

**Tab. 9-3** Serumproteine für die Ernährungsdiagnostik.

Protein	Halbwertszeit [Tage]	Normbereich
Albumin	20	35–45 g/l
Cholinesterase	14	4,9–12,0 kU/l
Transferrin	8	2,5–3 g/l
Präalbumin	2	150–300 mg/l
Retinol bindendes Globulin	0,5	26–76 mg/l

Bei der Diagnostik des Ernährungszustandes sind einige Laborparameter als Marker für die viszeralen Proteinspeicher anzusehen. Transportproteine wie Albumin und Transferrin mit unterschiedlichen Halbwertszeiten geben einen Hinweis auf die hepatische Proteinsynthese (Tab. 9-3). Ein niedriges Serum-Albumin kann durch verminderte nutritive Zufuhr, verminderte hepatische Synthese oder verstärkten Verlust bei Niereninsuffizienz entstehen. Niedriges Serum-Albumin wurde auch im Zusammenhang mit schwerer Fatigue bei Leukämie und Non-Hodgkin-Lymphomen beobachtet (Wang et al. 2002).

## 9.5 Elektrolytstörungen

Die durch die Tumorthherapie ausgelösten Elektrolytstörungen können an der Fatigue-Entstehung beteiligt sein. Ifosfamid und Cisplatin sind nephrotoxisch und fördern die renale Phosphat- und Calciumausscheidung mit metabolischer Azidose. Magnesiummangel kann nach Cisplatin-Therapie oder nach Therapie mit dem monoklonalen EGFR-Antikörper Cetuximab (EGFR = *epidermal growth factor receptor*) entstehen (Fakih et al. 2006).

Hyponatriämie führt in der Regel bei Werten unter 125 Milliäquivalent/Liter zu Symptomen wie Fatigue, Kopfschmerz, Appetitstörung, Ödembildung und Verwirrheitszuständen. Beim kleinzelligen Bronchialkarzinom ist auch an eine paraneoplastische Bildung von Adiuretin (antidiuretisches Hormon, ADH), das Syndrom der inadäquaten ADH-Bildung (SIADH, Schwartz-Bartter-Syndrom), zu denken.

Hyperkalzämie kann bei Tumorpatienten paraneoplastisch oder bei ausgeprägter Knochenmetastasierung auftreten. Dies führt zu Müdigkeit, Schläfrigkeit, Verwirrung, Niereninsuffizienz und kardialen Arrhythmien.

### Merke

Bei niedrigem Serum-Albumin (<4 g/dl) kann das Calcium fälschlich niedrig bestimmt werden (Korrekturformel: korrigiertes Calcium = Calcium + [4 – Serumalbumin]).

Ifosfamid und Cisplatin können auch die Urinausscheidung von L-Carnitin verstärken und zu Carnitinmangel und Muskelschwäche führen. Pilotstudien mit L-Carnitin-Substitution bei Carnitinmangel konnten eine Besserung der Fatigue-Symptomatik zeigen, allerdings führte die 4-wöchige Therapie mit 2 g L-Carnitin täglich in einer randomisierten Doppelblindstudie nicht zu einer Besserung der Fatigue-Symptomatik (Cruciani et al. 2012).

## 9.6 Anämie

Anämie bei Tumorpatienten ist bereits bei Diagnosestellung häufig (32 % Non-Hodgkin-Lymphome, 49 % gynäkologische Tumoren) und kann unter Therapie deutlich zunehmen (NCCN 2013). Dabei wird ein Abfall von mehr als 2 g/dl unter den Basiswert bzw. ein Wert

unter 11 g/dl als pathologisch angesehen. Die Anämie kann zu Fatigue, Dyspnoe, Kopfschmerz, Schwindel, Tachykardie, verminderter kognitiver Leistung und reduzierter Lebensqualität führen (Cella 2006). Die Auswirkungen der Anämie sind abhängig von der Zeitdauer des Abfalls und vom aktuellen Hämoglobinwert. Chronische Anämien sind oft gut kompensiert und beeinträchtigen die Patienten weniger.

Ein Grund für die Entstehung der Erschöpfung könnte die Organhypoxämie sein. Allerdings erklären die reduzierten Hämoglobinwerte nur einen Teil der beobachteten Fatigue. Andere Symptome wie Schlafstörungen und Dyspnoe sind ebenfalls mit Fatigue-Erleben assoziiert und treten oft gemeinsam auf (Holzner et al. 2002). Eine Störung der Hämoglobinfunktion und der Sauerstoffdissoziation wird diskutiert (Stone et al. 2005).

Die Ursachen der Anämie sind multifaktoriell und können auch nebeneinander auftreten. Die Tumorerkrankung selbst kann, vermittelt durch Zytokine, zu verminderter Bildung von Erythrozyten und verkürzter Le-

bensdauer aufgrund von Membrantransportstörungen führen (Bron 2001). Zytostatika, insbesondere Cisplatin, Docetaxel und Topotecan, können die Erythrozytenbildung im Knochenmark hemmen, Cisplatin kann über seine nephrotoxische Wirkung auch die Erythropoetinbildung vermindern (Weiss u. Goodnough 2005). Dabei kann die Anämie mit jedem Chemotherapiezyklus zunehmen (Ludwig et al. 2004). Andere Anämieursachen sind Blutung, Hämolyse, Knochenmarkinfiltration, Malnutrition (Vitamin B<sub>12</sub>-, Folsäure-, Eisenmangel), Niereninsuffizienz und die Anämie bei chronischer Erkrankung (ACD).

Im ersten Schritt der Anämieabklärung ist zu prüfen, ob eine oder mehrere behandelbare Ursachen vorliegen. Pathophysiologisch kann man eine verminderte Produktion, eine vermehrte Zerstörung von Erythrozyten oder Blutverlust unterscheiden.

Bei nachgewiesener Anämie erfolgt eine weitere differenzialdiagnostische Abklärung (Tab. 9-4). Die mikroskopische Untersuchung des Blutausriches kann morphologische Auffälligkeiten wie Mikrozyten, Sphärozyten oder Fragmentozyten zeigen. Eine hohe Retikulozytenzahl spricht für Blutverlust oder Hämolyse, eine niedrige Retikulozytenzahl für eine reduzierte Erythrozytenproduktion.

Von der häufigen Eisenmangelanämie (Ferritin und Transferrinsättigung vermindert, Erythropoetin erhöht) ist die Anämie bei chronischer Erkrankung abzugrenzen. Hier kommt es durch inflammatorische Zytokine zu einer verstärkten Aufnahme von Eisen ins retikuloendotheliale System und zu einer verminderten Erythropoetinsynthese und einem verminderten Erythropoetinsprechen. Das hepatisch gebildete Hefcidin hemmt die Eisensfreisetzung und die Proliferation der Erythropoese im Knochenmark (Weiss u. Goodnough 2005). Dies führt zu verminderter Hämoglobinsynthese und Eisenüberladung mit erhöhtem Ferritin und C-reaktivem Protein,

**Tab. 9-4** Diagnostikparameter der Anämie bei Tumorkranken.

- Blutbild mit Differenzialblutbild, quantitative Retikulozytenzahl, Retikulozytenhämoglobin
- mikroskopische Beurteilung der Erythrozytenmorphologie
- Ferritin, Transferrinsättigung, löslicher Transferrinrezeptor (sTfR)
- Vitamin B<sub>12</sub>, Folsäure
- Serum-Erythropoetin
- klinische Chemie: Transaminasen, Bilirubin, Albumin, Serum-Elektrophorese, Harnstoff, Kreatinin, LDH, Haptoglobin, C-reaktives Protein, Fibrinogen
- Coombs-Test
- Test auf okkultes Blut im Stuhl
- ggf. Knochenmarkdiagnostik

verminderter Transferrinsättigung und relativ vermindertem Erythropoetin.

Die Therapie der Anämie sollte soweit möglich kausal erfolgen. Wenn keine Ursache festgestellt wurde, erfolgt die Behandlung abhängig von den Anämiebeschwerden und den klinischen Risiken. Bei einem asymptomatischen Patienten mit chronisch kardiopulmonalen oder zerebrovaskulären Erkrankungen sollten bereits frühzeitige Bluttransfusionen erfolgen. Leitlinien für die Transfusionsindikation wurden aufgestellt (Carson et al. 2012), sind aber je nach Klinik anzupassen.

Die Indikation für die Gabe von erythrozytenstimulierenden Agenzien (ESA) wie Erythropoetin und Darbeoetin bei myelosuppressiver Chemotherapie wurden in der letzten Zeit wegen potenzieller Nebenwirkungen (Thromboembolien, erhöhte Mortalität) stark eingeschränkt. In der Leitlinie der American Society of Clinical Oncology wird die ESA-Therapie nur bei nicht kurativer Chemotherapie mit möglichst niedriger Dosis empfohlen (Rizzo et al. 2010).

#### CAVE

Die Therapie bei Nichtansprechen auf Erythropoetin sollte 6–8 Wochen nicht überschreiten.

## 9.7 Endokrine Veränderungen

### 9.7.1 Hypothyreose

Zu den charakteristischen Symptomen der Hypothyreose zählen unter anderem Müdigkeit, Abgeschlagenheit, verstärktes Schlafbedürfnis und herabgesetzte Aktivität. Da verschiedene Tumortherapien im Verlauf zu der Entwicklung einer Hypothyreose führen können, sind regelmäßige Kontrollen der Schilddrüsenfunktion notwendig. Routinemäßig sollten daher TSH, freies  $T_3$  und freies

$T_4$  überprüft werden und bei nachgewiesener Unterfunktion eine adäquate Substitution erfolgen.

Nach Radiochemotherapie von Larynxkarzinomen entwickelte sich in über 50 % der Fälle eine Schilddrüsenunterfunktion (Ortega-Gutierrez et al. 2012). Nach Therapie eines Morbus Hodgkin bei Kindern und Jugendlichen lag das Hypothyreoserisiko in der CCSS-Studie nach 20 Jahren bei 30 % (Radiotherapie unter 45 Gy) und 50 % (Radiotherapie 45 Gy und mehr) (Sklar et al. 2000). Unter Interferon- $\alpha$ -Therapie entwickeln sich in bis zu 35 % der Fälle Schilddrüsenfunktionsstörungen wie Hypothyreose und Thyreoiditis (Mandac et al. 2006).

Orale Multitarget-Tyrosinkinaseinhibitoren wie Sunitinib, Pazopanib und Vandetanib verursachen in Abhängigkeit von der Therapiedauer eine Schilddrüsenunterfunktion mit typischen Symptomen wie Fatigue, Schwäche und Müdigkeit. Für Sunitinib wurde in einer Metaanalyse beim metastasierenden Nierenzellkarzinom in 14 % eine Hypothyreose und in 5 % eine ausgeprägte Hypothyreose nachgewiesen. Dabei war das Risiko bei Langzeittherapie signifikant höher (Funakoshi u. Shimoda 2013).

#### Merke

Unter Therapie mit Multikinaseinhibitoren sollten in regelmäßigen Intervallen, zum Beispiel alle 3 Monate, Schilddrüsenparameter (TSH,  $fT_4$  und  $fT_3$ ) überprüft werden. Auch in der längerfristigen Nachsorge ist die Schilddrüsenfunktion regelmäßig zu prüfen.

Zur Fatigue unter Sorafenib trägt auch die Entwicklung einer Sarkopenie von 4,9 % nach 6 Monaten bzw. von 8 % nach einem Jahr bei. Insbesondere Patienten mit einem BMI unter 25 hatten eine Abnahme der Muskelmasse. Dies ging einher mit einer Gewichtsreduktion

von 2 kg in 6 Monaten und 4 kg in 12 Monaten (Antoun et al. 2010).

### 9.7.2 Hypogonadismus

Hypogonadismus bei Männern mit fortgeschrittener Tumorerkrankung wird relativ häufig beobachtet und kann zu Müdigkeit, Muskelschwäche, Osteopenie und Zunahme des viszeralen Fetts führen (Shafquat et al. 2005). Testosteron unterliegt einer zirkadianen Rhythmik mit höchsten Werten um 8 Uhr morgens, sodass Kontrollen im Blut oder Speichel wiederholt zu diesem Zeitpunkt erfolgen sollten.

Nur 2 % liegen als freies Testosteron vor, der überwiegende Anteil (ca. 60 %) ist an Sexualhormon bindendes Globulin (SHBG) und Albumin (ca. 38 %) gebunden. Die Bestimmung des biologisch aktiven, freien Testosterons ist technisch anspruchsvoll, jedoch vorteilhaft, da zum Beispiel zytokininduzierte Veränderungen des SHBG das Ergebnis nicht verfälschen. Werte für totales Testosteron von  $<7$  nmol/l (Referenzbereich je nach Labor 9,5–30 nmol/l) werden als pathologisch angesehen.

Mit zunehmendem Alter nimmt der Testosteronspiegel ab, auch bei Diabetes mellitus, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und Übergewicht ist er häufig reduziert. Verminderte Testosteronspiegel waren in Querschnittuntersuchungen nach Tumorthherapie mit erhöhter Fatigue assoziiert (Shafquat et al. 2005). Da LH und FSH meist nicht erhöht sind, nimmt man einen durch Zytokine induzierten zentralen Mechanismus an (Strasser et al. 2006). Bei der Abklärung sollten jedoch auch LH und FSH bestimmt werden, damit zwischen hypo- und hypergonadotropem Hypogonadismus differenziert werden kann. Ob bei Männern mit Tumorerkrankung eine Testosteronsubstitution die Fatigue-Symptomatik bessert, ist bisher nicht ausreichend untersucht. Sie sollte nur in ausgewählten Fäl-

len unter laufender urologischer Kontrolle erfolgen.

Auch bei Frauen mit fortgeschrittener Tumorerkrankung wurden verminderte Testosteronspiegel beobachtet. Eine Substitution in dieser Situation ist experimentell und sollte in klinischen Studien geprüft werden (Strasser et al. 2006).

### 9.7.3 Nebennierenrindeninsuffizienz

Bei Frauen mit chronischem Fatigue-Syndrom nach Brustkrebs wurden geringere morgendliche Cortisolspiegel, abgeflachte Cortisoltageskurven und verminderte Cortisolsekretion unter Stressbedingungen beobachtet (Miller et al. 2008). Chronischer Stress im Rahmen der Tumorerkrankung könnte zu einer kontinuierlichen Überstimulation der Cortisolsekretion bis zur Insuffizienz der Nebennierenrindenfunktion führen. Die reduzierte Cortisolsekretion trägt zu überschießenden Entzündungsreaktionen mit zunehmender Fatigue (*adrenal fatigue*) bei.

#### Merke

Typische Symptome eines Hypocortisolismus sind Schwäche, Müdigkeit, Leistungsinsuffizienz, Hypotension und gastrointestinale Symptome wie Appetitlosigkeit, Übelkeit und Gewichtsverlust. Im Labor werden erniedrigtes Natrium, erhöhtes Kalium und Calcium, Anämie, Eosinophilie und Lymphozytose beobachtet.

Der Nachweis einer Nebennierenrindeninsuffizienz stützt sich auf die Bestimmung von Cortisol und ACTH (adrenocorticotropes Hormon). Wegen der zirkadianen Rhythmik empfiehlt sich ein Cortisoltagesprofil mit Messungen um 8, 12, 16, 20 und 24 Uhr im Speichel oder Serum. Ein um 8 Uhr gemessener Cortisolspiegel im Serum unter 80 nmol/l spricht für eine Nebennierenrindeninsuffizienz.