

Gewichts- und Appetitverlust bei Krebspatienten

Praktisches Management von ungewolltem Gewichts- und Appetitverlust bei Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung

Im Verlauf von Tumorerkrankungen verlieren die Patienten häufig ungewollt an Gewicht. Dies kann während Bestrahlungs- und systemischen Krebstherapien, im Rahmen von Operationen, aber auch als Folge eingeschränkter Nahrungszufuhr oder als Ausdruck der (transienten) katabolen Zustände, verursacht durch den Tumor und Entzündungen, geschehen.

**DAVID BLUM, AURELIUS OMLIN,
FLORIAN STRASSER**

Das paraneoplastische Kachexiesyndrom ist das Resultat komplexer Interaktionen zwischen Tumor und Patient im Sinne metabolischer und neuroendokriner Veränderungen, die fast immer von einem chronisch entzündlichen Zustand begleitet werden (1). Die Auswirkungen auf die Patienten und Angehörigen sind relevant. Sie zeigen sich sowohl in einer schlechteren Prognose als auch einem schlechteren Ansprechen auf tumorspezifische Therapien, aber auch durch Symptome wie eingeschränkte körperliche Funktion und psychosoziale Belastung. Die Diagnose und Behandlung des Kachexiesyndroms und die Begleitung der Patienten werden am besten multidisziplinär unter Einbezug von strukturierten Entscheidungsprozessen durchgeführt (2).

Primäres Kachexiesyndrom und sekundäre Ursachen

Konzeptuell unterscheiden wir einerseits ein primäres Kachexiesyndrom, sehr oft begleitet auch von Anorexie, welches als Folge von komplexen neurohormonal-inflammatorischen Interaktionen des Tumors mit dem Körper auftritt, andererseits sekundäre Ursachen des ungewollten Gewichts- und Appetitverlusts, die auf einer eingeschränkten oralen Nahrungszufuhr, einer verminderten gastrointestinalen Absorption oder dem Verlust von Nährstoffen beruhen (3). Der Begriff Tumorkachexie wird identisch verwendet zum Kachexiesyndrom.

Im klinischen Alltag gilt es, reversible Ursachen der eingeschränkten Nahrungszufuhr zu diagnostizieren und zu behandeln und eine Einschätzung des Ausmasses der primären Kachexie, insbesondere des Katabolismus, vorzunehmen. Eine strikte Trennung der beiden Mechanismen ist nur teilweise möglich, ein frühes Sättigungsgefühl kann durch eine unterbehandelte Verstopfung (sekundär) oder autonome sowie eine Dysfunktion oder zytokinvermittelte Einschränkung der Magenentleerung verursacht sein. Geschmacksveränderungen sind typische Folgen eines Zinkmangels oder chemotherapie-assoziiierter Nebenwirkungen, können aber auch als Folge der neurohormonalen Veränderungen bei primärer Kachexie auftreten (4).

Für die Diagnose Tumorkachexie werden die Kriterien Gewichtsverlust, Nahrungsaufnahme und Appetitverlust angewendet (Tabelle 1). Im klinischen Alltag ist mit der Messung des Körpergewichts bei Verlust von 2 Prozent in zwei Monaten oder 5 Prozent in sechs Monaten die Diagnose eines Kachexiesyndroms gemäss Definition gestellt. Bei Patienten mit Wasserretention bei Ödemen, Aszites oder Pleuraergüssen oder Patienten, die übergewichtig sind (BMI über 30), wird ein ungewollter Gewichts- und Appetitverlust häufig verpasst. Hier sollte ein Verlust der Muskelmasse diagnostiziert werden. Dies

..... Merksätze

- Häufig wird erst bei ausgeprägtem Verlust an Muskelmasse das Ausmass des Problems erkannt, obwohl der Patient oft schon lange unter der reduzierten Nahrungszufuhr leidet.
- Im praktischen Management ist es wichtig, mit dem Patienten zu besprechen, welche Prioritäten im Vordergrund stehen. Unrealistische Ziele können zu einer Erhöhung des Leidensdrucks führen.
- Mittels Ernährungsberatung und der Aufklärung über die Ursachen des eingeschränkten Appetits kann eine bewusste Steuerung des Essens erreicht werden.

Tabelle 1: Kriterien für Gewichtsverlust, Nahrungsaufnahme und Appetitverlust

1. Appetitlosigkeit $\geq 3/10$ Punkten auf einer visuellen/numerischen Analogskala
oder
2. dokumentierter Gewichtsverlust ($\geq 2\%/2$ Monate oder $\geq 5\%/6$ Monate)
oder
3. reduzierte orale Nahrungszufuhr (Patient nimmt subjektiv $< 75\%$ der normalen Menge oder $< 20 \text{ kcal/kg KG}$ zu sich)

Tabelle 2: Einige sekundäre Ursachen für eingeschränkte orale Nahrungsaufnahme und Appetitverlust

- Entzündung im Mund (Stomatitis)
- Störung des Geschmackssinns (Dysgeusie)
- Schluckstörungen
- Übelkeit (Nausea)
- Verstopfung (Appetit besser nach Stuhlgang)
- Schmerzen (Magen, Bauch, allgemein)
- Atemnot
- Müdigkeit und Schwäche
- Depression/Angst

ist klinisch gesehen etwa durch visuelle Messung der Muskelmasse der oberen Extremität möglich oder durch DEXA beziehungsweise neuere Techniken via Computertomogramm (5). Ein zweites diagnostisches Kriterium ist das Feststellen einer reduzierten oralen Nahrungszufuhr, das heisst weniger als 75 Prozent der normalen Menge oder weniger als 20 kcal pro Kilogramm Körpergewicht. In der Praxis ist es relativ einfach, die Patienten zu bitten, ein Zwei-Tages-Nahrungsprotokoll auszufüllen und dann mit der Ernährungsberatung im Gespräch oder nur unter Einsicht der Nahrungsprotokolle eine grobe Einschätzung der Kalorien- und Eiweisszufuhr vorzunehmen. Assoziiert dazu tritt oft ein subjektiver Appetitverlust auf ($> 3/10$ Punkten auf einer visuellen/numerischen Analogskala).

Ursachenabklärung

Für das praktische Management ist es besonders wichtig, die sogenannten sekundären Ursachen zu erkennen, da viele potenziell korrigierbar sind und deshalb eine gezielte Behandlung verdienen (Tabelle 2). Die häufigste Ursache für eine sekundäre, eingeschränkte orale Nahrungsaufnahme ist eine gestörte Integrität des Gastrointestinaltrakts von oral bis anal (6).

Eine weitere Ursache ist die verminderte Absorption von Nährstoffen, wie sie zum Beispiel bei der exokrinen Pankreasinsuffizienz vorkommt. Bei Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung sind oft aber auch ungenügend behandelte Symptome wie ausgeprägte Depression, schwere Anstrengungsdyspnoe oder ungenügend eingestellte Schmerzzustände der Grund für die eingeschränkte Nahrungsaufnahme. Häufig treten aber auch Diätfehler auf, wie zum Beispiel, dass sich Patienten zu gesund ernähren wollen und nur noch Salat und Früchte zu sich nehmen. Manchmal sind auch finanzielle Umstände wie zu wenig Geld für Nahrungssupplemente oder soziale Ursachen, etwa bei Menschen, die alleine leben und niemanden haben, der für sie kocht, Gründe für eine unzureichende Nahrungsaufnahme (7).

Stadium der Krankheit als Entscheidungsgrundlage

Eine wichtige Entscheidungsgrundlage ist die Tumorsituation: Patienten, die sich in einem nicht reversiblen katabolen Zustand befinden, das heisst einen sehr aktiven Tumor haben, der nicht mit antitumorösen Massnahmen kontrolliert wird, sowie eine unbeherrschte Entzündung erkennen lassen, können nicht von einer verbesserten Kalorien- und Eiweisszufuhr profitieren. Zuerst müssten der Tumor und die entzündliche Komponente kontrolliert werden können (8). Bei Patienten mit weit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen ist diese Möglichkeit oft nicht mehr gegeben, und es ist daher ein irreversibler Zustand eingetreten. In Tabelle 3 ist die aktuelle Arbeitsdefinition von irreversibler später Kachexie aufgelistet. Nur wenn die Prognose so gut ist, dass dem Patienten, falls der Katabolismus kontrolliert wäre, überhaupt genügend Zeit verbliebe, um die Reservoirs für Eiweisse und Kalorien aufzufüllen und dadurch das Resultat einer verbesserten körperlichen Funktion erleben zu dürfen, ist eine Behandlung indiziert. In der Praxis hat sich die Messung des C-reaktiven Proteins als Abschätzung der katabolen Dynamik bewährt (9). Es ist aber noch Gegenstand von Debatten, ob wir Werte über 10, über 100 oder über 200 als Zeichen eines unbeherrschten Katabolismus werten.

Therapieziele

Im praktischen Management ist es wichtig, mit dem Patienten zu besprechen, welche Prioritäten im Vordergrund stehen, insbesondere ob eine verbesserte körperliche Aktivität angestrebt wird, welche wiederum eine Verbesserung der körperlichen Funktion bedingt (10). Dies kann nur in einem ausführlichen Gespräch über die Therapieziele erfolgen. Der sogenannte «Calman-Gap», das heisst die Diskrepanz zwischen den aktuellen Möglichkeiten und den Erwartungen des Patienten, kann zu einer Erhöhung des Leidensdrucks durch unrealistische Ziele führen. Es muss daher besprochen werden, was von der Intervention zu erwarten ist, wie das Ergebnis einer Intervention gemessen werden soll, in welchem Zeitraum dies zu erwarten ist und wann man die Intervention auch wieder einstellen soll.

Interventionen

Bei ungewolltem Gewichtsverlust bestehen Therapieoptionen zur Verbesserung der Nahrungsaufnahme und zur Linderung psychosozialer Belastungen wegen Essensproblemen. Zudem kommen pharmakologische Therapiemöglichkeiten und körperliches Aktivitätstraining als Interventionen infrage (Tabelle 4).

Mittels Ernährungsberatung kann oft durch das Verständnis des Patienten für die Ursachen seines eingeschränkten Appetits eine bewusste Steuerung des Essens erreicht werden. Das heisst, dass die Patienten willentlich essen, auch ohne grossen Appetit zu haben (11).

In der Ernährungsberatung werden die individuellen Essensgewohnheiten, die Essensfrequenzen und die Vorstellung von gesundem Essen wie auch kulturelle Gewohnheiten erfasst. Der Patient wird in seinen Gewohnheiten unterstützt. Er lernt verhaltenstherapeutische Massnahmen, wie mit früher Sättigung, fehlendem Hunger und Geschmacksproblemen umzugehen ist und wie dem Körper genügend Eiweisse und Kalorien zugeführt werden können. Wichtig ist dabei, dass viele kleine Mahlzeiten im Verlauf des Tages zu mehr Nahrungs- und Eiweisszufuhr führen, als wenige grosse (12).

Tabelle 3: Irreversible späte Krebskachexie

- fortgeschrittener Muskelverlust (mit oder ohne Fettverlust)
- Patienten mit tiefem Performance-Status aufgrund der Krebserkrankung (hohe Tumorlast, keine relevante Beeinflussung [mehr] durch Antitumorthérapien) und limitierter Prognose; zu wenig Zeit verbleibt, um die verlorenen Nährstoffe wieder auffüllen zu können.
- Die Last der künstlichen Ernährung ist viel grösser als der potenzielle Nutzen, therapeutische Interventionen fokussieren auf die Linderung der Konsequenzen von Kachexie, Symptomkontrolle (Appetitstimulation, Nausea) sowie Belastung durch Ernährungsprobleme.

Tabelle 4: Mögliche Angriffspunkte für Interventionen

- Gewichtsverlust
- Appetitverlust
- Behinderung der Nahrungsaufnahme
- Körperzusammensetzung/BMI (Ödeme)
- körperliche Funktionen
- Lebensqualität (Müdigkeit, Erschöpfung, Schwäche, frühes Sättigungsgefühl, Nausea, Geschmacksstörung, Atemnot)
- psychosoziale Belastung
- existenzielle Belastung

Nahrungssupplemente werden oft eingesetzt, insbesondere eiweissreiche Produkte. Hier ist es wichtig, dem Patienten viele Geschmacksrichtungen anzubieten, damit er sich die Eiweisse zuführen kann, die ihm schmecken und die er benötigt (13).

Eine künstliche Ernährung via enterale Ernährung ist dann indiziert, wenn eine transiente sekundäre Ursache mit eingeschränkter Funktion des oberen Gastrointestinaltrakts besteht, typischerweise bei HNO-Patienten oder auch perioperativ bei anderen Tumoren (6). Eine parenterale Ernährung ist besonders bei Patienten mit langsam wachsenden Tumoren indiziert, das heisst bei Personen, die wenig katabole Aktivität und eine eingeschränkte Darmfunktion sowie Integrität aufweisen (2).

Pharmakologische Massnahmen

Angesichts der Komplexität des Syndroms und der verschiedenen pathophysiologischen Ursachen erstaunt es nicht, dass bei ungewohntem Gewichts- und Appetitverlust eine breite Palette an pharmakologischen Massnahmen getestet wurden (14).

Kortikosteroide

Verschiedene Studien haben die Wirkung von Kortikosteroiden bei Tumorpatienten mit ungewolltem Gewichtsverlust untersucht. Bis heute sind jedoch die optimale Dosis sowie Art der Steroide und Dauer der Behandlung unklar. Gezeigt werden konnte eine Verbesserung des Appetits und der oralen Nahrungszufuhr sowie der Lebensqualität, wobei der Effekt nur kurzfristig ist und nach zwei bis vier Wochen vor allem die Nebenwirkungen im Sinne von Myopathie (und vermehrter Schwächung der Muskulatur), Blutzuckererhöhung und erhöhtem Infektrisiko überwiegen (14). In individuellen Patientensituationen können Kortikosteroide häufig mit Erfolg für einen kurzfristigen Einsatz, beispielsweise vor einem wichtigen Lebensereignis, hinzugezogen werden (z.B. 50 mg Prednisolon morgens für 1 Woche, dann ausschleichen über weitere 2 Wochen) (2).

Prokinetika

Bei chronischer Nausea oder frühem Sättigungsgefühl zeigen Prokinetika (z.B. Metoclopramid 4 x 10 mg oral/Tag oder Domperidon 4 x 10 mg/Tag) einen gewissen positiven Effekt zur Symptomkontrolle (15).

Progestine

Synthetische Progesteronderivate wurden in vielen Studien untersucht, wobei die pathophysiologische Erklärung vor allem auf dem hypothetischen Einfluss auf die entzündlichen Zytokine sowie die Beeinflussung des Fettmetabolismus beruht (16, 17). Mit Progestinen kann eine Verbesserung des Appetits sowie im Verlauf auch eine Gewichtszunahme (vor allem Fett) erreicht werden. Häufige und gefürchtete Nebenwirkungen sind vor allem thromboembolische Ereignisse (in Studien bis zu 5%), arterielle Hypertonie sowie Nebennierenrindensuppression, zudem sind Progestine sehr teuer. Im klinischen Alltag werden daher Progestine eher selten eingesetzt, typischerweise über ein bis zwei Wochen bei Patienten, die besonders an eingeschränktem Appetit leiden.

Fischöl und Omega-3-Fettsäuren

EPA (Eicosapentaensäure) als Hauptwirkstoff von Fischöl kann zu einer Verringerung der Akutphaseproteinproduktion inklusive Mediatoren führen und damit den katabolen Zustand positiv beeinflussen. Die Resultate aus verschiedenen Studien sind nicht einheitlich (18). In grossen Studien konnte keine eindeutige Gewichtszunahme oder körperliche Funktionsverbesserung dokumentiert werden (19). Ein möglicher dosisabhängiger Effekt wird vermutet, ebenso eine Limitierung der Wirkung auf Patienten, die eine ausgeprägtere entzündliche Komponente der Kachexie aufweisen; dies wird allerdings nur retrospektiv aus Studien hypothetisiert. Der generelle Gebrauch von EPA-haltigen Nahrungssupplementen bei Tumorpatienten mit ungewolltem Gewichtsverlust kann nicht empfohlen werden. Im klinischen Alltag können sie bei Patienten mit einer deutlichen entzündlichen Reaktion (CRP > 50 oder 100 mg/l) eingesetzt werden, unter der Voraussetzung, dass ein in Kachexieabklärung und -behandlung erfahrenes Team involviert ist.

Andere Substanzen

Der positive Effekt einer kleinen Studie mit Thalidomid muss erst noch bestätigt werden, wobei auch hier die Nebenwirkungen im Sinne von Neuropathie, kognitiver Einschränkung und Obstipation in die Nutzen-Risiko-Abwägung mit einfließen sollten. In der Schweiz ist eine klinische Studie mit Lenalinoimid in konkreter Planung.

Cyclooxygenaseinhibitoren wurden in verschiedenen Studien vor dem pathophysiologischen Hintergrund untersucht, um die chronisch-entzündlichen Kaskaden zu unterbrechen. Es gab keine klar positiven Resultate bei allen Patienten. Auch hier kann der breite Einsatz bei Tumorpatienten mit ungewolltem Gewichtsverlust bislang nicht empfohlen werden.

Cannabinoide zeigten in zwei randomisierten Studien keinen Einfluss auf Appetit oder Lebensqualität im Vergleich zu Placebo oder Progestinen, wobei aber auch hier möglicherweise Subgruppen von Patienten von diesen Medikamenten profitieren dürften (14).

Das natürliche Magenormon Ghrelin hat in präklinischen Studien zur Verbesserung von Gewicht und Muskelmasse geführt.

Die Sicherheit einer intravenösen Verabreichung bei Krebspatienten wurde kürzlich dokumentiert, mit Hinweisen auf eine Verbesserung der Auswirkungen der Tumorkachexie (20). Aktuell steht in der Schweiz eine Dosisesskalationsstudie einer subkutanen Verabreichung von Ghrelin für Krebspatienten kurz vor dem Beginn.

Weiter werden in Studien weitere Medikamente untersucht, wie Oxandrolon, MC4-Rezeptorantagonisten, Antimyostatinantikörper, TNF-alpha- oder IL-6-Inhibitoren sowie ATP (21).

Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Ungewollter Appetit- und Gewichtsverlust sollte bei Tumorpatienten früh erfasst und weiter abgeklärt werden. Häufig wird erst bei ausgeprägtem Verlust an Muskelmasse das Ausmass des Problems erkannt, wobei Patienten und Angehörige oft schon lange unter der reduzierten Nahrungszufuhr leiden. Bei ungewolltem Gewichtsverlust bestehen verschiedene Therapieoptionen, die dazu dienen, die Nahrungszufuhr zu verbessern, die Belastung durch Essprobleme anzusprechen und zu reduzieren und allenfalls mit pharmakologischen Möglichkeiten oder körperlichem Aktivitätstraining den Gewichtsverlust anzuhalten beziehungsweise umzukehren. ■

Korrespondenzadresse:

Dr. med. David Blum und

PD Dr. med. Florian Strasser

Leitung

Onkologische Palliativmedizin

Onkologie, Departement Innere Medizin und

Palliativzentrum

Kantonsspital St. Gallen

Rorschacherstrasse 95, 9007 St. Gallen

E-Mail: david.blum@kssg.ch, florian.strasser@kssg.ch

Interessenkonflikte: keine deklariert

Literatur auf Anfrage bei den Autoren.