

Dabei ist es sehr wahrscheinlich auch die gastrointestinale Toxizität (z. B. Stomatitis, Diarrhöen) verschiedener Chemotherapien, die zur Malabsorption von Vitamin D beiträgt.

Merke

Da niedrige Vitamin-D-Werte immer wieder auch mit niedrigen Testosteronwerten einhergehen, sollte im Rahmen eines Fatigue-Syndroms und eines Verlusts an Muskelmasse der Fokus sowohl auf Vitamin D als auch Testosteron gerichtet werden.

Inwieweit eine kurzfristige intensivierete Supplementierung von Vitamin D zur Reduktion Fatigue-assoziiierter Symptome beiträgt, bedarf noch weitergehender Untersuchungen (Dev et al. 2011).

7.5 L-Carnitin und Acetylcarnitin

In den letzten Jahren wurde immer wieder darauf aufmerksam gemacht, dass bestimmte Chemotherapien (z. B. Cisplatin, Ifosfamid) eine Dysregulation des Carnitinstoffwechsels induzieren können (z. B. über eine verstärkte renale Ausscheidung dieses Stoffwechselmediators), was letztendlich das Entstehen einer Asthenie begünstigt (Hockenberry et al. 2009,

Marthaler et al. 1999). Carnitinverluste sind mit einer direkten Beeinträchtigung des körpereigenen Energiestoffwechsels verbunden, da für die β -Oxidation von Fettsäuren zur Energiegewinnung das Aminosäurederivat Carnitin eine zentrale Rolle spielt. Die für die β -Oxidation verantwortlichen Enzyme befinden sich im Inneren der Mitochondrien.

Da das im Zytosol der Zelle gebildete, aktive Zwischenprodukt der Fettsäuren, Acyl-Coenzym A (Acyl-CoA), die mitochondriale Innenmembran selbst nicht passieren kann, muss ein Transportsystem eingeschaltet werden, bei dem L-Carnitin (Levocarnitin) eine zentrale Rolle spielt. Durch das Enzym Carnitin-Acyltransferase nimmt Carnitin das vorhandene Acyl-CoA auf und bringt es an die Innenmembran der Mitochondrien. Folglich kann die β -Oxidation von Fettsäuren nur durch angemessene Carnitinkonzentrationen in der Zelle bewerkstelligt werden. Da Muskelzellen eine hohe konstitutive Kapazität zur β -Oxidation von Fettsäuren aufweisen, sind gleichzeitig auch hohe Konzentrationen an Carnitin in diesem Gewebe nachweisbar. Carnitin selbst wird vornehmlich in der Leber aus Lysin und Methionin gebildet und in der Skelett- und Herzmuskulatur gespeichert. Manifeste L-Carnitin-Mangelzustände können bei Dialysepatienten auftreten und entsprechende Substitutionstherapien mit oralen oder paren-

Tab. 7-3 Einfluss einer Levocarnitinsubstitution auf den FACT-F-Fragebogen bei nicht anämischen Patienten mit chemotherapieassoziiertem L-Carnitin-Mangel (mod. nach Graziano et al. 2002).

Zeitpunkt	FACT-F (Mittelwert \pm Standardabweichung)	Hb-Wert [g/dl]
Ausgangswerte	19,7 \pm 6,4	13,6
nach 1 Woche	34,9 \pm 5,4 ^a	13,4
nach 2 Wochen	35,7 \pm 5,5 ^a	13,0
nach 3 Wochen	36,5 \pm 5,1 ^a	13,2

^a $p < 0,05$ gegenüber dem Ausgangswert

FACT-F = Functional Assessment of Cancer Therapy – Fatigue

teralen L-Carnitin-haltigen Produkten erforderlich werden lassen (Malaguarnera 2012).

Einige Untersuchungen in der klinischen Onkologie sahen einen Zusammenhang zwischen dem krebsassoziierten Fatigue-Syndrom in Verbindung mit vorangegangenen Chemotherapien (z. B. Ifosfamid, Cisplatin) und einem L-Carnitin-Mangel (Tab. 7-3). Teilweise wurde vom vorteilhaften Einsatz von L-Carnitin bzw. N-Acetylcarnitin berichtet, allerdings konnte dieser Effekt einer Supplementierung nicht durchgängig bestätigt werden, sodass der Stellenwert des Carnitins bzw. Acetylcarnitins noch kontrovers bleibt (Cruciani et al. 2012, Graziano et al. 2002).

7.6 TKI-assoziierte Verstärkung einer Sarkopenie

Zusätzlich zum tumorassoziierten Schwund der Skelettmuskulatur (z. B. bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom) kann auch eine zielgerichtete Therapie (z. B. Sorafenib) eine Sarkopenie noch verstärken, da der Muskelaufbau eine voll funktionsfähige Signaltransduktion über den RAF-, MEK- und MAPK/ERK-Kinase-Weg voraussetzt. Mögliche Zusammenhänge zwischen TKI-assoziierten Sarkopenien und dem Auftreten eines ausgeprägten Fatigue-Syndroms sind bisher allerdings noch nicht ausreichend untersucht (Antoun et al. 2010).

7.7 Einfluss von Glucocorticoiden

Glucocorticoide – allen voran das halbsynthetisch gewonnene Dexamethason – spielen eine außerordentlich wichtige Rolle in der Tumorthherapie, da sie antiemetisch, antiphlogistisch, aber auch immunsuppressiv wirken und beispielsweise Abstoßungsreaktionen nach allogenen Transplantationen zu reduzieren helfen.

Auf den ersten Blick mag es widersprüchlich klingen, wenn sie einerseits mit dem Auftreten von Fatigue-Symptomen in Verbindung gebracht werden, andererseits Dexamethason zumindest kurzfristig zur Behandlung derselben empfohlen wurde (Yennurajalingam et al. 2012). Allerdings muss dabei berücksichtigt werden, dass die Pharmakologie der Glucocorticoide ziemlich komplex ist (Hatz 1998).

Exkurs: Pharmakologie der Glucocorticoide

- Durch die Stabilisierung der lysosomalen Membranen in Leukozyten und die Phospholipase-A2-Hemmung in entzündetem Gewebe wirken Glucocorticoide antiinflammatorisch.
- Durch die Verminderung der Permeabilitäten von Kapillaren wirken Glucocorticoide antiödematisch.
- Durch die Antagonisierung histaminassoziierter Wirkungen besitzen Glucocorticoide antiallergische Eigenschaften.
- Durch die Reduktion der Lymphozytenaktivierungen wirken sie immunsuppressiv. Sie verändern den Einfluss verschiedener Zytokine (wie z. B. Interleukine und Interferone), erhöhen damit aber auch die generelle Anfälligkeit gegenüber Infektionen.
- Die Steigerung der Gluconeogenese führt zum Anstieg des Blutzuckerspiegels mit den potenziellen Folgen eines Steroiddiabetes, aber auch zur Muskelatrophie in der Peripherie.
- Die Vitamin-D-antagonistische Wirkung hat eine Verminderung der intestinalen Calciumabsorption und eine Steigerung der renalen Calciumausscheidung zur Folge, sodass das Osteoporoserisiko erhöht ist.
- Im Zentralnervensystem vermitteln Glucocorticoide antiemetische, appetitsteigernde und teilweise euphorisierende Wirkungen.
- Durch die reduzierte Fibroblastenproliferation und Kollagenbildung kommt es allmählich zur Hautatrophie mit den Folgen einer erhöhten Infektanfälligkeit der Haut (Steroidakne) und einer verzögerten Wundheilung.

- Substanzspezifische Mineralocorticoidrestwirkungen unterstützen die Entstehung von Hypernatriämien, Wassereinlagerungen und Hypokaliämien.
- Durch die Unterdrückung des natürlichen Regelkreises (Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinde) wird eine Nebennierenrindenatrophie vorangetrieben, die bei plötzlichem Therapieabbruch sogar bedrohliche Schockzustände in Stresssituationen provozieren kann, sodass nach 1–2 Wochen kontinuierlicher Therapie ein langsames Ausschleichen der Dosis verpflichtend ist. Hintergrund ist der permissive Effekt der Glucocorticoide auf die Catecholaminwirkung, die bei starker Nebennierenrindenatrophie ohne exogene Substitution ausbleibt.

Während physiologisch nur Cortisol (syn. Hydrocortison) und Cortison im Körper nachweisbar sind, spielen therapeutisch vorwiegend halbsynthetische Corticosteroide eine

Rolle (Tab. 7-4). Sie unterscheiden sich von den physiologisch vorkommenden Vertretern nicht nur durch ihre höhere Potenz und längere Halbwertszeit, sondern auch durch ihre geringere mineralocorticoide Restwirkung, sodass das Ausmaß von Natriumretentionen und Wassereinlagerungen während länger andauernder Therapien deutlich reduziert ist. Die höhere Potenz wird vor allem durch strukturelle Modifikationen an den Positionen C-6, C-9 und C-16 erreicht.

7.8 ZNS-wirksame Pharmaka

In den letzten 10 Jahren wurde eine Reihe von Studien auf den Weg gebracht, die sich intensiv mit dem Einsatz der Psychostimulanzien Dextroamphetamin, Methylphenidat und Modafinil, aber auch dem Epiphysen-Hormon Melatonin beim Fatigue-Syndrom beschäftigen.

Tab. 7-4 Systemisch eingesetzte Glucocorticoide im Vergleich (mod. nach Berthold 1999, Hatz 1998).

Glucocorticoid	Handelspräparat (Beispiele)	Glucocorticoid-Wirkung	Mineralocorticoid-Wirkung	Äquivalenzdosis [mg]	Wirkdauer [h]	Halbwertszeit [h]
Hydrocortison	Hydrocortison Hoechst	1 (Referenz)	1 (Referenz)	20	8–12	1
Deflazacort	Calcort	~ ca. 3,5	<1	6	18–36	1,5
Prednison	Decortin	4	0,6–0,8	5	18–36	3,5
Prednisolon	Decortin H	4	0,6–0,8	5	18–36	2,2
Cloprednol	Syntestan	4–6	0	2,5–3	18–36	2
Methylprednisolon	Urbason	5–6	0	4	18–36	2–3
Flucortolon	Ultralan	4–5	0	5	24–48	0,5–3,5
Triamcinolon	Volon A	5–8	0	4	24–48	5
Betamethason	Celestamine	25–30	0	0,75	bis 72	5
Dexamethason	Fortecortin	30	0	0,75	bis 72	3–5