

# EINE DIAGNOSE MIT VIELEN GESICHTERN – FATIGUE AUS RHEUMATOLOGISCHER UND GASTROENTEROLOGISCHER SICHT

---

**Prof. Dr. med. Herbert Kellner**

Fachärztlich-internistische Praxis mit Schwerpunkten Rheumatologie und Gastroenterologie –  
München-Nymphenburg  
Ärztlicher Leiter Abteilung Rheumatologie, Krankenhaus Neuwittelsbach – München

**Dr. med. Kirsten Wittke**

Institut für Medizinische Immunologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

## 1. EINLEITUNG

Fatigue ist ein körperlicher, geistiger und seelischer Erschöpfungszustand unabhängig von Belastungen. Dabei bringen Ruhe- und Schlafphasen keine nachhaltige Erholung. Es handelt sich um eine komplexe, multifaktorielle Erkrankung, die durch physische, psychologische, lebensstil- und krankheitsabhängige Faktoren beeinflusst werden kann. Menschen mit Depressionen, Schlafstörungen, Übergewicht, Anämie sowie chronischen, insbesondere chronisch-entzündlichen und onkologischen Erkrankungen sind häufiger von Fatigue betroffen. Zu den typischen chronischen Erkrankungen, bei denen eine Fatigue zu finden ist, zählen Autoimmunerkrankungen, wie z. B. rheumatoide Arthritis (RA), systemischer Lupus erythematodes (SLE) und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Fatigue kann jedoch auch ohne Assoziation mit chronischen Erkrankungen vorkommen, wie z. B. beim chronischen Fatigue-Syndrom (CFS). Unabhängig von der Ursache beeinflusst die Fatigue die Lebensqualität der Betroffenen negativ

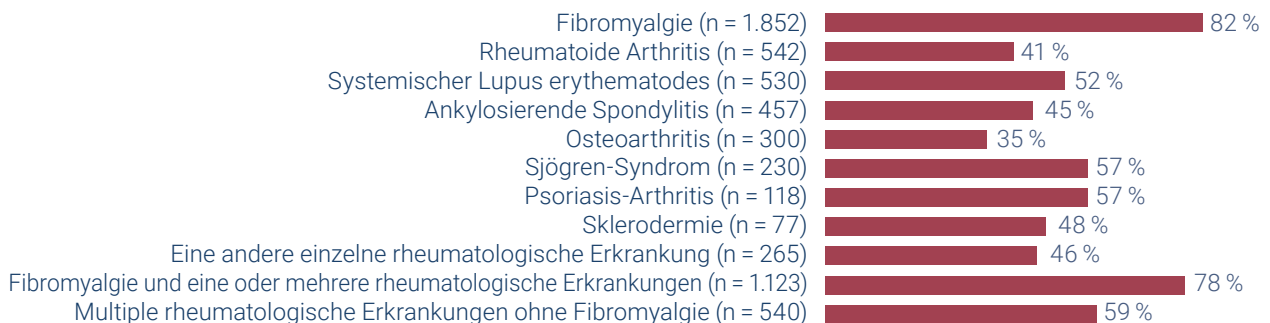
und hat einen starken Einfluss auf die soziale Teilhabe sowie die Arbeitsfähigkeit. Aus diesem Grund sollte die Fatigue als behandlungsbedürftige Erkrankung bzw. Symptomkomplex wahrgenommen werden. Bisher gibt es jedoch keine Medikation zur kausalen Therapie der Fatigue. Mögliche Behandlungsansätze umfassen neben der Behandlung der Grunderkrankung symptomorientierte, verhaltenstherapeutische und kognitive Therapien sowie Selbstmanagement-Programme [Ahn und Ramsey-Goldman 2012, Baum et al. 2017, Borren et al. 2019, Stebbings und Treharne 2010].

Ziel der CME ist es, die Fatigue bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen aus rheumatologischer und gastroenterologischer Sicht näher zu betrachten und eine Abgrenzung zum CFS aufzuzeigen. Diese Fortbildung beinhaltet einen Überblick zu der Epidemiologie, der Ursache und der Diagnose sowie zu den Therapiemöglichkeiten der Fatigue abhängig von der zugrunde liegenden Ursache.

## 2. EPIDEMIOLOGIE DER FATIGUE

Die Datenlage zur Prävalenz der Fatigue in der Allgemeinbevölkerung ist gering. In verschiedenen Studien konnte eine Prävalenz von 7 – 25 % ermittelt werden [Aritake et al. 2015, Cullen et al. 2002, Garland-Decker et al. 2019]. Patienten mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen, wie z. B. RA, SLE und CED, sind hingegen häufiger von Fatigue betroffen – meist werden hier Prävalenzen von etwa 40 – 80 % angegeben [Ahn und Ramsey-Goldman 2012, Borren et al. 2019, Stebbings und Treharne 2010]. Eine aktuelle internationale Online-Umfrage untersuchte das Auftreten von Fatigue bei 6.120 Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen. In dieser Studie gaben etwa zwei Drittel (65 %) der Befragten an, unter schwerer Fatigue zu leiden. Bei Patienten mit nur einer rheumatologischen Erkrankung lag die Prävalenz der schweren Fatigue bei 41 – 57 % (Abb. 1). Patienten mit mehreren rheumatologischen

Erkrankungen waren hingegen mit einer Prävalenz von 78 % häufiger betroffen [Overman et al. 2016]. Weitere Ergebnisse zeigen zudem, dass auch die Krankheitsaktivität bei rheumatologischen Erkrankungen und CED einen Einfluss auf die Prävalenz der Fatigue haben kann. So leiden Patienten mit hoher Krankheitsaktivität eher unter Fatigue bzw. schwerer Fatigue. Jedoch ist die Krankheitsaktivität nicht die einzige Ursache der Fatigue, denn auch bei einem Großteil der Patienten in Remission kann eine Fatigue diagnostiziert werden [Bedaiwi et al. 2015, Borren et al. 2019, Druce et al. 2016, Olsen et al. 2016]. Eine internationale Umfrage zur Fatigue bei 655 Patienten mit CED verdeutlicht dies. So litten etwa drei Viertel (73 %) der Patienten mit aktiver Erkrankung und ein Drittel der Patienten in Remission (36 %) unter Fatigue [Danese et al. 2014].



**Abb. 1:** Prävalenz der schweren Fatigue bei Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen; modifiziert nach [Overman et al. 2016].

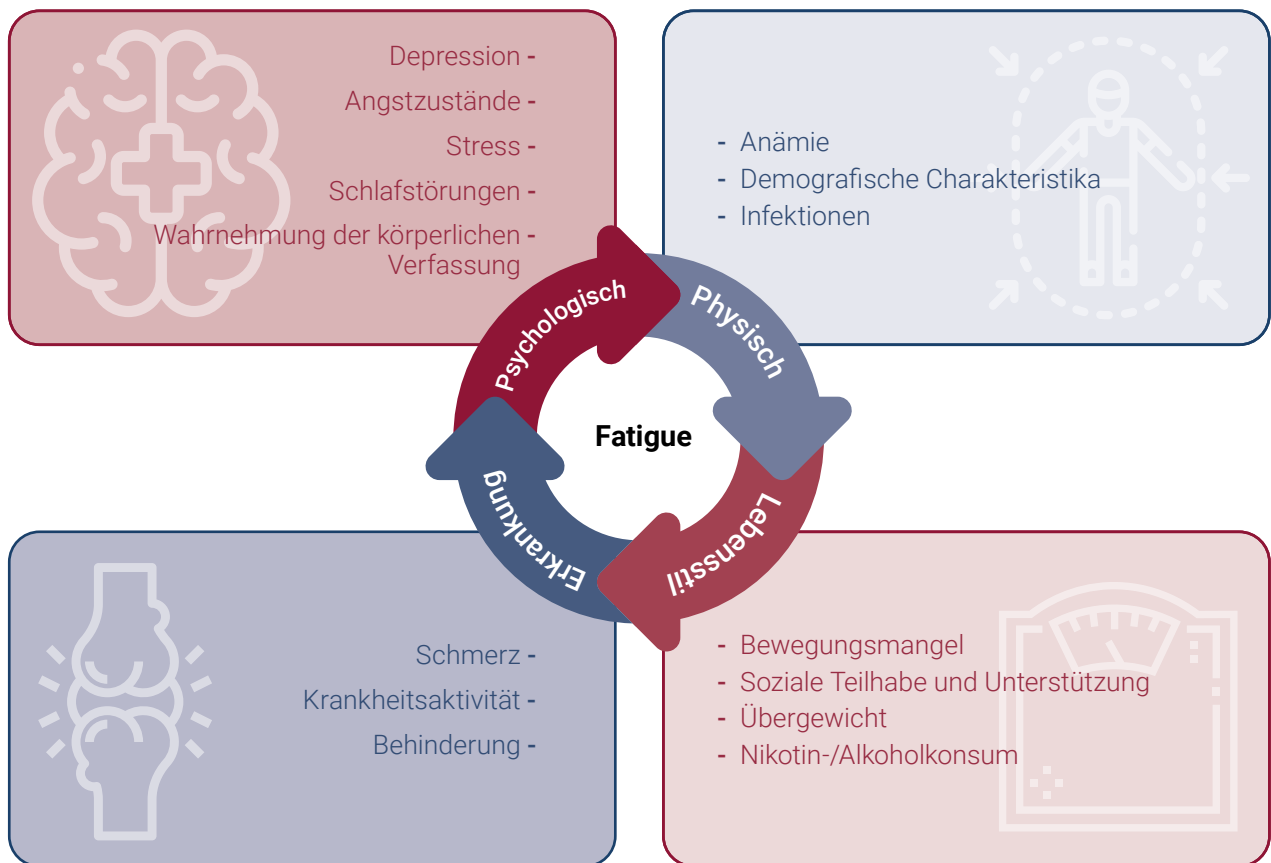
Eine weitere Erkrankung, bei der die Fatigue ein Leitsymptom ist, stellt das CFS dar. Dabei handelt es sich um eine eigenständige chronische Erkrankung, die von der Fatigue bei onkologischen oder chronisch-entzündlichen Erkrankungen abzugrenzen ist. Eine umfangreiche Meta-Analyse epidemiologischer Daten

aus dem Zeitraum von 1980 bis 2018 schätzte die Prävalenz des CFS abhängig vom diagnostischen Vorgehen (Definition des *Center for Disease Control and Prevention* 1994, Interview) auf 0,89 % und 1,14 %. Frauen waren dabei etwa 1,5-mal häufiger betroffen als Männer [Lim et al. 2020].

### 3. URSACHE UND KLINISCHE BEDEUTUNG DER FATIGUE

Die Fatigue ist eine komplexe und multidimensionale Erkrankung, welche die Lebensqualität, die soziale Teilhabe und die Produktivität von Betroffenen erheblich beeinflusst [Baum et al. 2017, Romberg-Camps et al. 2010, Rupp et al. 2004, Schmeding und Schneider 2013, Yilmaz-Oner et al. 2017]. Eine Vielzahl von Aspekten kann die Entwicklung einer Fatigue sowie deren Ausprägung bestimmen. Dazu zählen psychologische, physische, lebensstil- und erkrankungsbedingte Faktoren (Abb. 2) [Ahn und Ramsey-Goldman 2012, Baum et al. 2017, Borren et al. 2019, Katz 2017, Stebbings

und Treharne 2010]. So können z. B. Angstzustände, Schlafstörungen, eine Anämie und Infektionen, aber auch Bewegungsmangel, Übergewicht, Nikotin- und Alkoholkonsum eine Fatigue begünstigen [Baum et al. 2017]. Bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen sind jedoch die körperliche Verfassung und Depressionen sowie Schmerzen bei RA häufig die am stärksten mit Fatigue assoziierten Variablen [Ahn und Ramsey-Goldman 2012, Borren et al. 2019, Druce und Basu 2019, Huppertz-Hauss et al. 2017, Katz et al. 2016].



**Abb. 2:** Überblick zu den Faktoren, welche die Fatigue beeinflussen können; modifiziert nach [Baum et al. 2017, Borren et al. 2019, Katz 2017].

Es wird vermutet, dass die Inflammation bei Erkrankungen wie RA, SLE und CED einen Einfluss auf die Entstehung der Fatigue haben kann, da Entzündungsmarker mit dem Vorhandensein der Fatigue korrelieren und sich eine entsprechende Behandlung der Inflammation bei Therapieansprechen positiv auf die Fatigue auswirken kann. Jedoch leiden eine Vielzahl von Patienten trotz Remission weiterhin unter Fatigue, sodass man auch bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen von einem multifaktoriellen Ursprung der Fatigue ausgeht [Borren et al. 2019, Katz 2017].

So spielen z. B. Schmerzen bei Fatigue ebenfalls eine wichtige Rolle, wie vor allem verschiedene Studien zur RA verdeutlichen. Generell gilt die Schmerzfreiheit für Patienten mit RA als eines der wichtigsten Kriterien für eine erfolgreiche Behandlung der Erkrankung [Lee 2013]. Zudem belegen mehrere Studien einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Fatigue und Schmerzen. Ein systematischer Review mit mehr als 100.000 RA-Patienten zeigte, dass die Krankheitsaktivität die Fatigue beeinflussen kann, jedoch schien der Schmerz der Hauptfaktor für das Auftreten von Fatigue zu sein [Madsen et al. 2016]. Darüber hinaus wiesen RA-Patienten mit partieller oder kompletter Remission der Fatigue weniger Schmerzen auf, was auch hier einen Zusammenhang zwischen Fatigue und Schmerzen vermuten lässt [Druce et al. 2016]. Demzufolge ist nicht nur die Behandlung der Krankheitsaktivität, sondern auch die der Schmerzen von Bedeutung, um der Fatigue entgegenzuwirken.

Da chronisch-entzündliche Erkrankungen häufig mit Depressionen und Angstzuständen einhergehen, spielt auch dieser Aspekt bei der Ursache der Fatigue eine Rolle. Etwa 13 – 42 % der Patienten mit RA leiden unter Depressionen und sind damit zwei- bis viermal so häufig betroffen wie die Allgemeinbevölkerung [Dickens et al. 2002, Isik et al. 2007, Margaretten et al. 2011, Matcham et al. 2013]. Auch Patienten mit CED weisen häufiger Depressionen und Angstzustände auf, insbesondere wenn eine aktive Erkrankung vorliegt [Huppertz-Hauss et al. 2017, Mikocka-Walus et al. 2016]. Verschiedene Studien zeigten zudem einen Zusammenhang zwischen Fatigue und Depressionen sowie Angstzuständen [Borren et al. 2019, Katz 2017, Stebbings und Treharne 2010]. So lag der mittlere Fatigue-Score (visuelle Analogskala 0 – 10, höherer Score = schwerere Fatigue) in einer umfangreichen Registerstudie bei RA-Patienten mit Depression (n = 3.364) bei 6,5 im Vergleich zu 4,3 bei RA-Patienten ohne Depression (n = 18.767) [Wolfe und Michaud 2009]. In einer norwegischen Studienkohorte mit CED-Patienten mit mindestens 20-jähriger Erkrankungsdauer waren unter anderem Depressionen, Angstzustände und Schlafstörungen signifikant mit dem Auftreten von Fatigue assoziiert [Huppertz-Hauss et al. 2017].

Aufgrund der aktuellen Erkenntnisse geht man davon aus, dass der Fatigue bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen eine multifaktorielle Ursache zugrunde liegt, sodass eine Therapie der Autoimmunerkrankung selbst nicht immer zu einer Verbesserung der Fatigue führt und weitere Aspekte in Betracht gezogen werden sollten.

## 4. PATHOMECHANISMUS DER FATIGUE

Die pathomechanistischen Ursachen der Fatigue können je nach Fatigue-Entität variieren. Es wird vermutet, dass die Ursache der Erkrankung generell auf immunologische und metabolische Dysfunktionen zurückzuführen ist [Borren et al. 2019, Bower 2014, Missailidis et al. 2019, Norheim et al. 2011]. Im Folgenden werden die pathomechanistischen Vorgänge bei Autoimmunerkrankungen näher beleuchtet.

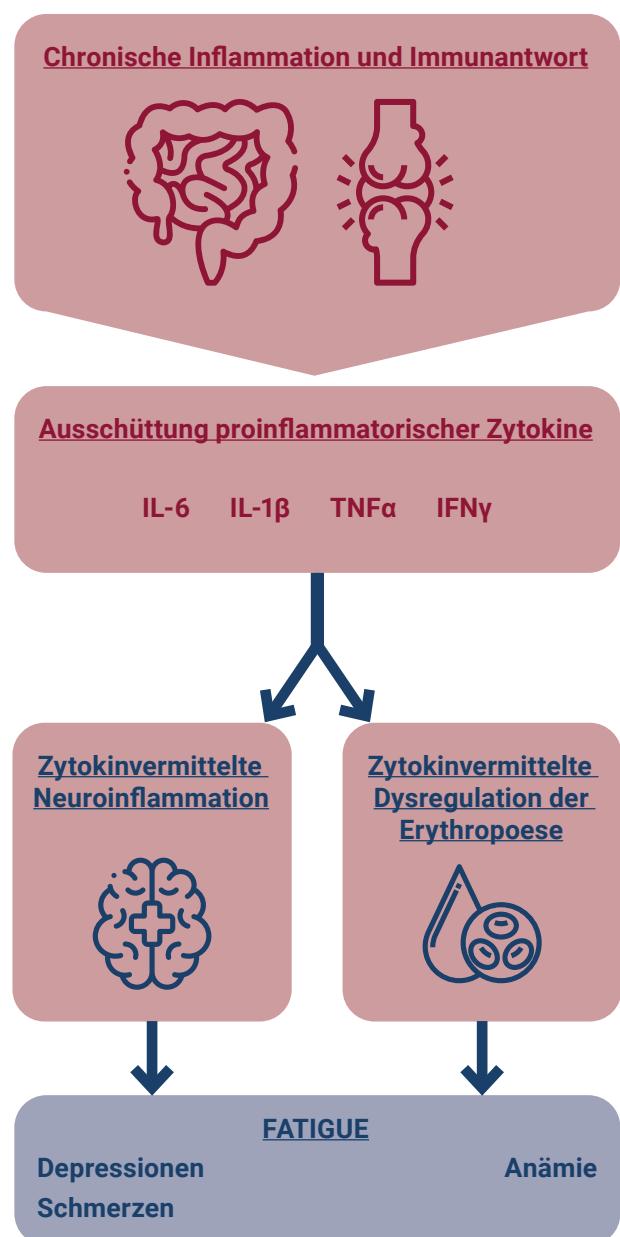
Es wird angenommen, dass bei Autoimmunerkrankungen eine chronische Entzündung die Fatigue begünstigen kann. Proinflammatorische Zytokine, welche durch Immunzellen gebildet und ausgeschüttet werden, sind für die Entstehung und Aufrechterhaltung der Inflammation verantwortlich. Bei chronischer Entzündung können periphere proinflammatorische Zytokine über eine Aktivierung des Vagusnervs oder anderer zuführender Nerven mit dem Hirn kommunizieren

sowie aktiv oder passiv über die Blut-Hirn-Schranke in das Gehirn einwandern und dort eine Neuroinflammation induzieren. Diese kann zu Dysfunktionen des zentralen und autonomen Nervensystems führen, was zur Ausbildung von Fatigue und Fatigue-assoziierten Ursachen wie Depressionen und Schmerzen beitragen kann (Abb. 3). Zu den bekannten Zytokinen, die Fatigue und Fatigue-assoziierte Ursachen beeinflussen, zählen Interleukin(IL)-1 $\beta$ , IL-6, Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) und Interferon  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) [Norheim et al. 2011, Walker et al. 2014, Zielinski et al. 2019].

Proinflammatorische Zytokine können im Gehirn verschiedene Prozesse modulieren. So beeinflussen sie z. B. den Monoaminmetabolismus, indem sie die Verfügbarkeit verschiedener Monoamine (Serotonin, Dopamin, Norepinephrin) durch eine erhöhte Verstoffwechslung, eine erhöhte Wiederaufnahme und eine reduzierte Synthese herabsetzen. Auf diese Weise können Fatigue und Depressionen gefördert werden, da Änderungen der Monoaminhomöostase eine zentrale Rolle bei deren Entstehung spielen. Serotonin-abhängige Signalwege sind für die Unterdrückung nozizeptiver Reize (analgetische Effekte) von Bedeutung, sodass sich eine Änderung der Monoaminhomöostase auf das Schmerzempfinden auswirken könnte [Boakye et al. 2016, Miller und Raison 2016, Morris et al. 2016]. Zytokine können ebenfalls die Expression des Neurotrophins BDNF (*Brain-Derived-Neurotrophic Factor*), das für die synaptische Plastizität essenziell ist, reduzieren. Es wird vermutet, dass BDNF eine wichtige Funktion bei der Entwicklung von Depressionen und chronischen Schmerzen einnimmt und darüber die Entstehung einer Fatigue beeinflusst [Boakye et al. 2016, Calabrese et al. 2014, Miller und Raison 2016]. Zusätzlich tragen proinflammatorische Zytokine zu einer Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse („Stressachse“) in Form einer Hyperaktivität bei. Die daraus resultierende Kortisolresistenz kann die Inflammation weiter verstärken, wodurch die Ausbildung von Fatigue, Depressionen und Schmerzen wiederum gefördert werden kann [Boakye et al. 2016, Norheim et al. 2011, Silverman und Sternberg 2012]. Neben der Förderung der Neuroinflammation tragen proinflammatorische Zytokine auch über eine Dysregulation der Erythropoese zur Entstehung einer Fatigue bei (Abb. 3). Dabei verringern Zytokine die Eisenverfügbarkeit, reduzieren die Proliferation von

erythropoetischen Vorläuferzellen und beeinflussen die Aktivität von Erythropoetin, was die Ausbildung einer Anämie fördert [Weiss und Schett 2013].

Aufgrund der vielfältigen Mechanismen, die zu einer Entwicklung der Fatigue beitragen können, ist eine umfangreiche Anamnese und gezielte Diagnostik essenziell, um mögliche Ursachen der Fatigue abzuklären und eine geeignete Therapie einleiten zu können.



**Abb. 3:** Überblick zum Pathomechanismus der Fatigue; modifiziert nach [Norheim et al. 2011, Walker et al. 2014, Weiss und Schett 2013, Zielinski et al. 2019].

## 5. DIAGNOSTISCHES VORGEHEN

### 5.1. KLINISCHES BILD

Fatigue-Patienten erleben ein überwältigendes Gefühl von Müdigkeit, reduzierter Energie und Erschöpfung, welches durch Ruhe- und Schlafphasen nicht behoben werden kann. Die Fatigue hat einen negativen Einfluss auf die physische, soziale, kognitive und emotionale Funktionsfähigkeit der Betroffenen. Sie ist eine häufige Diagnose bei endokrinen, neurologischen, onkologischen und chronisch-entzündlichen Erkrankungen, aber auch Infektionen und Stoffwechselerkrankungen können eine Fatigue auslösen bzw. mit ihr

assoziiert sein. Es bedarf einer ausführlichen Anamnese und gezielter Diagnostik, um die Differenzialdiagnose der möglichen Grunderkrankung der Fatigue zu klären. Dabei sollte auch immer an die Ausschlussdiagnose CFS gedacht werden (Tab. 1) [Scheibenbogen et al. 2019].

Im folgenden Kapitel wird das diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf Fatigue detailliert vorgestellt. Zwei ausgewählte Fallbeispiele zum diagnostischen Vorgehen und dem Management der Fatigue sind in Box 1 und 2 zusammengefasst.

**Tab. 1:** Wichtige Differenzialdiagnosen der chronischen Fatigue; modifiziert nach [Scheibenbogen et al. 2019].

Rheumatologie	Endokrinologie/ Gynäkologie	Hämatologie/ Onkologie	Infektionen	Gastro- enterologie	Neurologie/ Psychiatrie
Undifferenzierte Kollagenose	Diabetes mellitus Hypothyreose	Anämie Tumorfatigue	Chronische Hepatitis	Chronisch- entzündliche Darmerkrankungen	Depression Multiple Sklerose
Polymyalgia rheumatica	Hashimoto- Thyreoiditis*	Hämochromatose	HIV-Infektionen	Zöliakie	Myasthenia gravis Parkinson/ Alzheimer
Lupus erythematodes	Morbus Addison	Idiopathische thrombozyto- penische Purpura	Chronische Sinusitiden	Primär biliäre/ sklerosierende Cholangitis	Schlafstörungen
Rheumatoide Arthritis	Hyperkalzämie		Chronische Enterovirus- infektionen	Morbus Meulengracht	Zervikale Spinal- stenose/ Schleudertrauma der Halswirbelsäule
Sjögren-Syndrom Sarkoidose	Endometriose*				
Spondyloarthritiden Fibromyalgie*					

\*kann als Komorbidität bei chronischem Fatigue-Syndrom auftreten

### 5.2. ANAMNESE UND WEITERE DIAGNOSTISCHE SCHRITTE

Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) gibt in ihrer aktuellen S3-Leitlinie „Müdigkeit“ umfassende Empfehlungen zum diagnostischen Vorgehen bei Verdacht auf Fatigue. Initial sollte eine sorgfältige Anamnese durchgeführt

werden, gefolgt von weiteren symptombedingten diagnostischen Schritten, um die Ursache der Fatigue abzuklären [Baum et al. 2017]. Obwohl Fatigue bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen häufig auftritt, sollte bei bekannter Erkrankung die Fatigue nicht vornehmlich auf den Krankheitsprozess bezogen werden. Es sollte eine gezielte Anamnese und Behandlung der Fatigue unabhängig von dieser Erkrankung erfolgen.

## Anamnese

In der Anamnese sollten die spezifischen Charakteristika sowie die Ursachen der individuellen Müdigkeitssymptome im Patientengespräch erfragt werden. Bei primärer ungeklärter Müdigkeit sollten anhand von Screeningverfahren Depressionen oder Angstzustände und vorherige Infektionen erfragt werden, da diese oft Ursache der Fatigue sind. Zudem sollten Vorerkrankungen, die soziale, familiäre und berufliche

Situation sowie somatische und vegetative Funktionen, Schlafmuster und Lebensstilfaktoren (z. B. Tabak- und Alkoholkonsum, Medikamenteneinnahme) erfragt werden. Ein Überblick zum Inhalt der Anamnese gibt Tabelle 2. Zur einfacheren Umsetzung kann der Anamnesefragebogen „Müdigkeit“, der zusammen mit der S3-Leitlinie erstellt wurde, eingesetzt werden ([www.awmf.org](http://www.awmf.org)) [Baum et al. 2017].

**Tab. 2:** Überblick zum Inhalt der Anamnese bei Verdacht auf Fatigue; modifiziert nach [Baum et al. 2017].

<b>1. Charakteristika der Müdigkeit:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Qualität</li> <li>• Dauer bzw. zeitlicher Verlauf</li> <li>• Ausmaß</li> <li>• Assoziierte Beschwerden</li> <li>• Funktionelle Beeinträchtigung (Mobilität, Familie, Beruf)</li> <li>• Assoziierte Veränderungen der Lebenssituation</li> <li>• Neue/ungewohnte Müdigkeit</li> </ul>
<b>2. Vorstellungen des Patienten zur Ätiologie der Fatigue</b>
<b>3. Soziale, familiäre, berufliche Situation (aktuell und biografisch)</b>
<b>4. Symptome von Depression und Angststörungen sowie weitere psychiatrische Erkrankungen</b>
<b>5. Somatische/vegetative Anamnese:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Funktion von Organsystemen (kardial, respiratorisch, gastrointestinal, urogenital, neurologisch, Gelenke, Haut)</li> <li>• Vorerkrankungen (vorangegangene Infekte und chronische Erkrankungen)</li> <li>• Verlauf des Körpergewichts</li> </ul>
<b>6. Schlaf:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dauer</li> <li>• Qualität</li> <li>• Zirkadianer Typ</li> <li>• Veränderung Schlaf-Wach-Rhythmus</li> <li>• Unterbrechungen/Störungen (z. B. Lärm, Schmerz, innere Unruhe, Schnarchen)</li> </ul>
<b>7. Einnahme von Medikamenten und sonstigen psychotropen Substanzen, Alkohol-, Koffein- und Tabakkonsum</b>
<b>8. Arbeits- und umweltmedizinische Basisanamnese:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beruflich oder umweltbedingte Belastungen durch Abgase, Chemikalien, andere Schadstoffe</li> <li>• Lärmbelastungen, Schichtarbeit</li> <li>• Zeitlicher Zusammenhang zwischen Belastung und Fatigue</li> <li>• Arbeitskollegen und Familienmitglieder auch betroffen</li> </ul>



## Weitere diagnostische Schritte

Aus der Anamnese ergeben sich symptombedingt weitere diagnostische Schritte, welche die unterschiedlichen Ursachen der Fatigue adressieren (z. B. psychische Störungen, Schlafstörungen, chronische Erkrankungen). Bei primär ungeklärter Müdigkeit ist eine Ganzkörperuntersuchung mit besonderer Beachtung von Leber und Milz, sonstiger Raumforderungen im Abdomen, der Lymphregionen, des Herzens, der Lunge, der oberen Atemwege und der Schleimhäute (Hydrierung, Blässe) und des Nervensystems sowie die Bestimmung laborchemischer Parameter (z. B. Blutglukose, Blutbild, Blutsenkung/C-reaktives Protein, Transaminasen oder  $\gamma$ -Glutamyl-Transferase, Thyreoidea-stimulierendes Hormon) sinnvoll. Bei klinischen Hinweisen und typischen Symptomen für eine metabolische, onkologische, neurologische oder chronisch-entzündliche Erkrankung sollte der Patient an einen Facharzt überwiesen werden, um die Diagnose abzusichern und eine geeignete Therapie einzuleiten [Baum et al. 2017].

Des Weiteren sollte als Ausschlussdiagnose auch das CFS beachtet werden. Das CFS ist eine eigenständige chronische Erkrankung und ist abzugrenzen von der Fatigue, die mit onkologischen oder chronisch-entzündlichen Erkrankungen assoziiert ist. Die Diagnostik erfolgt anhand von klinischen Symptomen, wobei die kanadischen Konsensuskriterien am häufigsten Einsatz finden [Carruthers et al. 2003]. Die Erkrankung beginnt meist nach einer Infektion, jedoch wird das CFS nur diagnostiziert, wenn die Beschwerden über einen Zeitraum von mehr als sechs Monaten vorliegen. Die mehr als 24 Stunden andauernde Zunahme der Beschwerden durch Belastung, die sogenannte postexertionale Malaise, ist ein Kardinalsymptom des CFS. Häufig treten Symptome einer Funktionsstörung des autonomen Nervensystems, wie z. B. ein posturales Tachykardiesyndrom (POTS), auf. Zu den weiteren typischen Symptomen zählen unter anderem grippeähnliche Symptome wie Gliederschmerzen, Halsschmerzen, schmerzhaftes Lymphknoten und subfebrile Temperaturen, welche meist zusammen mit ausgeprägten Konzentrations- und Gedächtnisproblemen, Wortfindungs- und Artikulationsstörungen, sensorischer Überempfindlichkeit (Licht, Lärm, Gerüche) sowie einer psychomotorischen Verlangsamung einhergehen können [Scheibenbogen et al. 2019].

Zur Abklärung der Fatigue-Ursache können weitere Hilfsmittel Einsatz finden. So kann z. B. ein frei geführtes Symptomtagebuch als Gesprächsgrundlage bei der Ursachenfindung und der Therapieentscheidung hilfreich sein. Auch können bestimmte Fragebögen bei spezifischem Verdacht angewendet werden (z. B. *Pittsburgh Sleep Quality Index*, *Beck Depression Inventory 2*, *State-Trait Anxiety Inventory*) [Baum et al. 2017].

Zur Bewertung der Fatigue gibt es bisher keine einheitlich genutzte, standardisierte Methode und es stehen keine quantitativen oder objektiven Bewertungsmethoden zur Verfügung. Die Bewertung der Fatigue erfolgt mittels Fragebögen zur Selbsteinschätzung der Patienten [Dittner et al. 2004, Hjollund et al. 2007]. Bei rheumatologischen und gastroenterologischen Erkrankungen kommen unter anderem die Fragebögen *Multidimensional Assessment of Fatigue* (MAF), *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue* (FACIT-F), *Patient Reported Outcome Measurement Information System Fatigue* (PROMIS-F) und *Inflammatory Bowel Disease Fatigue* (IBD-F) zum Einsatz (Tab. 3). Zudem kann z. B. die Schwere und der Einfluss der Fatigue auch durch die visuelle Analogskala (VAS) und die numerische Bewertungsskala (*Numeric Rating Scale*, NRS) bestimmt werden [Borren et al. 2019, NIH 2020, Stebbings und Treharne 2010].

## Chronische Fatigue nach Covid-19-Infektion

Nach einer Covid-19-Infektion leidet eine beträchtliche Anzahl von Patienten noch mehr als zwölf Wochen unter anhaltenden Symptomen, die unter dem Begriff „Long Covid“ zusammengefasst werden. Bei einem Teil der Patienten liegen Organschäden durch die akute Covid-19-Infektion vor. Bei einem anderen Teil, insbesondere bei Patienten mit initial mildem Verlauf der Infektion, können jedoch organisch keine Auffälligkeiten als Ursache der Symptome nachgewiesen werden. Ein sehr häufiges Symptom dieser Patienten ist eine anhaltende schwere Fatigue. Ein Teil dieser Patienten erfüllt dabei die kanadischen Konsensuskriterien für ein CFS. Generell sollte eine sorgfältige Evaluation der Patienten erfolgen, um eine frühzeitige kausale bzw. symptomatische Therapie sowie sinnvolle Rehabilitationsmaßnahmen einleiten zu können (vgl. auch AWMF-Leitlinie Long Covid) [Kedor et al. 2021, Koczulla et al. 2021, Nalbandian et al. 2021, Yong 2021].



**Tab. 3:** Überblick einiger ausgewählter Fragebögen zur Bewertung der Fatigue bei rheumatologischen und gastroenterologischen Erkrankungen; modifiziert nach [Borren et al. 2019, NIH 2020, Stebbings und Treharne 2010].

Fragebogen	Jahr	Indikation	Hauptcharakteristika
MAF	1991	RA	16 Fragen mit numerischer Skala (0 – 10) Höherer Score = schwerere Fatigue
FACIT-F	1997	Onkologische Erkrankung mit Anämie	13 Fragen mit 5-Punkte-Likert-Skala Niedrigerer Score = schwerere Fatigue
PROMIS-F	2004	Allgemeinbevölkerung, chronische Erkrankungen	Je nach Umfang 4 – 95 Fragen mit 5-Punkte-Likert-Skala Höherer Score = schwerere Fatigue
IBD-F	2014	CED	35 Fragen mit 5-Punkte-Likert-Skala Höherer Score = schwerere Fatigue

CED: chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, FACIT-F: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*, IBD-F: *Inflammatory Bowel Disease Fatigue*, MAF: *Multidimensional Assessment of Fatigue*, PROMIS-F: *Patient Reported Outcome Measurement Information System Fatigue*, RA: rheumatoide Arthritis

## 6. BESONDERHEITEN UND MANAGEMENT DER FATIGUE BEI RHEUMATOLOGISCHEN ERKRANKUNGEN

Die Fatigue zählt für Patienten mit RA neben Schmerzen und Gelenkbeschwerden zu einer der drei relevanten Hauptbeschwerden der Erkrankung. Dabei beeinflusst die Fatigue mehrere Domänen der Lebensqualität wie die körperliche Aktivität, die soziale Teilhabe, die psychische Gesundheit, Schmerzen und die Wahrnehmung des eigenen Gesundheitsstatus negativ [Rupp et al. 2004]. Zudem schränkt die Fatigue das Arbeitsleben ein. So sind RA-Patienten mit Fatigue eher von Arbeitsunfähigkeit betroffen und weisen eine höhere berufliche Abwesenheit, Präsentismus und Produktivitätsverlust auf als RA-Patienten ohne Fatigue [Druce et al. 2018]. Demzufolge ist die Fatigue eine ernstzunehmende Diagnose, die einer Behandlung bedarf, um die Lebensqualität zu verbessern und eine Arbeitsunfähigkeit zu verhindern.

Man geht davon aus, dass die proinflammatorischen Zytokine, welche zur Progression der rheumatologischen Entzündung beitragen, initial eine Fatigue auslösen können [Norheim et al. 2011]. Eine erfolgreiche Reduktion der Krankheitsaktivität hat jedoch nicht immer eine positive Wirkung auf die Fatigue. So beeinflusst eine Therapie der RA mit DMARD (*Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*) und Biologika das Vorhandensein der Fatigue nur mild bis moderat [Almeida et al. 2016, van Hoogmoed et al. 2013]. Trotz

Therapieansprechen und Remission kann die Fatigue bestehen bleiben [Druce et al. 2016, Olsen et al. 2016]. So zeigte eine britische Registerstudie, dass nur 37,3 % der Patienten ohne Krankheitsaktivität ebenfalls eine Remission der Fatigue aufwiesen, bei der Mehrheit der Patienten blieb die Fatigue bestehen [Druce et al. 2016]. Es wird vermutet, dass vielmehr Faktoren wie Schmerz, psychische Gesundheit und Schlaf Einfluss auf die Entstehung der Fatigue haben (siehe Kapitel 3) [Druce und Basu 2019].

Auch bei Patienten mit SLE wirken sich Depression, Schlaf, körperliche Aktivität und Schmerz auf die Fatigue aus. Bezüglich des Einflusses der Krankheitsaktivität gibt es bei diesem Krankheitsbild widersprüchliche Daten. Einige Studien zeigen einen Zusammenhang von Krankheitsaktivität und Fatigue, während in anderen Studien der Zusammenhang schwach oder nicht vorhanden ist [Ahn und Ramsey-Goldman 2012]. Trotzdem ist bei allen rheumatologischen Erkrankungen in jedem Fall eine Therapie der Krankheitsaktivität indiziert, um eine Remission zu erzielen.

Leiden Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen unter Fatigue, sollte die Ursache grundsätzlich ermittelt und adressiert werden. Ein Überblick zum Vorgehen gibt der Algorithmus zum multidisziplinären

Management in Abbildung 4. Nach Ausschluss von Medikamentennebenwirkungen und Komorbiditäten sollte der Entzündungsstatus und das Vorhandensein einer Anämie und von Schmerzen geprüft werden. Bei aktiver Entzündung sollte eine Optimierung der anti-inflammatorischen Therapie eingeleitet werden. Bei vorliegender Anämie und Schmerzen ist eine entsprechende Therapie zur Linderung dieser Symptome indiziert. Zudem sollten physiologische Komorbiditäten und Schlafstörungen als Ursache in Betracht gezogen und behandelt werden. Dabei können je nach Ausprägung pharmakologische und nichtpharmakologische Therapieansätze angewendet werden. Leidet der Patient weiterhin unter einer persistierenden Fatigue, können weitere Behandlungskonzepte zum Einsatz kommen. So können Patienten z. B. von einer Kombination aus Selbstmanagement-Programmen sowie verhaltenstherapeutischen und kognitiven Therapieansätzen profitieren. Dabei sollen Patienten lernen, negative Gedanken und Verhaltensmuster, die zur Fatigue beitragen, zu erkennen und durch gezielte Verhaltensänderung zu durchbrechen. Zudem kann ein an die Erkrankung angepasstes Ausdauertraining helfen, die Fatigue zu reduzieren [Ahn und Ramsey-Goldman 2012, Cramp et al. 2013, Neill et al. 2006, Stebbings und Treharne 2010]. Der Einsatz von Psychostimulanzien, wie z. B. Methylphenidat, kann bei der Behandlung von onkologisch bedingter Fatigue wirksam sein [Breitbart und Alici 2010, Gong et al. 2014, Minton et al. 2011]. Ob Psychostimulanzien sich ebenfalls positiv auf die Fatigue bei rheumatologischen Erkrankungen auswirken können, muss zukünftig in Studien untersucht werden. Bezüglich des Einsatzes von Nahrungsergänzungsmitteln gibt es leider kaum evidenzbasierte Empfehlungen. Mehrere kleinere Studien konnten eine Verbesserung der Fatigue und Konzentration unter Einsatz von Ginseng zeigen [Arring et al. 2018]. Auch Omega-3-Fettsäuren mit einem hohen Anteil von Eicosapentaensäure zeigen eine gewisse Wirksamkeit bei Fatigue und Konzentrationsstörungen. In einer kontrollierten Studie konnte bei Patienten mit CFS ein positiver Effekt auf die Fatigue durch die Gabe von essenziellen Fettsäuren erzielt werden [Behan et al. 1990].

#### **BOX 1: FALLBEISPIEL – MANAGEMENT DER FATIGUE BEI EINER PATIENTIN MIT RA**

Bei einer 46-jährigen Patientin wurde 2016 eine rheumatoide Arthritis diagnostiziert. Bereits Ende 2015 trat bei ihr eine zunächst nicht erklärbare Fatigue auf. Diese verschlimmerte sich bis zum Auftreten krankheitsspezifischer Gelenksymptome. Bei Mitteilung der Diagnose traten bei der Patientin depressive Verstimmungen auf, die mit Zukunftsängsten verbunden waren. Durch die dann eingeleitete Steroidtherapie kam es zu einer Besserung des Allgemeinbefindens, nicht jedoch der mit der Fatigue assoziierten Schlafstörungen mit nichterholsamen Schlafphasen. Der Einsatz von Methotrexat (MTX) als Basistherapeutikum führte nach Wochen zu einer Besserung der Gelenksymptome und der Möglichkeit, die Steroidtherapie zu beenden, die verringerte allgemeine körperliche Belastbarkeit besserte sich jedoch nicht. Nach einer weiteren in Kombination durchgeführten DMARD-Therapie (MTX/Leflunomid [LEF]) bestand die Notwendigkeit, eine biologische Therapie zu initiieren. Durch den gemeinsamen Einsatz von MTX und einem TNF-Blocker konnte eine Vollremission der diagnostizierten RA erreicht werden. Es kam erstmals während der medikamentösen Therapie (2019) zu einer Besserung der Fatigue insgesamt. Durch das seit 2019 durch die Patientin wahrgenommene regelmäßige körperliche Training mit vielen krankengymnastischen Elementen konnte eine weitere Verbesserung der Fatigue-Symptome erzielt werden. Die Patientin kann wieder am allgemeinen Alltagsleben teilhaben – ist jedoch im Gegensatz zu der Zeit vor der Erkrankung nur noch in der Lage, einer Teilzeittätigkeit nachzukommen.

## 7. BESONDERHEITEN UND MANAGEMENT DER FATIGUE BEI CHRONISCH-ENTZÜNDLICHEN DARMERKRANKUNGEN

Im Praxisalltag gibt es nur ein geringes Bewusstsein für Fatigue bei Patienten mit CED, denn der Fokus liegt hier vor allem auf der Behandlung der Grunderkrankung. Wie bei rheumatologischen Erkrankungen wird die Fatigue aber auch bei CED von Faktoren wie der Krankheitsaktivität, Schmerzen und Depressionen beeinflusst. Zudem sind bei CED die häufig vorkommenden Begleitsymptome Anämie und Nährstoffmangel sowie das Mikrobiom des Darms relevante Einflussfaktoren. Hintergrund bezüglich der Begleitsymptome ist unter

anderem Blutverlust im Darm und eine reduzierte Aufnahme von Nährstoffen aufgrund der luminalen Inflammation oder die durch operative Eingriffe veränderte Anatomie des Darms. Aktuelle Erkenntnisse deuten zudem darauf hin, dass bei CED-Patienten eine Dysbiose der Darmbakterien vorliegt. Es siedeln sich vor allem proinflammatorische Arten an. Man vermutet, dass aufgrund der bidirektionalen Kommunikation zwischen Darm und Gehirn eine Dysbiose zur Ausbildung der Fatigue beitragen kann [Borren et al. 2019].



**Abb. 4:** Algorithmus zum multidisziplinären Management von Fatigue bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen. CED: chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, RA: rheumatoide Arthritis

Beim Management der Fatigue von Patienten mit CED ist ein ähnliches Vorgehen wie bei Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen vorgesehen (Abb. 4). Bei vorliegender Krankheitsaktivität sollte die CED-Therapie optimiert werden. Zusätzlich ist auf erkrankungstypische, Fatigue auslösende Begleitsymptome wie Nährstoff-, Eisen- und Vitamin-B12-Mangel sowie Anämie zu achten. So müssen bei Patienten mit CED häufig Eisen und Vitamin B12 parenteral substituiert werden. Auch sollten physiologische Komorbiditäten

und Schlafstörungen als Ursache in Betracht gezogen und behandelt werden. Leidet der Patient weiterhin unter einer persistierenden Fatigue, können wie bei rheumatologischen Patienten weitere Behandlungsansätze helfen, die Fatigue zu lindern. So können Patienten z. B. von einer Kombination aus Kognitions-, Verhaltens- und Bewegungstherapie profitieren. Zum Nutzen von Psychostimulanzien (z. B. Methylphenidat) zur Behandlung der Fatigue gibt es bisher keine Studien [Borren et al. 2019].

#### **BOX 2: FALLBEISPIEL – DIAGNOSE DER FATIGUE BEI EINER PATIENTIN MIT PSORIASIS-ARTHRITIS UND MORBUS CROHN**

Bei einer Patientin (aktuell 27 Jahre) wurde im Alter von zehn Jahren eine Psoriasis diagnostiziert, welche zunächst mild verlief. Nach dem Schulabschluss berichtete die Patientin, zunehmend unter einer anhaltenden Erschöpfung zu leiden, sodass sie ihre Ausbildung zur Rettungssanitäterin nur mit Mühe absolvieren konnte. Sie litt zunehmend unter Gelenkschmerzen. Im Alter von 23 Jahren wurde eine Psoriasis-Arthritis diagnostiziert, die mit einer MTX-Therapie behandelt wurde. Unter dieser Therapie besserten sich die Gelenksbeschwerden, die Fatigue-Symptomatik hielt jedoch an, sodass die Patientin arbeitsunfähig blieb. Im weiteren Verlauf traten zusätzlich blutige Diarrhöen auf und es wurde histologisch ein Morbus Crohn nachgewiesen. Daraufhin erfolgte eine Therapieumstellung auf Adalimumab, wodurch sich sowohl die Gelenksbeschwerden als auch die gastrointestinalen Symptome gut beherrschen ließen. Trotz der anti-inflammatorischen Therapie besserte sich die Fatigue jedoch nur minimal. Die Patientin stellte sich daraufhin mit der Frage des Vorliegens eines CFS in der Sprechstunde vor. Obwohl die Kanadischen Konsensuskriterien für ein CFS erfüllt waren, kann diese Diagnose ausgeschlossen werden. Es liegt eine schwere Fatigue bei Psoriasis-Arthritis und Morbus Crohn vor.

## **8. FAZIT**

Die Fatigue ist eine komplexe, multifaktorielle Erkrankung, die durch physische, psychische, lebensstilabhängige sowie krankheitsabhängige Faktoren beeinflusst wird. Dabei leiden die Betroffenen unter körperlicher, geistiger und seelischer Erschöpfung unabhängig von Belastungen. Ruhe- und Schlafphasen bringen keine nachhaltige Erholung. Die Fatigue tritt häufig bei chronischen Erkrankungen, wie z. B. RA, SLE und CED, auf und sollte als relevante, behandlungsbedürftige Diagnose wahrgenommen werden. Denn bei den

Betroffenen geht die Fatigue häufig mit einem Verlust an Lebensqualität, sozialer Teilhabe und Arbeitsfähigkeit einher. Bisher gibt es keine kausale Therapie der Fatigue. Bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen kann eine Therapie der zugrunde liegenden Entzündung helfen, die Fatigue zu beheben oder zu reduzieren. Leiden Patienten trotz Remission unter Fatigue, können symptomorientierte, verhaltenstherapeutische und kognitive Behandlungsansätze sowie Selbstmanagement-Programme unterstützend eingesetzt werden.

## 9. LITERATUR

- Ahn GE, Ramsey-Goldman R.** Fatigue in systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Rheumatol* 2012;7(2):217-27
- Almeida C, Choy EH, Hewlett S, et al.** Biologic interventions for fatigue in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10.1002/14651858.CD008334.pub2(6):Cd008334
- Aritake S, Kaneita Y, Ohtsu T, et al.** Prevalence of fatigue symptoms and correlations in the general adult population. *Sleep and Biological Rhythms* 2015;13(2):146-54
- Arring NM, Millstine D, Marks LA, et al.** Ginseng as a treatment for fatigue: A systematic review. *J Altern Complement Med* 2018;24(7):624-33
- Baum E, Maisel P, Donner-Banzhoff N.** S3-Leitlinie: Müdigkeit; AWMF-Register-Nr. 053-002, DEGAM-Leitlinie Nr. 2. 2017
- Bedaiwi M, Sari I, Thavaneswaran A, et al.** Fatigue in ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis: Analysis from a longitudinal observation cohort. *J Rheumatol* 2015;42(12):2354-60
- Behan PO, Behan WM, Horrobin D.** Effect of high doses of essential fatty acids on the postviral fatigue syndrome. *Acta Neurol Scand* 1990;82(3):209-16
- Boakye PA, Olechowski C, Rashid S, et al.** A critical review of neurobiological factors involved in the interactions between chronic pain, depression, and sleep disruption. *Clin J Pain* 2016;32(4):327-36
- Borren NZ, van der Woude CJ, Ananthakrishnan AN.** Fatigue in IBD: epidemiology, pathophysiology and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16(4):247-59
- Bower JE.** Cancer-related fatigue-mechanisms, risk factors, and treatments. *Nature reviews. Clinical oncology* 2014;11(10):597-609
- Breitbart W, Alici Y.** Psychostimulants for cancer-related fatigue. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(8):933-42
- Calabrese F, Rossetti AC, Racagni G, et al.** Brain-derived neurotrophic factor: a bridge between inflammation and neuroplasticity. *Frontiers in cellular neuroscience* 2014;8:430
- Carruthers B, van de Sande M, De Meirleir K, et al.** Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A clinical case definition and guidelines for medical practitioners. *J Chronic Fatigue Syndr* 2003;11(1):7-115
- Cramp F, Hewlett S, Almeida C, et al.** Non-pharmacological interventions for fatigue in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10.1002/14651858.CD008322.pub2(8):Cd008322
- Cullen W, Kearney Y, Bury G.** Prevalence of fatigue in general practice. *Ir J Med Sci* 2002;171(1):10-2
- Danese S, Hoffman C, Vel S, et al.** Anaemia from a patient perspective in inflammatory bowel disease: results from the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Association's online survey. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26(12):1385-91
- Dickens C, McGowan L, Clark-Carter D, et al.** Depression in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Psychosom Med* 2002;64(1):52-60
- Dittner AJ, Wessely SC, Brown RG.** The assessment of fatigue: a practical guide for clinicians and researchers. *J Psychosom Res* 2004;56(2):157-70
- Druce KL, Bhattacharya Y, Jones GT, et al.** Most patients who reach disease remission following anti-TNF therapy continue to report fatigue: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(10):1786-90
- Druce KL, Aikman L, Dilleen M, et al.** Fatigue independently predicts different work disability dimensions in etanercept-treated rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients. *Arthritis Res Ther* 2018;20(1):96
- Druce KL, Basu N.** Predictors of fatigue in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2019;58(Supplement\_5):v29-v34
- Galland-Decker C, Marques-Vidal P, Vollenweider P.** Prevalence and factors associated with fatigue in the Lausanne middle-aged population: a population-based, cross-sectional survey. *BMJ Open* 2019;9(8):e027070
- Gong S, Sheng P, Jin H, et al.** Effect of methylphenidate in patients with cancer-related fatigue: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE* 2014;9(1):e84391
- Hjollund NH, Andersen JH, Bech P.** Assessment of fatigue in chronic disease: a bibliographic study of fatigue measurement scales. *Health Qual Life Outcomes* 2007;5:12
- Huppertz-Hauss G, Hoivik ML, Jelsness-Jorgensen LP, et al.** Fatigue in a population-based cohort of patients with inflammatory bowel disease 20 years after diagnosis: The IBSen study. *Scand J Gastroenterol* 2017;52(3):351-8
- Isik A, Koca SS, Ozturk A, et al.** Anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2007;26(6):872-8
- Katz P, Margaretten M, Trupin L, et al.** Role of Sleep Disturbance, Depression, Obesity, and Physical Inactivity in Fatigue in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68(1):81-90
- Katz P.** Causes and consequences of fatigue in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2017;29(3):269-76
- Kedor C, Freitag H, Meyer-Arndt L, et al.** medRxiv 2021.02.06.21249256; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.06.21249256>. This article is a preprint and has not been peer-reviewed
- Koczulla AR, Ankermann T, Behrends U, et al.** S1-Leitlinie Post-COVID/Long-COVID [S1 Guideline Post-COVID/Long-COVID]. *Pneumologie* 2021;Sep 2. German. doi: 10.1055/a-1551-9734. Epub ahead of print. PMID: 34474488
- Lee YC.** Effect and treatment of chronic pain in inflammatory arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2013;15(1):300
- Lim EJ, Ahn YC, Jang ES, et al.** Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *J Transl Med* 2020;18(1):100
- Madsen SG, Danneskiold-Samsøe B, Stockmarr A, et al.** Correlations between fatigue and disease duration, disease activity, and pain in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Scand J Rheumatol* 2016;45(4):255-61
- Margaretten M, Julian L, Katz P, et al.** Depression in patients with rheumatoid arthritis: description, causes and mechanisms. *Int J Clin Rheumatol* 2011;6(6):617-23
- Matcham F, Rayner L, Steer S, et al.** The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology* 2013;52(12):2136-48
- Mikocka-Walus A, Knowles SR, Keefer L, et al.** Controversies Revisited: A Systematic Review of the Comorbidity of Depression and Anxiety with Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22(3):752-62
- Miller AH, Raison CL.** The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol* 2016;16(1):22-34
- Minton O, Richardson A, Sharpe M, et al.** Psychostimulants for the management of cancer-related fatigue: a systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage* 2011;41(4):761-7
- Missailidis D, Annesley SJ, Fisher PR.** Pathological mechanisms underlying myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Diagnostics (Basel)* 2019;9(3)
- Morris G, Berk M, Galecki P, et al.** The neuro-immune pathophysiology of central and peripheral fatigue in systemic immune-inflammatory and neuro-immune diseases. *Mol Neurobiol* 2016;53(2):1195-219

- Nalbandian A**, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021;27(4):601-15
- Neill J**, Belan I, Ried K. Effectiveness of non-pharmacological interventions for fatigue in adults with multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, or systemic lupus erythematosus: a systematic review. *J Adv Nurs* 2006;56(6):617-35
- NIH**. PROMIS®. 2020. [www.healthmeasures.net/explore-measurement-systems/promis](http://www.healthmeasures.net/explore-measurement-systems/promis), abgerufen am: 03.05.2020
- Norheim KB**, Jonsson G, Omdal R. Biological mechanisms of chronic fatigue. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(6):1009-18
- Olsen CL**, Lie E, Kvien TK, et al. Predictors of Fatigue in Rheumatoid Arthritis Patients in Remission or in a Low Disease Activity State. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68(7):1043-8
- Overman CL**, Kool MB, Da Silva JAP, et al. The prevalence of severe fatigue in rheumatic diseases: an international study. *Clinical rheumatology* 2016;35(2):409-15
- Romberg-Camps MJ**, Bol Y, Dagnelie PC, et al. Fatigue and health-related quality of life in inflammatory bowel disease: results from a population-based study in the Netherlands: the IBD-South Limburg cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(12):2137-47
- Rupp I**, Boshuizen HC, Jacobi CE, et al. Impact of fatigue on health-related quality of life in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;51(4):578-85
- Scheibenbogen C**, Wittke K, Hanitsch L, et al. Chronisches Fatigue Syndrom/ CFS: Praktische Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie. *Ärztblatt Sachsen* 2019;9:26-30
- Schmeding A**, Schneider M. Fatigue, health-related quality of life and other patient-reported outcomes in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013;27(3):363-75
- Silverman MN**, Sternberg EM. Glucocorticoid regulation of inflammation and its functional correlates: from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1261:55-63
- Stebbing S**, Treharne G. Fatigue in rheumatic disease: an overview. *Int J Clin Rheumatol* 2010;5(4):487-502
- van Hoogmoed D**, Fransen J, Repping-Wuys H, et al. The effect of anti-TNF-alpha vs. DMARDs on fatigue in rheumatoid arthritis patients. *Scand J Rheumatol* 2013;42(1):15-9
- Walker AK**, Kavelaars A, Heijnen CJ, et al. Neuroinflammation and comorbidity of pain and depression. *Pharmacol Rev* 2014;66(1):80-101
- Weiss G**, Schett G. Anaemia in inflammatory rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9(4):205-15
- Wolfe F**, Michaud K. Predicting depression in rheumatoid arthritis: the signal importance of pain extent and fatigue, and comorbidity. *Arthritis Rheum* 2009;61(5):667-73
- Yilmaz-Oner S**, Ilhan B, Can M, et al. Fatigue in systemic lupus erythematosus: Association with disease activity, quality of life and psychosocial factors. *Z Rheumatol* 2017;76(10):913-9
- Yong SJ**. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)* 2021;53(10):737-54
- Zielinski MR**, Systrom DM, Rose NR. Fatigue, sleep, and autoimmune and related disorders. *Front Immunol* 2019;10:1827

**Bildnachweise:** © Flaticon / Freepik / Eucalypt / Vitaly Gorbachev / Surang

## IMPRESSUM

### **Prof. Dr. med. Herbert Kellner**

Fachärztlich-internistische Praxis mit Schwerpunkten Rheumatologie und Gastroenterologie –  
München-Nymphenburg  
Ärztlicher Leiter Abteilung Rheumatologie, Krankenhaus Neuwittelsbach – München

#### INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Honorar von Galapagos

### **Dr. med. Kirsten Wittke**

Institut für Medizinische Immunologie, Charité –  
Universitätsmedizin Berlin

#### INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Beratende Tätigkeiten / Vorträge für Biotest, CSL Behring, Galapagos, Gilead Sciences, Takeda  
Reisekostenunterstützung: CSL Behring, Octapharma, Takeda

#### REDAKTION & LAYOUT

Dr. Corinna Speth & Hannah Honnef  
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von  
MedLearning AG, München ([cme.medlearning.de](http://cme.medlearning.de)) organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Galapagos Biopharma Germany GmbH mit insgesamt 10.092 € (KWMEDIPOINT: 3.242 €;  
MedLearning: 6.850 €) finanziert. Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung werden dadurch nicht beeinflusst.

#### BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität,  
inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.