Praxis kann aus Zeitgründen gut mit einer Likert oder Fatigue-VAS-Skala gearbeitet werden. Ihr Einsatz ist dabei vor allem zur Verlaufsbeobachtung (z.B. unter Therapie) empfehlenswert.

### Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der Fatigue ist sehr komplex und im Detail noch nicht geklärt. Bei akuten Erkrankungen war die Verbindung von Entzündung und Fatigue ein evolutionärer Vorteil. Der Erkrankte ruhte sich aus, blieb zu Hause (minimierte also seine psychomotorische Aktivität), nahm wenig Nahrung zu sich und verwendete seine Energie ausschliesslich zur Infektabwehr. Wir sprechen hier auch von «Sickness behavior», einem adaptiven Rückzug- und Schonungsverhalten, das den Genesungsprozess förderte und deshalb einen evolutionären Vorteil darstellte.

Der biologische Hintergrund liegt in Wirkungen der im Rahmen der Erkrankung ausgeschütteten proinflammatorischen Zytokine (TNF-alpha, Inter-



**Prof. Dr. med. Monika Reuß-Borst**

Schwerpunkt-Praxis für Rheumatologie an der Hescuro-Klinik Bad Bocklet  
Frankenstrasse 36, D-97708 Bad Bocklet  
monika.reuss-borst@hescuro.de

keukin-1 und Interleukin-6) auf das Gehirn. Diese Wirkungen wurden im Tiermodell ausführlich untersucht. Rezeptoren für Interleukin-1 beta finden sich in verschiedenen Regionen des Gehirns und Interleukin-1-beta-Injektionen in die Ventrikel können ein «Sickness behavior» (immunvermitteltes Krankheitsverhalten) auslösen.

Bei chronischen Erkrankungen wie Autoimmunerkrankungen ist ein Zusammenhang der Fatigue-Symptomatik mit der Krankheitsaktivität ebenfalls unbestritten. Auch hier spielen die peripheren Wirkungen proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin-1 beta, Interleukin-6, TNF-alpha u.a., aber auch deren proinflammatorische Wirkungen im ZNS mit Induktion einer zentralen Inflammation und «sickness behavior» (Müdigkeit, Depressivität, Ängstlichkeit, Appetitlosigkeit, kognitive Einbußen) eine wichtige Rolle. Die komplexen Zusammenhänge zwischen Entzündung, cerebralen Metaboliten (ATP, NADH, Hexokinase u.a.), neurovaskulären Faktoren und der Wirkung distinkter Neurotransmitter in bestimmten Hirnarealen und dem Auftreten von Fatigue werden dabei zunehmend besser verstanden [5].

Wie also zu erwarten, führt eine rasche und effektive Therapie der Grunderkrankung (z.B. mit TNF-Antagonisten) meist auch zu einer Besserung der Fatigue. Allerdings ist die Assoziation zwischen Fatigue und Krankheitsaktivität bei rheumatischen Erkrankungen meist nur schwach [6]. Ein nicht geringer Teil von Patienten leidet trotz vorliegender Remission/niedriger Krankheitsaktivität weiterhin an einer Fatigue. Häufig trifft dies auf Patienten zu, bei denen bereits zu Krankheitsbeginn eine geringe objektive Krankheitsaktivität (z.B. keine Entzündungskonstellation, keine Gelenkschwellungen etc.) und eine hohe Globalbewertung durch die Patienten z.B. im SDAI vorlag [7].

Es müssen also auch noch andere Faktoren bei der Entstehung einer Fatigue-Symptomatik von Bedeutung sein. So korrelieren beispielsweise Schmerzen und Depressivität sehr gut mit der Fatigue-Symptomatik. Fatigue ist daher beim Patienten mit einer ent-

**TAKE-HOME-MESSAGES**

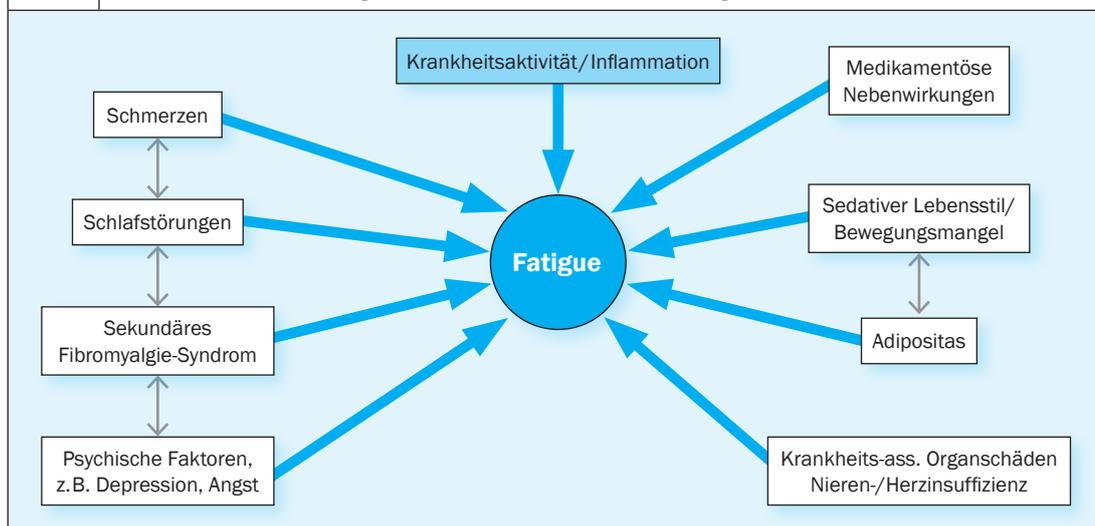
- **Fatigue ist bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen ein häufiges Symptom und sollte regelmässig anamnestisch erfasst werden.**
- **Fatigue ist mit der Krankheitsaktivität, vor allem mit Schmerz und mentalen Faktoren wie Depressivität, assoziiert.**
- **Die Therapie umfasst die konsequente medikamentöse Therapie der Grunderkrankung, aber auch nicht-medikamentöse Massnahmen.**

zündlich-rheumatischen Grunderkrankung ein multidimensionales Phänomen. Neben der eigentlichen rheumatischen Grunderkrankung können zahlreiche andere Faktoren wie z.B. Komorbiditäten, Lebensstil, psychosoziale Faktoren sowie auch ein bei rheumatischen Erkrankungen häufig auftretendes sekundäres Fibromyalgie-Syndrom mitursächlich sein. Letzteres manifestiert sich nicht nur mit Schmerzen, sondern meist auch mit Schlafstörungen, die die Fatigue zusätzlich verstärken können (Abb. 1).

**Diagnose**

Klagt ein Patient über Fatigue, so sollten zunächst immer auch andere (evtl. gut behandelbare) Ursachen ausgeschlossen werden. So kann die Fatigue-Symptomatik auch durch die medikamentöse Therapie mit Antihypertensiva (β-Blocker, Diuretika), Antihistaminika, Benzodiazepine etc. bedingt sein. Auch eine Anämie kann zu einer Fatigue führen und durch eine Therapie (z.B. bei Eisenmangel, Vitamin-B12-Mangel) gut therapierbar sein. Selbst sehr häufig eingesetzte Rheuma-Medikamente wie MTX können als Nebenwirkung beim Patienten Fatigue auslösen, die sich nach Absetzen des Medikamentes zurückbilden kann. Ein Mangel an Vitamin D, wie er häufiger bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen beobachtet wird, wurde ebenfalls mit Fatigue in Zusammenhang gebracht, auch wenn die Datenlage diesbezüglich umstritten ist. In einer kleinen Beobachtungsstudie mit 80 Patienten mit Vitamin-D-Mangel konnte die

**Abb. 1** Determinanten von Fatigue bei rheumatischen Erkrankungen



Quelle: Reuß-Borst

**Tab. 1** Differenzialdiagnostik der Fatigue bei Rheuma

Ursachen		Diagnostik
Medikamente	Antihypertensiva, Benzodiazepine, Diuretika, Antidepressiva etc.	Anamnese
Anämie	Eisen, Vitamin B12 etc.	Blutbild, Fe, Vitamin B12-Spiegel
Metabolische Erkrankungen	Hypothyreose, NNR-Insuffizienz, Diabetes mellitus	TSH, Cortisol, Blutzucker
Vitamin-D-Mangel (?)		25-OH-Vit D3
Infektionen	HIV, EBV, Hepatitis B,C; SARS-CoV2, Tbc etc.	Serologien, CRP
Funktionseinschränkungen	Herz, Niere, Lunge	Bildgebung, Labor, etc.

Quelle: Reuß-Borst

assoziierte Fatigue durch Vitamin-D-Supplementation gebessert werden [8]. Weitere Ursachen für eine Fatigue-Symptomatik, die nicht mit der Grunderkrankung zusammenhängen (z.B. Stoffwechselstörungen), sind in **Tabelle 1** aufgeführt.

### Therapie

Liegt eine aktive rheumatische Erkrankung vor, so sollte frühzeitig eine effektive leitliniengerechte Therapie eingeleitet werden. Das therapeutische Spektrum hat sich in den letzten Jahrzehnten erheblich erweitert. Neben den klassischen csDMARDs (conventional synthetic Disease-Modifying-Antirheumatic Drugs) wie z.B. Methotrexat, Leflunomid bei der RA oder Hydroxychloroquin beim SLE kommen heute bereits frühzeitig bDMARDs (sog. Biologika, «biological DMARDs») wie Tumornekrosefaktor-alpha(TNF-alpha)-Antagonisten, Interleukin-6-Rezeptorantagonisten u.v.a. zum Einsatz. Seit wenigen Jahren gibt es zudem mit den tsDMARDs (targeted synthetic DMARDs) eine neue Substanzgruppe, zu der z.B. die Januskinase(JAK)-Inhibitoren gehören.

Ziel der Therapie rheumatischer Erkrankungen ist eine Remission bzw. möglichst niedrige Krankheitsaktivität. Dies gilt für alle entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Um diese zu erreichen, ist eine engmaschige Kontrolle und ggf. rasche Therapieanpas-

sung erforderlich. In den meisten Fällen wird sich die Fatigue mit Besserung der Krankheitsaktivität bessern [9], obwohl die Assoziation zwischen Krankheitsaktivität und Fatigue nicht sehr ausgeprägt ist. Eine Cochrane-Analyse konnte nur kleine bis moderate Verbesserungen der Fatigue bei aktiver RA durch Biologika-Therapie nachweisen [10]. Zwischen TNF-Antagonisten und anderen Biologika fanden die Autoren im Hinblick auf die Besserung der Fatigue keinen Unterschied. Der gute analgetische Effekt von JAK-Inhibitoren könnte evtl. erklären, dass diese im Vergleich zu einem TNF-Antagonisten (Adalimumab) in einer Studie eine bessere Wirkung auf die Fatigue-Symptomatik bei Patienten mit RA hatten [11]. Begleitend zur spezifischen medikamentösen Rheumatherapie sollte immer auch eine ausführliche Medikamenten-Anamnese erhoben werden, um Fatigue-auslösende/-verstärkende Medikamente möglichst abzusetzen. Komorbiditäten (z.B. Niereninsuffizienz, COPD etc.) müssen ebenfalls erfasst und am besten interdisziplinär konsequent behandelt werden.

Da auch Faktoren wie Schmerzen, Depressivität und Schlafstörungen von pathophysiologischer Relevanz sein können, ist vermutlich nur eine multimodale Therapie dauerhaft erfolgreich. Körperliche Aktivität und psychologische Interventionen können die Fatigue-Symptomatik günstig beeinflussen. So gingen in

## MEHR ALS FORTBILDUNG



# medizinonline

## FACHPORTAL FÜR ÄRZTE



