

Pathogenese und Mechanismus der Tumorkachexie

Florian Strasser

Die Tumorkachexie ist ein multifaktorielles Syndrom, welches definiert ist als ein unaufhaltsamer Verlust der skelettalen Muskelmasse (mit oder ohne Verlust der Fettmasse), welche per Definition nicht vollständig verbessert werden kann mit konventioneller Ernährungsbehandlung und welche zu einer fortschreitenden körperlichen Funktionseinschränkung führt. Die Pathogenese der Tumorkachexie ist charakterisiert durch eine negative Protein- und Energiebalance, welche vermittelt wird durch eine variable Kombination einer reduzierten Einfuhr von Nahrung und einem gestörten Metabolismus. Das heisst, Kachexie betrifft vor allem den Muskel, die Muskelmasse und die körperliche Funktionseinschränkung und ist nicht erklärt durch Malnutrition alleine, da eine «doppelte Pathologie» vorliegt.

Hauptdomänen der Tumorkachexie

- Verlust von Reserven: Muskelmasse **und** Fettmasse
- Nahrungszufuhr **und** «Magen-Hirn-Achse»/Appetit
- Entzündung **und** Tumordynamik
- Neuromuskuläre **und** emotional-kognitive Funktion

Die Tumorkachexie kann grob in vier Hauptdomänen unterschieden werden:

Die *erste Hauptdomäne* ist der Verlust von Reserven und der Verlust der Muskelmasse per Definition, aber bei fast allen Patienten auch Verlust der Fettmasse. Es ist gezeigt, dass ein Verlust der Fettmasse fast immer einhergeht mit Kachexie.

Die *zweite Hauptdomäne* ist die eingeschränkte Nahrungsmittelzufuhr, auch konzeptualisiert als die sogenannte Bauch-Hirn-Achse. Die Patienten beschreiben, keine Lust zum Essen zu haben, aber auch bereits beim Denken ans Essen, beim Sehen des Essens, beim Riechen des Essens einen Widerstand zu haben. Viele Patienten beschreiben auch eine Hyperosmie, das heisst die verstärkte Wahrnehmung von Gerüchen und natürlich die Dysgeusie, eine Geschmacksstörung mit häufig mehr Süßgefühl, aber auch von gestörtem Geschmack von anderen Aspekten. Viele Patienten beschreiben auch ein frühes Sättigungsgefühl bei Verstopfung oder autonomer Dysfunktion.

Diese äussert sich auch im autonomen Nervensystem des Magen-Darm-Traktes mit einer schmalen Balance zwischen Verstopfung und Durchfall.

Die *dritte Hauptdomäne* ist eine chronische Entzündung vermittelt durch den Tumor und fast immer assoziiert mit einer aktiven Tumordynamik, entweder ein Tumor, der nicht gebremst werden kann durch Krebstherapien oder der auch häufig mit einer entdifferenzierten Histologie zusammenhängt. Die akute Krebserkrankung respektive die Entzündung führen zu einer veränderten Mus-

kelstruktur, zur Fettinfiltration. Dies kann bereits auftreten bei einem CRP von ≥ 10 mg/dl.

Die *vierte Hauptdomäne* ist die eingeschränkte neuromuskuläre Funktion sowie oft eine eingeschränkte emotional-kognitive Funktion. Die Patienten haben eine ausgeprägte Muskelschwäche und intuitiv eine fehlende Möglichkeit zu trainieren, was weiter zum Muskelabbau führt. Oft besteht eine leicht eingeschränkte emotionale und kognitive Funktion, ohne dass sie kognitiv eingeschränkt sind.

Für den klinischen Alltag wichtig ist, diese vier Faktoren auseinanderzuhalten respektive beim Patienten zu suchen. Einerseits den Verlust der Muskeln (sogenannte Sarkopenie), der Verlust der eingeschränkten Nahrungsaufnahmen (Malnutrition) und dann der katabolische «Antrieb» (die Kachexie) und schliesslich auch der Einfluss auf die körperliche und emotionale Funktion der Patienten.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch ist wichtig, dass Sarkopenie auch verursacht werden kann durch einen bei Männern mit unheilbaren Krebserkrankungen oft vorkommendem hypogonadotropen Hypogonadismus, das heisst, dass die Grundwerte (freies Testosteron, gemessen am frühen Morgen) vermindert sind. Es ist offensichtlich, dass körperliche Inaktivität, auch Bettruhe, zur Sarkopenie und Muskelverlust führt. Auch Kortikosteroide (bereits ab der ersten Tablette) führen direkt zum Muskelabbau und sind in keinem Fall Medikamente gegen die Kachexie. Wichtig ist auch, dass gewisse Krebstherapien direkt Muskeltoxizität verursachen können, dies gilt für einige Chemotherapeu-

Pathogénèse et mécanisme de la cachexie tumorale

Mots clés: principaux domaines de la cachexie tumorale – diagnostic différentiel

La cachexie tumorale influence la qualité de vie, augmente la fréquence des complications pendant le traitement et réduit l'espérance de vie. C'est pourquoi l'identification et le traitement de la cachexie tumorale présentent une importance considérable.

tika, einige sogenannte Tyrosin-Kinase-Inhibitoren, aber auch andere moderne Krebstherapeutika. Wichtig ist, dass immer nach einer Schilddrüsenunterfunktion gesucht wird. Und schliesslich beginnt im Alter (das *nota bene* bezüglich Muskel mit 30 Jahren beginnt) eine langsame Verminderung der Muskelstammzellantwort auf akute Widerstandstrainings-signale, es werden weniger Typ-II-Myofibrillen gebildet und das myogene Programm ist reduziert und auch der MyoD-Pathway in Pax7-Zellen wird weniger stark induziert. All diese Faktoren führen zur Sarkopenie, welche gleichzeitig mit Kachexie auftreten können.

«Viele Patienten beschreiben auch ein frühes Sättigungsgefühl bei Verstopfung oder autonomer Dysfunktion.»

Wichtig auch für die Ernährungstherapie ist die Differenzialdiagnose einer Reihe von Ursachen für eine eingeschränkte Nahrungsaufnahme wie Stomatitis, Xerostomie und Geschmacksstörungen oder Zahnprobleme (Edentouless), auch eine oft asymptomatische (Patient glaubt, alle 2 bis 3 Tage Stuhl zu haben sei normal und etwas Völlegefühl gehöre zur Krebserkrankung) Verstopfung oder Analprobleme. Da ist es wichtig, die sekundären Ursachen für eine eingeschränkte Nahrungsaufnahme prospektiv zu suchen. Auch schwere Symptome (Schmerzen, Atemnot, Depression, Fatigue) können zur sekundären Ursache für eine eingeschränkte Nahrungsaufnahme führen. Die Nahrungsaufnahme kann auch durch andere Medikamente eingeschränkt werden (z.B. wegen Übelkeit). Diagnostische Prozeduren wie (z.B. Röntgen) gehen oft einher mit Nüchternheit, vor allem bei hospitalisierten Patienten. Schliesslich muss auch die Malabsorption gesucht werden: die Patienten müssen ge-

fragt werden nach der Stuhlqualität (Würste, Bällchen, weich, flüssig), der Stuhlmenge und ob der Stuhl hell ist und schwimmt oder absinkt (Fettstuhl oder nicht).

Die Differenzialdiagnose der Entzündung, verursacht durch die Krebserkrankung oder durch eine Infektion, ist herausfordernd im klinischen Alltag. Ein rascher Anstieg des CRP von 2- bis 5-mal über wenige Tage spricht für Infektion. Kontrovers bleibt die Procalcitonin-(PCT-)Bestimmung; der negativ und der positiv prädiktive Wert sind unklar. Die Literatur zeigt, dass das PCT-CRP-Verhältnis vielleicht aussagekräftig sein kann. Manchmal braucht es eine empirische antibiotische Therapie, natürlich nach adäquater infektiologischer Diagnostik mit unter anderem Blutkulturen.

Wichtig für die Mechanismen der Tumorkachexie ist zu verstehen, dass dies ein Kontinuum ist von Präkachexie zu Kachexie zu refraktärer Kachexie. In der Präkachexie sind wahrscheinlich viele Patienten mit körperlicher Müdigkeit und auch ohne Gewichtsverlust. Die refraktäre Kachexie ist per definitionem eine Krebserkrankung, die prokatabol ist und nicht mehr anspricht auf Krebstherapien. Der Performancestatus gehört auch in die Definition und die Nähe zum Lebensende, aber entscheidend ist gerade in der modernen Onkologie, dass die Krebserkrankung nicht mehr gebremst werden kann durch Tumorthérapien.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Florian Strasser
Leitender Arzt, onkologische Palliativmedizin
Klinik Onkologie/Hämatologie
Dept. Innere Medizin & Palliativzentrum
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacherstrasse 95
9007 St. Gallen
E-Mail: Florian.Strasser@kssg.ch

Literaturangaben auf Anfrage beim Autor.