

Medikamentöse Therapie der Kachexie und der Mangelernährung

Hartmut Bertz

Die Therapie der Kachexie beinhaltet ein multimodales Konzept, das sowohl vom Facharzt (z.B. Onkologen) als auch vom Hausarzt gemeinsam betreut werden muss; dabei ist die wichtigste Therapiemaßnahme die Behandlung der Grundkrankheit. Ohne Reduktion der Tumorlast ist die Kachexie kaum zu beeinflussen. Additiv oder wenn die Grundkrankheit nicht beeinflussbar ist, werden zahlreiche Therapieansätze verfolgt.

Etablierte Medikamente

Symptomorientierte Medikamente sollten als Basistherapie eingesetzt werden: zum Beispiel Antiemetika, psychoaktive Medikamente, Schmerzmittel oder auch Magen-Darm-Trakt-Therapeutika (Prokinetika, motilitätsmodulierende Substanzen: Protonenpumpen-inhibitoren, Parasympathomimetika).

Kortikosteroide: Dosen von 20 mg Prednisolon oder 4 mg Dexamethason/Tag stimulieren den Appetit, wirken antiemetisch und verbessern das Wohlbefinden. Leider verblasen diese Effekte nach vier Wochen. Hauptprobleme sind die zahlreichen Nebenwirkungen, die eine langzeitige Behandlung einschränken. Es sind dies Myopathie, Osteoporose, Thrombosen, Ödeme, Immunsuppression und Insulinresistenz mit der Entwicklung eines Steroiddiabetes.

Fazit: Die Kortisonmedikation zeigt oft eine relativ rasche Wirkung und Verbesserung der Lebensqualität. Sie hat aber langfristig ausgeprägte Nebenwirkungen

und verliert ihre Wirksamkeit. Sie Behandlung bietet sich nicht als Dauermedikation an.

Progesterone: Megestrolacetat (160–1600 mg/Tag) und Medroxyprogesteronacetat (300–1200 mg/Tag) stimulieren den Appetit, führen zur Zunahme des Körpergewichts, aber nicht der Lean-Body-Mass sowie zur Verbesserung der Lebensqualität (Quality of life; QoL). Die Nebenwirkungen sind ausgeprägt: Thromboembolien (5%), Impotenz beim Mann, vaginale Blutungen, Hautveränderungen, Bluthochdruck, Hyperglykämien, Ödeme und Nebennierenrindensuffizienz.

Fazit: Die Wirksamkeit konnte in Metaanalysen gezeigt werden, aber Vorsicht besteht bezüglich der Nebenwirkungen. Die gemessene Gewichtszunahme kann auch nur durch die Wassereinlagerung bedingt sein.

Cannabinoide: Marihuanaextrakte und Delta-9-Tetrahydrocannabinol = THC/Dronabinol (5–20mg/Tag) stimulieren den Appetit und haben positive Effekte auf Stimmung, Übelkeit und Schmerzen (bekannt aus der Aidstherapie). Nebenwirkungen und Besonderheiten, die auftreten können, sind Übelkeit und undeutliche Sprache. Zudem sind die Präparate betäubungsmittelpflichtig.

Fazit: Die Gabe von Cannabinoiden ist einen Versuch wert. Die Dosis von Dronabinol langsam steigern bis maximal 20 mg/Tag für maximal zwei bis drei Wochen; wenn kein Erfolg sichtbar ist, die Therapie nicht fortsetzen.

Ghrelin und seine Analoga: Ghrelin ist ein Peptidhormon der Magenmukosa (nur parenteral verfügbar) und führt bei In-vitro-Gabe zu einer Steigerung des Appetits und der Essenzunahme, dabei weisen die Patienten einen geringeren Gewichtsverlust im Vergleich zu Placebo auf.

Ein orales Ghrelinanalog, Anamorelin, wurde in mehreren Studien getestet und führte zu einer Zunahme des Gewichts und der Handgriffstärke (1–3).

Fazit: Die orale Applikationsform könnte eine wirksame Therapieoption werden.

Tabelle:

Antiinflammatorische Interventionen

Behandlung der Grunderkrankung (z.B. antitumorale Therapie)

- antimikrobiell
- antiinflammatorisch

Energieaufnahme steigern

- psychologische Unterstützung
- Schmerztherapie
- gastrointestinale Störungen behandeln
- antianorektische Substanzen verabreichen
- Ernährungstherapie: Substrate, energiereiche Nahrungsmittel verabreichen

Muskelaufbau

- Muskeltraining
- Proteinzufuhr: 1,2 bis 1,5 bis 2,0 g/kg
- Anabolika: SARM (Phase-III-Studien),
- JAK-Inhibitoren; Anti-IL-6 (Phase-II-Studien), Anti-Myostatin (Phase-II-Studien)

Weitere wirksame Substanzen

Mehrere Substanzen mit zum Teil sehr positiven Ansätzen befinden sich derzeit in der Erforschung. Dazu gehören antikatabole Substanzen, die bezüglich einer Therapie der Mangelernährung/Kachexie untersucht wurden und werden:

Insulin/Insulin-Sensitivitätsmodulatoren, Wachstumshormone, IGF-1, anabole androgene Steroide, SARM, Proteasomeninhibitoren, Betarezeptor-Modulatoren, Beta-hydroxy-beta-Methylbutyrate, Hydrazinsulfate, Adenosintriphosphat (ATP).

Die interessantesten Substanzen sind:

Wachstumshormon (growth hormon [GH]): GH vermindert die Fett- und erhöht die Muskelmasse und die Knochendichte, es verbessert die Immun- und Sexualfunktion. **Aber:** Stimulieren Wachstumsfaktoren das Tumorstadium? Diese Frage bleibt bei Tumorstadien bislang unbeantwortet: Beim Einsatz bei Intensivpatienten erhöhen sie sogar die Mortalität. **Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1):** Stimuliert IGF-1 das Tumorstadium? Ja!

Fazit: Beide Substanzen können nicht empfohlen werden, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass Tumorzellen stimuliert werden können.

Anabole androgene Steroide (AAS)/Selektive Androgen Response Modifier (SARM): AAS wie Nandrolon, Fluoxymesteron oder Oxandrolon wurden in zum Teil grossen randomisierten Studien (RCT) getestet und führten nach 4 bis 12 Wochen zu Gewichts-, Lean-Body-Mass- und Appetitzunahme. Sie sind aber weniger effektiv als Kortikosteroide oder Progesteron. Auch die Nebenwirkungen wie Depression, Thromboembolien oder Bluthochdruck sind nicht zu vernachlässigen.

Fazit: Der Einsatz von AAS kann nicht empfohlen werden.

Enobosarm ist der erste SARM, der in Studien getestet wird; diese zeigen, dass die Lean-Body-Mass und die Kraft zunehmen (5, 6).

Fazit: Wenn Medikamente dieser Substanzklasse auf dem Markt kommen, stellen sie eine Therapieoption dar.

Antiinflammatorische Substanzen: Für folgende weitere Substanzen liegen Untersuchungen vor: nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR; Ibuprofen, ASS, Indomethazin, Diclophenac, Cox-2-Hemmer), Omega-3-Fettsäuren, Melatonin, Antioxidanzien, Antizytokine (IL-6-Antikörper), JAK-1/2-Inhibitoren (Ruxolitinib):

NSAR: Alle oben genannten Substanzen wurden positiv in Studien getestet, bei einigen kam es zu einer Verbesserung des Gewichts und der QoL. Ein systematischer Review wertete 13 Studien aus, 6 davon randomisiert. Die meisten waren klein, nicht randomisiert mit suboptimalem Design. 11 von 13 Studien zeigten eine Stabilisation oder eine Verbesserung des Gewichts oder der Lean-Body-Mass.

Fazit: NSAR können zu einer Verbesserung des Gewichts führen, aber die Evidenz ist zu schwach, um sie

zu empfehlen. Auch die zahlreichen gastrointestinalen und renalen Nebenwirkungen sind zu beachten.

Omega-3-Fettsäuren (Eicosapentaensäure; EPA): In zahlreichen vorliegenden Studien wurden 2,2 g bis 2,5 g/Tag EPA zum Teil in Kombination randomisiert eingesetzt. 2007 wurde es von dem Cochrane-Institut nicht empfohlen. In einer neueren Untersuchung bei Lungenkarzinompatienten kam es zur Gewichts- und Muskelmassezunahme. Im Vergleich zu Placebo kam es auch zu einem besseren Tumorsprechen ohne Nebenwirkungen. Hauptproblem ist die Patientencompliance wegen des Geschmacks und aufgrund des unangenehmen Aufstossens.

Fazit: Ein Therapieversuch sollte unternommen werden.

Weitere Substanzen

Für die folgenden Substanzen liegen keine klaren Vorteile vor:

Verzweigt-kettige Aminosäuren: In wenigen kleinen, randomisierten Studien führen diese zu einer Gewichtszunahme und einer Verbesserung der QoL.

Fazit: keine klare Datenlage.

Für folgende andere *antiinflammatorischen Substanzen* gibt es jeweils wenige Studien ohne überzeugende Daten: Infliximab, Etanercept, Pentoxifyllin (keine positiven Ergebnisse); Thalidomid (Appetit- und Gewichtszunahme), Clarithromycin (Gewichtszunahme), Melatonin (weniger Gewichtsverlust, Review: Überleben verbessert), Antioxidanzien (keine verwertbaren Studien ohne Bias), Proteasomeninhibitoren (ohne Effekt), Betablocker (Reduktion Ruhe-Energie-Bedarf), HMB = Beta-hydroxy-beta-Methylbutyrat + Glutamin + Arginin (keine positiven Ergebnisse), Hydrazinsulfate (Gewichtszunahme), ATP (weniger Gewichtsverlust, Zunahme Muskelmasse).

Fazit: keine Empfehlung zur Einnahme.

Neue zukünftige Substanzen:

Die Interleukin-6-Antikörper (IL-6 führt zu Muskelverlust) (7) sind bei verschiedenen Tumorerkrankungen, zum Beispiel Lungenkarzinom, im kachektischen Zustand deutlich erhöht. Patienten mit IL-6-Erhöhung haben ein verkürztes Überleben. In wenigen Fallbeispielen wurde der IL-6-Antikörper Tocilizumab eingesetzt, und die Kachexie besserte sich durch eine deutliche Gewichtszunahme (8, 9).

IL-6 aktiviert auch den JAK/STAT-3-Pathway, einen Zellweg mit ausgeprägter Inflammation. Nach Entwicklung eines JAK-2-Inhibitors für die hämatologische Erkrankung Myelofibrose fanden sich in Studien eine deutliche Gewichtszunahme im Verumarm (10, 11). In einer randomisierten Studie mit Pankreaskarzinompatienten konnte in der Gruppe mit additiver Ruxolitinibgabe eine signifikante Gewichtszunahme im Vergleich zu Placebo verzeichnet werden (12).

Traitement médicamenteux de la cachexie et de la malnutrition

Mots clés: médicaments bien établis – autres substances efficaces – substances d’avenir

Le traitement de la cachexie comporte un concept thérapeutique multimodal, qui doit être mis en œuvre en commun par le spécialiste et le médecin généraliste. En l’absence de réduction de la charge tumorale, la cachexie ne peut guère être influencée. De nombreuses approches thérapeutiques sont utilisées, soit en appoint, soit lorsque la maladie de base n’est pas influençable.

Myostatin reguliert den Skelettmuskel, seine Blockade führt zu einer Zunahme der Skelettmuskelmasse und der -stärke (13). Es werden derzeit Studien mit einem humanisierten Antikörper bei Tumorpatienten mit Muskelverlust durchgeführt (14).

Fazit: Die neuen Substanzen zeigen deutliche positive Effekte (IL-6-Antikörper und JAK-Inhibitoren) und sind relativ nebenwirkungsarm. Sie sollten in Zukunft Beachtung finden und in weiteren prospektiven Untersuchungen bei kachektischen Patienten im Rahmen einer direkten Therapieintervention untersucht werden.

Espindolol ist ein neuer, nicht selektiver Betablocker mit zentraler 5-HT_{1a}, partiellem Beta-2-Rezeptor-Agonisten-Effekt und gehört in die Gruppe der sogenannten Anabolic Catabolic Transforming Agents (ACTA). Nach Tierstudien mit positivem Effekt (15) wurde eine Phase-II-Studie mit einem positiven Effekt bezüglich des Gewichtsverlustes, verbesserter Lean-Body-Mass und verbesserter Handgriffstärke bei Patienten mit fortgeschrittenen Kolon- und Lungenkarzinomen durchgeführt (16).

Fazit: Interessante Substanz, für die weitere zum Beispiel Phase-III-Studien erforderlich sind.

Eindeutig wirksam gesicherte Intervention

Sport- und Bewegungstherapie: Ein wesentlicher Bestandteil der Kachexie- und der Mangelernährungstherapie ist die körperliche Aktivität, die bei Tumorpatienten deutlich vermindert ist. Diese sollte unter und nach der Tumorthherapie durchgeführt werden und sowohl Ausdauer- als auch Kraft- und Gleichgewichtstraining beinhalten. Zahlreiche Untersuchungen zeigen, dass Ausdauertraining die Inflammation reduziert und damit dem Muskelkatabolismus entgegenwirkt. Sie erhöht zudem die Proteinsynthese, reduziert die Proteindegradation, verbessert die Muskelstärke, die physische Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität des Tumorpatienten (17, 18).

Zusammenfassung

Mangelernährung und Kachexie des Tumorpatienten sollten frühzeitig erkannt und frühzeitig behandelt werden, da die chronische Kachexie nicht mehr beeinflussbar ist. Speziell der Muskelverlust auch unter der Antitumorthherapie hat eine ausgeprägte Bedeutung für das Überleben, wie in neueren Untersuchungen gezeigt werden konnte (19). Die Behandlungsstrategie sollte individuell sein, multimodal und in enger Absprache zwischen dem Hausarzt und den Fachärzten erfolgen (Tabelle).

Literatur:

- Garcia JM, Friend J, Allen S: Therapeutic potential of anamorelin, a novel, oral ghrelin mimetic, in patients with cancer-related cachexia: a multicenter, randomized, double-blind, crossover, pilot study. *Support Care Cancer* 2013; 21 (1): 129–137.
- Temel JS, Abernethy AP, Currow DC, Friend J, Duus EM, Yan Y, Fearon KC: Anamorelin in patients with non-small-cell lung cancer and cachexia (ROMANA 1 and ROMANA 2): results from two randomised, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2016; 17 (4): 519–531.
- Zhang H, Garcia JM: Anamorelin hydrochloride for the treatment of cancer-anorexia-cachexia in NSCLC. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16 (8): 1245–1253.
- Muscaritoli M: Targeting cancer cachexia: we're on the way. *Lancet Oncol* 2016; 17 (4): 414–415.
- Dobs AS, Boccia RV, Croot CC, Gabrail NY, Dalton JT, Hancock ML, Johnston MA, Steiner MS: Effects of enobosarm on muscle wasting and physical function in patients with cancer: a double-blind, randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14 (4): 335–345.
- Crawford J, Prado CM, Johnston MA, Gralla RJ, Taylor RP, Hancock ML, Dalton JT: Study Design and Rationale for the Phase 3 Clinical Development Program of Enobosarm, a Selective Androgen Receptor Modulator, for the Prevention and Treatment of Muscle Wasting in Cancer Patients (POWER Trials). *Curr Oncol Rep* 2016; 18 (6): 37.
- Bonetto A, Aydogdu T, Jin X, Zhang Z, Zhan R, Puzis L, Koniaris LG, Zimmers TA: JAK/STAT3 pathway inhibition blocks skeletal muscle wasting downstream of IL-6 and in experimental cancer cachexia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 303 (3): e410–e421.
- Ando K, Takahashi F, Kato M, Kaneko N, Doi T, Ohe Y, Koizumi F, Nishio K, Takahashi K: Tocilizumab, a proposed therapy for the cachexia of Interleukin-6-expressing lung cancer. *PLoS One* 2014; 10 (7): e102436.
- Hirata H, Tetsumoto S, Kijima T, Kida H, Kumagai T, Takahashi R, Otani Y, Inoue K, Kuhara H, Shimada K, Nagatomo I, Takeda Y, Goya S, Yoshizaki K, Kawase I, Tachibana I, Kishimoto T, Kumanooh: A favorable response to tocilizumab in two patients with cancer-related cachexia. *J Pain Symptom Manage* 2013; 46 (2): e9–e13.
- Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, Pardanani AD, Cortes-Franco J, Thomas DA, Estrov Z, Fridman JS, Bradley EC, Erickson-Viitanen S, Vaddi K, Levy R, Tefferi A: Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med* 2010; 363 (12): 1117–1127.
- Mesa RA, Verstovsek S, Gupta V, Mascarenhas JO, Atallah E, Burn T, Sun W, Sandor V, Gotlib J: Effects of ruxolitinib treatment on metabolic and nutritional parameters in patients with myelofibrosis from COMFORT-I. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015; 15 (4): 214–221.
- Hurwitz H et al.: Randomized, Double-Blind, Phase II Study of Ruxolitinib or Placebo in Combination With Capecitabine in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer for Whom Therapy With Gemcitabine Has Failed. *J Clin Oncol* 2015; 33 (34): 4039–4047.
- Hatakeyama S, Summermatter S, Jourdain M, Melly S, Minetti GC, Lach-Trifillieff E: ActRII blockade protects mice from cancer cachexia and prolongs survival in the presence of anti-cancer treatments. *Skelet Muscle* 2016; 26; 6: 26.
- Toledo M et al.: Complete reversal of muscle wasting in experimental cancer cachexia: Additive effects of activin type II receptor inhibition and -2 agonist. *Int J Cancer* 2016; 138 (8): 2021–2029.
- Pötsch MS, Tschirner A, Palus S, von Haehling S, Doehner W, Beadle J, Coats AJ, Anker SD, Springer J: The anabolic catabolic transforming agent (ACTA) espidolol increases muscle mass and decreases fat mass in old rats. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014; 5 (2): 149–158.
- Stewart Coats AJ, Ho GF, Prabhaskar K, von Haehling S, Tilson J, Brown R, Beadle J, Anker SD; for and on behalf of the ACT ONE study group: Espindolol for the treatment and prevention of cachexia in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer or colorectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled, international multicentre phase II study (the ACT-ONE trial). *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016; 7 (3): 355–365.
- Gould DW, Lahart I, Carmichael AR, Koutedakis Y, Metsios GS: Cancer cachexia prevention via physical exercise: molecular mechanisms. *Cachexia Sarcopenia Muscle* 2013; 4 (2): 111–124.
- Alves CR, da Cunha TF, da Paixão NA, Brum PC: Aerobic exercise training as therapy for cardiac and cancer cachexia. *Life Sci* 2015; 15; 125: 9–14.
- Blauwhoff-Buskermol S, Versteeg KS, de van der Schueren MA, den Braver NR, Berkhof J, Langius JA, Verheul HM: Loss of Muscle Mass During Chemotherapy Is Predictive for Poor Survival of Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2016 20; 34 (12): 1339–1344.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Hartmut Bertz
 Ärztl. Leitung
 Standort Klinik für Tumorbiologie
 Universitätsklinik Freiburg
 D-79106 Freiburg im Breisgau
 E-Mail:
 hartmut.bertz@uniklinik-freiburg.de