

Tomislav Vlaski

Dr. med.

Medical factors associated with fatigue and the ability to work of colorectal cancer patients after in-patient rehabilitation in Germany

Fach/Einrichtung: Epidemiologie/Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Doktorvater: Prof. Dr. Ben Schöttker

Fatigue ist eines der belastendsten Symptome, unter denen Krebsüberlebende leiden, und ihre Ätiologie ist komplex und noch nicht vollständig geklärt. Meine Dissertation hatte zum Ziel, krebsbedingte Fatigue (CRF) aus verschiedenen Blickwinkeln zu untersuchen, wobei Daten aus einer prospektiven Beobachtungsstudie von Darmkrebspatienten verwendet wurden, die sich in Deutschland einer stationären Rehabilitation unterzogen. Das übergeordnete Ziel war es, durch die Integration von patientenberichteten Ergebnissen, Biomarker-Daten und klinischen Informationen zu einem besseren Verständnis von CRF beizutragen. Meine Arbeit konzentrierte sich nicht nur auf die Charakterisierung der Fatigue und ihrer Entwicklung im Laufe der Zeit, sondern auch auf die Erforschung von Prädiktoren und potenziellen Mechanismen, die diesem multidimensionalen Symptom zugrunde liegen.

Der erste Teil meiner Dissertation konzentrierte sich auf die longitudinalen Verläufe der CRF, Lebensqualität (QoL) und Arbeitsfähigkeit während des ersten Jahres nach der Rehabilitation. Bemerkenswert ist, dass sich alle drei Endpunkte in den ersten drei Monaten nach der Rehabilitation signifikant verbesserten, danach waren kaum noch Verbesserungen, sondern eher eine Stabilisierung zu beobachten. Die Veränderungen in Bezug auf die CRF, Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit korrelierten stark miteinander, und die Schwere der CRF zu Beginn der Studie sagte die zukünftige Arbeitsfähigkeit voraus. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die frühe Phase nach der Rehabilitation ein entscheidendes Zeitfenster für gezielte Interventionen zur Förderung der Genesung und der Wiedereingliederung in den Arbeitsmarkt ist. Sie zeigen auch, dass die Bekämpfung der Schwere der CRF ein wichtiger Grundstein für die Wiedererlangung der Arbeitsfähigkeit ist.

Im zweiten Teilprojekt wurde untersucht, wie die CRF mit anderen Symptomen zusammen auftritt, indem mithilfe einer explorativen Faktorenanalyse Symptomcluster identifiziert wurden. Es zeigte sich eine über alle Zeitpunkte hinweg stabile Modellierung mit sechs Symptomclustern: (1) Erschöpfungssymptome, (2) psychosoziale Symptome, (3) gastrointestinale Symptome, (4) Schmerzsymptome, (5) Nebenwirkungen der Chemotherapie und (6) Harnwegsbeschwerden. Teilnehmer, die Clustern mit hoher Erschöpfung, psychosozialer Belastung und Schmerzen zugeordnet wurden, berichteten über eine signifikant geringere Lebensqualität und eine verminderte Arbeitsfähigkeit. Diese Ergebnisse unterstreichen, dass die Erschöpfung durch CRF selten isoliert auftritt, und betonen die Bedeutung multidimensionaler Strategien zum Symptommanagement in der Krebsrehabilitation.

Im dritten Teilprojekt wurden veränderbare Lebensstilfaktoren als Prädiktoren für die CRF und Arbeitsfähigkeit untersucht. Auf der Grundlage der Einhaltung von Empfehlungen zu körperlicher

Aktivität, Rauchen, Alkoholkonsum, Ernährung und Körpergewicht wurde ein zusammengesetzter Healthy Lifestyle Score (HLS) erstellt. Die körperliche Aktivität nahm nach der Operation ab, verbesserte sich jedoch während der Rehabilitation wieder. Der BMI stieg hingegen nach der Operation an und sank dann 12 Monate nach der Rehabilitation wieder auf das Niveau vor der Darmkrebsdiagnose. Das Rauchverhalten, der Alkoholkonsum und die Ernährungsgewohnheiten zeigten kaum Veränderungen. Höhere HLS-Werte, Nichtrauchen und regelmäßige körperliche Aktivität waren mit geringerer CRF-Symptomatik und besserer Arbeitsfähigkeit bei der Nachuntersuchung 3 Monate nach der Reha verbunden. Diese Ergebnisse untermauern das Potenzial einer ganzheitlichen Lebensstilberatung zur CRF-Therapie als Teil von Krebsrehabilitationsprogrammen, insbesondere von Programmen zur Raucherentwöhnung und Bewegungsinterventionen.

Das vierte Teilprojekt widmete sich Protein-Biomarkern, die Mechanismen der CRF zeigen könnten. Ich verwendete Daten der UK Biobank, um Zusammenhänge zwischen 2.085 Proteinkonzentrationen und der Fatigue bei Krebspatienten und gesunden Teilnehmern zu untersuchen und identifizierte schließlich 31 Proteine, die mit der CRF in Verbindung stehen. Anschließend führte ich eine explorative Faktorenanalyse durch und entdeckte drei unterschiedliche Cluster: Proteine mit Rollen in 1) Zellzyklus und -proliferation, 2) Transkription und der Kernfunktion und 3) Immun- und Entzündungsreaktionen. Die Zusammenhänge einiger Proteine der drei Cluster mit der CRF habe ich anschließend probiert in einer Darmkrebskohorte zu validieren. Nur Proteine des Clusters für Immun- und Entzündungsreaktionen wurden validiert. Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung von Entzündungsprozessen als potenzielle biologischer Ursache der CRF und die entdeckten Proteine stellen Targets für neue Therapieansätze dar.

Das fünfte Teilprojekt meiner Dissertation untersuchte die Vorhersagekraft der soziomedizinischen Leistungsbewertung (SMLB), einer routinemäßigen ärztlichen Beurteilung der Arbeitsfähigkeit eines Patienten am Ende der stationären Rehabilitation, für die tatsächliche Rückkehr an den Arbeitsplatz. Durch den Vergleich der SMLBs mit der tatsächlichen Integration in den Arbeitsmarkt nach 9 Monaten stellte ich fest, dass die SMLB eine hohe Sensitivität, aber eine geringe Spezifität aufwies. Während Ärzte im Allgemeinen gut darin waren, Patienten zu identifizieren, die erfolgreich an ihren Arbeitsplatz zurückkehren würden, schätzten sie die Arbeitsfähigkeit anderer oft zu hoch ein. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass standardisierte und evidenzbasierte Instrumente zur Unterstützung bei der Erstellung der SMLB erforderlich sind. Ich habe auch eine Umfrage unter Ärzten durchgeführt, die regelmäßig SMLBs durchführen, und die Mehrheit sieht die Notwendigkeit solcher Instrumente und wäre offen für deren Einsatz in der Praxis.

Insgesamt enthält diese Dissertation eine umfassende Betrachtung der CRF und der Rückkehr in den Arbeitsmarkt bei Darmkrebspatienten im Jahr nach der Rehabilitation. Die Verwendung wiederholter patientenberichteter Daten, klinischer Daten und Biomarker-Analysen ermöglichte eine multidimensionale Betrachtung des Forschungsthemas. Die Ergebnisse unterstreichen nicht nur die Persistenz und Komplexität der CRF, sondern auch ihrer Bedeutung für die Fähigkeit zu arbeiten. Die onkologische Rehabilitation bietet Chancen in der Therapie der CRF durch

Adressierung der Lebensstilfaktoren. Zukünftige Forschung könnte zudem neue CRF-Therapien gegen die ihr häufig zugrunde liegenden Entzündungsprozesse entwickeln.

Angesichts der alternden Bevölkerung und der steigenden Zahl von Krebsüberlebenden wird die CRF ein relevantes Thema in der onkologischen Rehabilitation und ein wesentlicher Faktor für die Arbeitsfähigkeit bleiben. Zukünftige Studien sollten darauf abzielen, die Biomarker-Ergebnisse in größeren Kohorten zu validieren, die biologischen Mechanismen tiefer zu erforschen und Interventionen zu evaluieren, die sowohl auf physische als auch auf psychosoziale Faktoren der CRF abzielen