



# Tumorassoziierte Fatigue bei Immuncheckpointinhibitoren

Irene Fischer<sup>1,2</sup> · Jens Ulrich Rüffer<sup>2,3</sup> · Manfred E. Heim<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup> Institut für Tumor-Fatigue-Forschung, Emskirchen, Deutschland

<sup>2</sup> Deutsche Fatigue Gesellschaft, Köln, Deutschland

<sup>3</sup> Share to Care, Köln, Deutschland

<sup>4</sup> Gesundheitszentrum Bodensee, Klinik Sokrates, Göttingen, Schweiz

## Zusammenfassung

Tumorassoziierte Fatigue („cancer-related fatigue“, CRF) ist ein von vielen Krebspatienten berichteter, belastender und beeinträchtigender Zustand von atypischer Müdigkeit, Erschöpfung und Energiemangel. Die Genese ist meist multikausal, wobei somatische, psychische, kognitive und psychosoziale Faktoren zusammenwirken und zu der gemeinsamen Endstrecke CRF führen. CRF kommt auch im Zusammenhang mit Immuncheckpointinhibitoren (ICI) vor. Da die Toxizität der ICI aber nicht immer die einzige Ursache ist, sollten diagnostisch immer auch weitere Ursachen und Einflussfaktoren eruiert werden, um diese (evidenzbasiert) behandeln zu können. Zudem sollten die Patienten (auch präventiv) beruhigend über CRF aufgeklärt und zu Gegenmaßnahmen beraten werden. Vorurteilsfreies Zuhören und die Bereitschaft, mit dem Patienten gemeinsam aus dem Spektrum der für ihn sinnvollen Interventionen diejenigen auszuwählen, die zu ihm und zu seinen Lebensumständen passen und die von ihm realisiert werden können, sind bereits sehr wirksam.

### Schlüsselwörter

Immuntherapie · Krebs · Therapiebedingte Fatigue · Diagnostik · Management

## Tumorassoziierte Fatigue

Tumorassoziierte Fatigue („cancer-related fatigue“, CRF) wird beschrieben als ein belastender Zustand von atypischer Müdigkeit bzw. Erschöpfung auf physischer, mentaler und affektiver Ebene. CRF tritt im Zusammenhang mit einer Krebserkrankung und deren Therapie auf und beeinträchtigt Alltagsfunktionalität und Lebensqualität [18]. Da jeder 5. Patient angibt, wegen CRF ärztliche Empfehlungen nicht umsetzen zu können [8], und weil CRF mit einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert ist [25], geht CRF weit über eine einfache Befindlichkeitsstörung hinaus.

Die Erklärungsmodelle zur Entstehung von CRF gehen von komplexen, multikausalen Vorgängen aus, d. h. verschiedene Ursachen und Einflussfaktoren somatischer, psychischer, kognitiver und psychosozialer Faktoren wirken zusammen und führen zur gemeinsamen Endstrecke CRF (■ **Tab. 1**; z. B. [7, 13, 18]).

Wegen der multikausalen Genese der CRF zielt Diagnostik darauf ab, behandelbare Ursachen und Einflussfaktoren zu identifizieren, um den Patienten dann ggf. kausal und/oder symptomatisch behandeln zu können. Aktives Zuhören und den Patienten ernst zu nehmen ist dafür elementare Grundvoraussetzung.

CRF wird im Zusammenhang mit vielen Tumortherapien beobachtet. Das gilt auch für Immuntherapien, wie z. B. adoptive T-Zell-Therapien (z. B. CAR-T), unspezifische Immuntherapie mit Zytokinen (z. B. Interferone, Interleukin-2) und Tumorstimmungsimpfung, spezifische monoklonale Antikörper zur Checkpointinhibition. Eher selten ist (vor allem eine persistierende) CRF jedoch nur eine substanzbedingte Nebenwirkung.

Der vorliegende Beitrag vermittelt den aktuellen Wissensstand zu CRF in Verbindung mit Immuncheckpointinhibitoren (ICI).



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

<b>Tab. 1</b> Mögliche Ursachen, Einfluss- und Risikofaktoren für tumorassoziierte Fatigue („cancer-related fatigue“, CRF; s. [7, 13, 18])	
<b>Ursachen/Einfluss-/Risikofaktoren</b>	<b>Beispiele</b>
Onkologisch-hämatologische Erkrankungen	Alle Entitäten
Tumorthherapie	Op., Chemo-, Immun-, Hormontherapien, Radiatio, Stammzelltransplantationen
Somatische Komorbiditäten	Kardial, pulmonal, renal, hepatisch, (neuro)endokrin, gastrointestinal, neurologisch; Infektionen (auch COVID-19)
Psychische und psychosoziale Belastungen	Depressionen, (Rezidiv-/Progressions-)Angst, Einsamkeit, Early Life Stress, Noceboeffekte, finanzielle Sorgen
Medikamente zur Behandlung von Komorbiditäten und Symptomen	Mit (un)erwünschter Wirkung „Müdigkeit“, z. B. Antidepressiva, Neuroleptika, Opiate, Antihypertensiva
Schlafstörungen	Insomnie, Hypersomnie, Narkolepsie, zirkadiane Rhythmusstörungen, Schlafapnoe; unzureichende Schlafhygiene
Reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit	Mangelnde Fitness, Bewegungsmangel
Ernährungsprobleme	Adipositas, Vitamin-/Mineralstoffmangel, Kachexie, Anorexie
Chronische Schmerzen	Bewegungsapparat, Tumorschmerzen

## Immuncheckpointinhibitoren

Immunantworten bei Tumorerkrankungen werden über spezifische Checkpoints reguliert. Ziel ist, eine überschießende Immunantwort und einen Angriff auf eigene Körperzellen zu vermeiden. ICI, wie Anti-PD-1-, Anti-PD-L1-, Anti-CTLA-4-Antikörper, blockieren die hemmende Interaktion zwischen antigenpräsentierenden Zellen und T-Lymphozyten an den sog. Checkpoints. Hierdurch können T-Zellen wieder verstärkt stimuliert und gegen den Tumor wirksam werden. ICI induzieren häufig autoimmune Reaktionen. Das Nebenwirkungsspektrum der Immuntherapie mit ICI unterscheidet sich stark von dem der Chemotherapie. Die unerwünschten Wirkungen, zu denen auch CRF gehört, können sowohl frühzeitig als auch verzögert auftreten und alle Organsysteme betreffen. Frühe Reaktionen sind Juckreiz und Exantheme, späte (ab 7./8. Woche) neurologische Nebenwirkungen, Endokrinopathien und Kolitis. Die Störungen, die Autoimmunerkrankungen ähneln, können durch autoreaktive T-Zellen, Autoantikörper und proinflammatorische Zytokine hervorgerufen werden. Immunologisch bedingte unerwünschte Wirkungen jeden Grades wurden in 15–90 % der Studien, Grad 3/4 in 0,5–13 % gefunden [19]. Unter Ipilimumab-Behandlung wurde mehr Kolitis, Exantheme und Hypophysitis, bei PD-1/PD-L1-

Antikörpern mehr Schilddrüsendysfunktion, Lebertoxizität und Pneumonitis beobachtet [26].

Während für die immunologisch bedingten organbezogenen Nebenwirkungen der ICI Leitlinien für das Management vorliegen [11, 19], muss die Behandlung der CRF, die auch Langzeitfolge sein kann [16], individualisiert und patientenzentriert erfolgen.

Die **Tab. 2** zeigt die in Europa zugelassenen ICI mit Angaben zur Prävalenz der Fatigue.

## Methodische Vorgehensweise

Die Arbeit basiert auf einer selektiven Literatursuche (PubMed, Cochrane Library, Google Scholar) und bezieht Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network NCCN („Cancer-related fatigue“ [18] und „Management of immunotherapy-related toxicities“ [19]) sowie die ESMO-Leitlinien „Cancer-related fatigue“ [7] und „Management of toxicities from immunotherapy“ [11] mit ein.

## Immuncheckpointinhibitoren und Fatigue

Tumorassoziierte Fatigue (CRF) unter PD-1/PD-L1-Inhibitor-Therapie ist die häufigste unerwünschte Wirkung. PD-1-Inhibitoren haben eine höhere Fatigue-Inzidenz

(16–37 %) im Vergleich zu den PD-L1-Inhibitoren (12–24 %) [17, 27]. Die höchste Inzidenz höhergradiger CRF besteht für die Kombinationstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab [23]. Früh einsetzende CRF in den ersten vier Wochen ist ein ungünstiger prognostischer Faktor mit kürzerem progressionsfreiem Überleben (PFS) und kürzerem Gesamtüberleben (OS), während spät beginnende CRF keine Korrelation mit PFS und OS aufweist [5].

Randomisierte Vergleichsstudien der ICI-Monotherapie mit Chemotherapie zeigen ein niedrigeres CRF-Risiko für die Immuntherapie. In einer Metaanalyse von 7 Studien lag die CRF aller Grade für ICI bei 19,9 % im Vergleich zur Chemotherapie 27,7 % und für schwerere Grade 3/4 bei 0,7 vs. 4 % [20].

In randomisierten placebokontrollierten Studien mit ICI fanden sich im Placeboarm hohe Anteile von Patienten mit CRF [1, 6].

Zytokinausschüttungen (IL-6, IL-1) nach ICI-Therapie können Stimmung, Metabolismus und Muskelmasse beeinträchtigen [24].

Die Ursachen der CRF unter ICI-Therapie sind vielfältig und müssen unter der Behandlung zeitnah abgeklärt werden. Dies gilt insbesondere für die Erkrankungen, bei denen eine kausale Therapie möglich ist. Daher ist ein Screening auf CRF vor Einleitung der Therapie, im Verlauf der Therapie sowie nach Therapieabschluss wichtig.

## Diagnostik der CRF

In Leitlinien, z. B. des NCCN [18], wird empfohlen, alle Patienten in regelmäßigen Abständen auf das Vorliegen einer CRF zu screenen, z. B. mit einer Skala von 0 (keine Müdigkeit) bis 10 (stärkste vorstellbare Müdigkeit) in den letzten 7 Tagen. Ab einem Score von 4 oder mehr besteht der Verdacht auf eine klinisch relevante CRF. Dann sollten zur differenzialdiagnostischen Abklärung und zur Therapieplanung folgende Maßnahmen stattfinden [10]:

1. eine ausführliche Anamnese u. a. mit Fragen zu ...
  - a) Symptomen der CRF (Art, Intensität, Häufigkeit),
  - b) Beginn (Zeitpunkt, Situation) und Verlauf,

**Tab. 2** Prävalenz der Fatigue bei derzeit zugelassenen ICI (gemäß Zulassungsstudien)

Substanz	Zielstruktur	CRF (Mono, alle Grade; %)	CRF (Mono, Gr. 3–4; %)	CRF (Kombi, alle Grade; %)	CRF (Kombi, Gr. 3–4; %)
Ipilimumab	CTLA-4	24; 27	6,9	43 (+Nivolumab)	5
Pembrolizumab	PD-1	33	1	37 (+Chemo), 38 (+Axitinib)	k. A.
Nivolumab	PD-1	28	1	43 (+Ipilimumab)	5
Cemiplimab	PD-1	21,5	k. A.	k. A.	k. A.
Avelumab	PD-L1	32,4	k. A.	k. A.	k. A.
Atezolizumab	PD-L1	31,6	2,8	32,8	3,7
Durvalumab	PD-L1	23,8	0,2	32,1(+Eto/Carbopl.)	3,4

- c) früheren Lebensphasen mit ähnlichen Beschwerden,
  - d) Beeinträchtigung (Art und Ausmaß),
  - e) Tumorstatus,
  - f) somatischen und psychischen Komorbiditäten,
  - g) Medikamenten und Nahrungsergänzungsmitteln,
  - h) körperlicher Aktivität,
  - i) Ernährung,
  - j) Schlaf,
  - k) der (psycho)sozialen Situation (Belastungen, Ressourcen);
2. Abklärung der zur Aufnahme in die ICD-10 vorgeschlagenen diagnostischen Kriterien [3], s. dazu auch [30];
  3. körperliche Untersuchung plus Labor-diagnostik:  
Obgleich die Ursache der CRF im Zusammenhang mit einer ICI-Therapie noch unzureichend geklärt ist, sollten speziell auch Funktionsstörungen der Schilddrüse, Hypophyse und andere endokrine Störungen ausgeschlossen werden [11]. Bei Verdacht auf CRF als Nebenwirkung der ICI-Therapie wird in der Leitlinie des NCCN [19] folgende Vorgehensweise empfohlen:
    - a) neben körperlicher Untersuchung auch Vitalzeichen (Gewicht, Temperatur, EKG, Blutdruck, Sauerstoffsättigung),
    - b) Labor: großes Blutbild, CRP, TSH, T4; Cortisol (morgens), bei auffälligem Cortisolspiegel auch ACTH (morgens), Testosteron (bei Männern),
    - c) Medikamentenanamnese

Zudem sollen diese Untersuchungen ggf. Hinweise auf weitere Erkrankungen mit Kardinalsymptom Müdigkeit liefern, die keine ICI-Nebenwirkungen sind.

## Management

### Patienten über CRF informieren

CRF gehört zu den belastendsten Symptomen einer Krebserkrankung und deren Therapie [2] und löst bei Patienten Ängste aus. Patienten sollten daher möglichst schon vor der Primärtherapie gemäß dem Grundsatz „primum non nocere, secundum cavere, tertium sanare“ und besonders vor der Therapie mit ICI einfühlsam und beruhigend über eine mögliche CRF aufgeklärt werden. Durch eine gute Aufklärung lässt sich möglicherweise auch das Risiko für Noceboeffekte mit der unerwünschten Folge von Therapieabbrüchen reduzieren. In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie zur adjuvanten Therapie des malignen Melanoms mit Ipilimumab gaben 30 % der Placebopatienten CRF als unerwünschte Wirkung an im Vergleich zu 40 % für das Prüfmedikament [6]. In einer Metaanalyse wurden die Placeboeffekte von 10 randomisierten Immuntherapiestudien geprüft. Insgesamt trat bei 85 % irgendein Grad einer unerwünschten Wirkung und bei 18 % Grad 3/4 auf. Dabei hatten im Mittel 1 % der Patienten eine Grad-3/4-Fatigue [4].

Placebo- und Noceboeffekte sind im Zusammenhang mit CRF schon lange Gegenstand der Forschung. In mehreren Studien, die von Roji et al. [22] reviewt wurden, konnte gezeigt werden, dass es unter Placebo zu einer Verbesserung der CRF kommt, selbst wenn den Studienteilnehmern bewusst war, dass sie Placebo einnehmen. Geeignete Formulierungen können (unabhängig von der ärztlichen Pflicht zur Aufklärung über mögliche Nebenwirkungen) sein: „Es gibt eine neue Therapie mit Chance auf Heilung, das ist hart, aber machbar, und ich wäre an Ihrer Seite“ [15].

Zusätzlich zu erfahren, dass die zwar unangenehmen Beschwerden „einen Namen haben“, dass es anderen Patienten auch so geht, dass sie i. d. R. kein Zeichen für den nahenden Tod sind und dass man etwas dagegen tun kann, vermittelt Sicherheit und macht die Beschwerden erträglicher.

### Kausale Therapie von Ursachen und Einflussfaktoren

Falls durch die Diagnostik behandelbare Ursachen bzw. Einflussfaktoren identifiziert worden sind, sollten sie so weit möglich leitliniengerecht behandelt werden. Bei ICI zeigt sich CRF vor allem im Zusammenhang mit subklinischer und klinisch manifester Hypothyreose, Hypophysitis, Polymyalgia rheumatica und Myokarditis. Für die Behandlung der CRF im Rahmen dieser Krankheitsbilder wird auf die aktuellen Leitlinien der ESMO [11] und des NCCN [19] verwiesen.

Falls die Fatigue eine Nebenwirkung der ICI-Therapie ist, wird in der Leitlinie des NCCN [19] folgende Vorgehensweise empfohlen (■ Tab. 3):

### Symptomatische Interventionen

Zur symptomatischen Therapie der CRF stehen Interventionen mit Evidenz aus placebokontrollierten RCT mit CRF als primärem Endpunkt, systematischen Reviews und Metaanalysen zur Verfügung, als Überblick z. B. in [9, 13]. Die Studien wurden allerdings nicht schwerpunktmäßig mit Patienten mit ICI-Therapie durchgeführt, weshalb hier eine Einschränkung auf nichtpharmakologische Maßnahmen erfolgt, wie sie z. B. auch in den Leitlinien (z. B. [7, 18]) empfohlen werden. Aktuell wird jedoch eine Studie zur Wirksamkeit von Methylphenidat und körperlicher

Tab. 3 CRF als Toxizität der ICI-Therapie und empfohlene Maßnahmen [19]	
Intensität der Fatigue/ Toxizitätsgrad	Empfohlene Maßnahmen
Milde Fatigue (G1)	Immuntherapie fortsetzen Bei diagnostischen Auffälligkeiten weiterführende Diagnostik
Moderate Fatigue (G2)	Immuntherapie fortsetzen, wenn Alltagsbeeinträchtigungen durch Management beherrschbar sind Bei diagnostischen Auffälligkeiten weiterführende Diagnostik Falls keine behandelbare Ursache gefunden wird, Versuch mit niedrig dosierten Kortikosteroiden
Schwere Fatigue (G3, G4)	Immuntherapie ggf. unterbrechen Bei diagnostischen Auffälligkeiten weiterführende Diagnostik initiieren

Aktivität bei CRF bei Melanompatienten unter ICI durchgeführt [29].

Geeignete Interventionen sind (s. z. B. [7, 9, 18]):

- Steigerung der körperlichen Aktivität (Ausdauer und Kraft), z. B. mit dem Trainingsprogramm der Deutschen Fatigue Gesellschaft e. V. „Fitness trotz Fatigue“ [12]. Die Broschüre steht auf der Website der Deutschen Fatigue Gesellschaft zum Download zur Verfügung [31]
- Aktivitätsmanagement, z. B. (Prioritäten setzen, Aktivitäts- und Ruhephasen ausbalancieren, Fatigue-Tagebuch führen)
- Psychoonkologische Unterstützung zur Bewältigung psychosozialer Belastungen [14]
- Mind-Body-Verfahren wie z. B. Yoga, Qigong, Achtsamkeit, Musiktherapie
- Optimierung der Ernährung, z. B. Fatigue Reduction Diet [28]; ggf. Ernährungsberatung initiieren
- das Selbstmanagementprogramm „Fatigue individuell bewältigen“ (FIBS) [21]

Entsprechend der multikausalen Verursachung der CRF ist eine multimodale Therapie gegenüber Einzelinterventionen vorzuziehen. Welche Interventionen infrage kommen, ist abhängig von möglichen Kontraindikationen sowie von individuellen Möglichkeiten und Interessen der Patienten. Die Entscheidung, was umgesetzt wird, sollte immer im Sinne der partizipativen Entscheidungsfindung erfolgen, damit der Patient die Maßnahmen mitträgt.

#### Fazit für die Praxis

- CRF kommt im Zusammenhang mit ICI sehr häufig vor.
- Die Genese ist häufig multikausal, und CRF ist daher nur selten eine rein substanzbedingte Nebenwirkung.
- Um auch andere Ursachen und Einflussfaktoren identifizieren zu können, ist Differenzialdiagnostik erforderlich.
- Da CRF bei ICI auch mit Noceboeffekten assoziiert sein kann, ist eine frühzeitige, beruhigende und auf einer tragfähigen Arzt-Patienten-Beziehung basierende Aufklärung über CRF wichtig.
- Die Behandlung der CRF, für die evidenzbasierte Therapien zur Verfügung stehen, sollte individualisiert und patientenzentriert erfolgen.
- Partizipative Entscheidungsfindung gemeinsam mit dem Patienten ist sinnvoll.

#### Korrespondenzadresse



**Dr. phil. Irene Fischer**  
Institut für Tumor-Fatigue-Forschung  
Buchklingen 19, 91448 Emskirchen,  
Deutschland  
Irene.Fischer@fatigue-forschung.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** I. Fischer, J.U. Ruffer und M.E. Heim geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

## Literatur

1. Abdel-Rahman O, Helbling D, Schmidt J et al (2016) Treatment-associated fatigue in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors; a systematic review and meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 28(10):e127–e138. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2016.06.008>
2. Bower JE (2019) The role of neuro-immune interactions in cancer-related fatigue. *Biobehavioral risk factors and mechanisms*. *Cancer* 125(3):353–364. <https://doi.org/10.1002/cncr.31790>
3. Cella D, Passik S, Jacobsen PB et al (1998) Progress toward guidelines for the management of fatigue. *Oncology* 12(11A):369–378
4. Chacón MR, Enrico DH, Burton J et al (2018) Incidence of placebo adverse events in randomized clinical trials of targeted and immunotherapy cancer drugs in the adjuvant setting. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 1(8):e185617. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.5617>
5. Cortellini A, Vitale MG, de Galitiis F et al (2019) Early fatigue in cancer patients receiving PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors: an insight from clinical practice. *J Transl Med* 17(1):376. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-02132-x>
6. Eggermont A, Chiarion-Sileni V, Grob J et al (2015) Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16(5):522–530. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70122-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70122-1)
7. Fabi A, Bhargava R, Fatigoni S et al (2020) Cancer-related fatigue: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 31(6):713–723. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.02.016>
8. Fischer I, Riedner C, Bojko P et al (2016) Consultation program for patients with cancer-related fatigue. A systematic evaluation of the experiences of the Bavarian cancer society. *Oncol Res Treat* 39(10):646–651. <https://doi.org/10.1159/000448907>
9. Fischer I, Ruffer JU, Bessler M et al (2017) Tumor-Fatigue-Sprechstunde der Bayerischen Krebsgesellschaft e. V.: Was passiert da eigentlich? Teil 2: Beratung. *Forum* 32(2):160–163
10. Fischer I, Heim ME, Bessler M et al (2017) Tumor-Fatigue-Sprechstunde der Bayerischen Krebsgesellschaft e. V.: Was passiert da eigentlich? Teil I: (Differential-) Diagnostik. *Forum* 32(1):64–67
11. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C et al (2017) Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 28(suppl\_4):iv119–iv142. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx225>
12. Heim ME, Elsner v d Malsburg ML, Niklas A (2007) Randomized controlled trial of a structured training program in breast cancer patients

- with tumor-related chronic fatigue. *Onkologie* 30:429–434
13. Horneber M, Fischer I, Dimeo F et al (2012) Tumor-assoziierte Fatigue. *Epidemiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie. Dtsch Arztebl* 109(9):161–172
  14. Leitlinienprogramm Onkologie (2014) Psychoonkologie bei erwachsenen Krebspatienten – Kurzform. [http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx\\_sbdownloader/LL\\_Psychoonkologie\\_OL\\_Kurzversion.pdf](http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Psychoonkologie_OL_Kurzversion.pdf). Zugegriffen: 4. Febr. 2014
  15. Lohmann M, Rüffer JU (2020) Wenn eine Begegnung alles verändert. *Ärztinnen und Ärzte erzählen*, 1. Aufl. atp, Köln
  16. Mamoor M, Postow MA, Lavery JA et al (2020) Quality of life in long-term survivors of advanced melanoma treated with checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 8(1):e260. <https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000260>
  17. Naidoo J, Page DB, Li BT et al (2015) Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 26(12):2375–2391. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv383>
  18. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (2021) Cancer-related fatigue. Version 1.2021
  19. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (2021) Management of immunotherapy—related toxicities. Version 1.2021
  20. Nishijima TF, Shachar SS, Nyrop KA et al (2017) Safety and tolerability of PD-1/PD-L1 inhibitors compared with chemotherapy in patients with advanced cancer: a meta-analysis. *Oncologist* 22(4):470–479. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0419>
  21. Reif K, de Vries U, Petermann F et al (2013) A patient education program is effective in reducing cancer-related fatigue: a multi-centre randomised two-group waiting-list controlled intervention trial. *Eur J Oncol Nurs* 17(2):204–213. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2012.07.002>
  22. Roji R, Stone P, Ricciardi F et al (2020) Placebo response in trials of drug treatments for cancer-related fatigue: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *BMJ Support Palliat Care*. <https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2019-002163>
  23. Santoni M, Conti A, Buti S et al (2018) Risk of fatigue in cancer patients treated with anti programmed cell death-1/anti programmed cell death ligand-1 agents. A systematic review and meta-analysis. *Immunotherapy* 10(15):1303–1313. <https://doi.org/10.2217/imt-2018-0067>
  24. Schubert C, Hong S, Natarajan L et al (2007) The association between fatigue and inflammatory marker levels in cancer patients: a quantitative review. *Brain Behav Immun* 21(4):413–427. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.11.004>
  25. Trajkovic-Vidakovic M, de Graeff A, Voest EE et al (2012) Symptoms tell it all: a systematic review of the value of symptom assessment to predict survival in advanced cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 84(1):130–148. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2012.02.011>
  26. de Velasco G, Je Y, Bossé D et al (2017) Comprehensive meta-analysis of key immune-related adverse events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 inhibitors in cancer patients. *Cancer Immunol Res* 5(4):312–318. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-16-0237>
  27. Wang B-C, Zhang Z-J, Fu C et al (2019) Efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 agents vs chemotherapy in patients with gastric or gastroesophageal junction cancer: a systematic review and meta-

## Cancer-related fatigue and immune checkpoint inhibitors

Cancer-related fatigue (CRF) is a common, burdensome, debilitating subjective sense of tiredness or exhaustion in patients with cancer. The pathogenesis is assumed to be multifactorial with CRF being a final common pathway. Among other things, treatment with immune checkpoint inhibitors (ICI) is also associated with CRF. However, the toxic adverse events of ICI are not inevitably the only cause for CRF. Therefore, the diagnostic procedure should address other possible influencing factors, e.g., somatic, mental, cognitive, and psychosocial causes. To manage CRF evidence-based, causal, and symptomatic therapies are available. The key condition to manage CRF is active listening and shared decision making (SDM) with the goal to select those interventions from the broad spectrum of therapies that are best suited for the particular patient and their life circumstances. Providing information about ICI and CRF to reassure patients is already an effective intervention.

### Keywords

Immunotherapy · Cancer · Treatment-related fatigue · Diagnosis · Management

- analysis. *Medicine* 98(47):e18054. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018054>
28. Zick SM, Colacino J, Cornelliier Metal (2017) Fatigue reduction diet in breast cancer survivors. A pilot randomized clinical trial. *Breast Cancer Res Treat* 161(2):299–310. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-4070-y>
29. ClinicalTrials.gov (2020) Methylphenidate and physical activity to reduce cancer related fatigue due to anti PD1 immunotherapy. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03525873>. Zugegriffen: 20. Apr. 2021
30. Deutsche Fatigue Gesellschaft (2021) Diagnose. <https://deutsche-fatigue-gesellschaft.de/fatigue/diagnose/>. Zugegriffen: 1. Mai 2021
31. Deutsche Fatigue Gesellschaft (2020) Fitness trotz Fatigue. [https://deutsche-fatigue-gesellschaft.de/wp-content/uploads/2020/02/Ansicht\\_RZ\\_FitnessTrotzFatigue\\_Broschuere\\_181119.pdf](https://deutsche-fatigue-gesellschaft.de/wp-content/uploads/2020/02/Ansicht_RZ_FitnessTrotzFatigue_Broschuere_181119.pdf). Zugegriffen: 01. Mai 2021