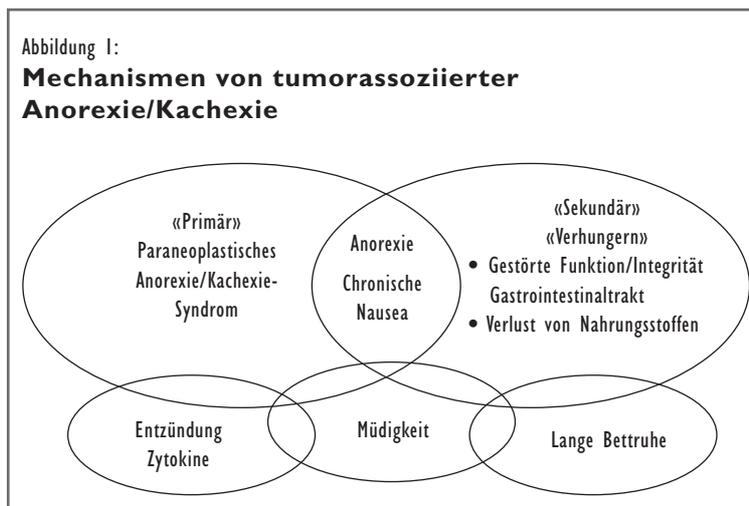


Die Symptomkontrolle bei Anorexie und Kachexie

Mehrdimensionaler Therapieansatz in der Palliation

Appetitverlust (Anorexie), Gewichtsverlust (Kachexie) und Kraftverlust (Fatigue) sind neben Schmerz und emotionaler Belastung die häufigsten medizinischen Problemkreise von Patienten, die an einer fortgeschrittenen, unheilbaren Krebskrankheit erkrankt sind. Erläutert werden die Pathomechanismen von tumorassoziierter Anorexie/Kachexie, palliative Grundsätze der Ernährungstherapie, sinnvolle Abklärungen und die multidimensionale Symptomkontrolle*.

FLORIAN STRASSER



Die komplexen Ursachen von Anorexie, Kachexie, und Fatigue sind intuitiv oft schwer verständlich für die Patienten und ihre Angehörigen; zudem geht Kachexie mit Schuld- und Angstgefühlen einher. Die Behandlungserfolge sind limitiert und werden als normale Folge der terminalen Krebserkrankung schon früher im Krankheitsverlauf als unausweichlich interpretiert. Für die Palliation bei Anorexie und Kachexie ist es daher essenziell, klare Behandlungsziele zu formulieren, um subjektives Befinden (eigentliche palliative Symptomkontrolle) und objektiven Verlauf von Gewicht, Nahrungsaufnahme und Funktion zu verbessern.

Mechanismen tumorassoziierter Anorexie/Kachexie

Die alleinige Steigerung der Nährstoffaufnahme, eine gut dokumentierte Behandlungsstrategie in den Achtziger- und Neunzigerjahren, führt nicht zu einer Verbesserung der meisten klinischen Endpunkte (Überleben, Tumoransprechen, Chemotherapietoxizität, Symptomkontrolle, Performance-Status, Lebensqualität), speziell nicht bei Patienten mit fortgeschrittener, aktiver Krebskrankheit (1). Es wurde erkannt, dass komplexe metabolische und neuro-hormonelle Veränderungen im Kontext der aktiven Krebskrankheit die anabole Prozessierung von Nahrungsstoffen perpetuieren und zu einem fortschreitenden Verlust von Fett und Eiweiss (Wasting) führen. Dieses «primäre Tumor-Anorexie/Kachexie-Syndrom» (2) ist assoziiert mit einem chronisch entzündlichen Zustand sowie erhöhter Aktivität proinflammatorischer Zytokine (TNF- α , IL-6, IL-1, u.a.). Das Prostaglandinsystem spielt auch eine wesentliche Rolle in der Entzündungsaktivität. Wie weiterhin erkannt wurde, werden proteolytische (PIF) und lipolytische Faktoren, welche den Muskelabbau stimulieren können, von Tumoren exprimiert. Diese Faktoren und die Entzündung führen erstens zu einem Hypermetabolismus mit Muskelproteolyse, Lipolyse und Produktion von Akutphasen-Proteinen, zweitens zu einer gastrointestinal-hypothalamischen Dysregulation (Vagus, Ghrelin, u.a.) und drittens zur somatotrophen Dysfunktion (Hypogonadismus, IGF-1, u.a.). Die Folgen sind Abbau von Fett und Muskeln (Masse, Funktion) sowie Verminderung der Nahrungsaufnahme, resultierend in Kachexie, Mangelernährung, Mangel an konditionell essenziellen Nährstoffen und Fatigue.

* Für die Praxis der enteralen und parenteralen Ernährung wird auf weitergehende Literatur verwiesen (Schweiz. Med. Forum 2003; 16/17).

Tabelle 1:

Sekundäre Tumor-Anorexie/Kachexie: Ursachen

1. Zu wenig Nährstoffe durch verminderte Zufuhr oder Verlust («Verhungern»)

Verminderte orale Nahrungsaufnahme:

- ▲ Schleimhautentzündung (Stomatitis, Pilz), Geschmacksstörung, Zinkmangel
- ▲ Trockener Mund (Xerostomie), Dehydratierung
- ▲ Dysphagie, Odynophagie, Soor-Ösophagitis, Refluxkrankheit
- ▲ Autonome gastrointestinale Dysmotilität, chronische Nausea
- ▲ Nausea, Erbrechen
- ▲ Schwere Verstopfung
- ▲ Darmverschluss ([Sub-]Ileus)
- ▲ Schwere Symptome und Syndromkomplexe (Schmerz, Atemnot, Depression etc.)
- ▲ Verwirrung, Demenz
- ▲ Soziale und finanzielle Hindernisse (Küche nicht erreichbar, Essen nicht erschwinglich)
- ▲ Alternative Krebsdiäten (Hungerkuren)

Verminderte gastrointestinale Absorption

- ▲ Malabsorption, Exokrine Pankreasinsuffizienz
- ▲ Chronischer (schwerer) Durchfall

Signifikanter Eiweißverlust

- ▲ Häufige Punktion von viel Aszites oder Pleuraerguss
- ▲ Nephrotisches Syndrom

2. Andere katabole Zustände

- ▲ Chronische und akute Infektionen
- ▲ Behandlung mit proinflammatorischen Zytokinen (Interferon, Interleukin-2)
- ▲ Chronische Herz-, Nieren-, Leberinsuffizienz oder Lungenerkrankungen
- ▲ Poorly Controlled Diabetes Mellitus
- ▲ Hyperthyroidismus

3. Muskelabbau

- ▲ Lange Inaktivität (Bettruhe)
- ▲ Hypogonadismus

Tiermodelle und klinische Beobachtungen suggerieren verschiedene Formen dieses Syndroms (z.B. mit proinflammatorischer Zytokinaktivität, ausgeprägtem Mangel an Omega-3-Fettsäuren oder ausgeprägter Dysregulation der gastrointestinal-hypothalamischen Achse). Andererseits führen mechanische oder funktionelle Störungen des Gastrointestinaltrakts zu einer verminderten Nahrungsaufnahme – der Patient kann verhungern, auch wenn kein «primäres Tumor-Anorexie/Kachexie-Syndrom» vorliegt. Bei diesen Patienten (mit fortge-

schrittenem, aber wenig aktivem Tumor und beispielsweise Darmverschluss) kann eine künstliche Ernährung erfolgreich sein (3). Neben Störungen des Gastrointestinaltrakts, die bei Dysgeusie (Geschmacksstörung) beginnt und bis zur Verstopfung und Stuhlinkontinenz reicht, können schwere, unkontrollierte Symptome (Schmerz, Atemnot, Depression, Müdigkeit etc.) zum Verhungern führen. Ein weiterer sekundärer Faktor ist der Muskelabbau durch die Immobilität. Die Faktoren der «sekundären Tumor-Anorexie/Kachexie» sind oft reversibel (vgl. *Tabelle 1*). Die klinische Beurteilung wird durch das parallele Auftreten beider Tumor-Anorexie/Kachexie-Formen beim gleichen Patienten erschwert, wobei in vielen Fällen die jeweils relative Bedeutung je nach Tumoraktivität und Wirkung der antineoplastischen Therapie fluktuiert (siehe *Abbildung 1*). Für die Beratung kann das Verständnis dieser Mechanismen wesentlich sein. Bei dominantem «primärem Tumor-Anorexie/Kachexie-Syndrom» ist es für Patienten und Angehörige oft schwer verständlich, dass die Ernährung «nichts» bringt.

Palliative Grundsätze der Ernährungstherapie

Eine palliative Ernährungsstrategie strebt eine (rasche) Verbesserung des subjektiven Befindens und nicht (nur) einen Gewichtsanstieg an, entsprechend den Grundsätzen und Zielen der Palliation (WHO 2002) (4). Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Schwäche, frühes Sättigungsgefühl, chronische Nausea, verändertes Körperempfinden und Atemnot können stark belastend sein. Weitere Belastungsfaktoren resultieren aus der Hilflosigkeit, die komplexe Situation intuitiv verstehen und kontrollieren zu können sowie aus der Unsicherheit, was «gesundes Essen» in der aktuellen Situation ist, dem Anspruch, genügend Kalorien zu sich zu nehmen, aus dem veränderten Körperbild oder auch aus dem sozialen Rückzug durch Vermeidung gemeinsamer Mahlzeiten (vgl. *Tabelle 2*). Die Erforschung des «Eating-related Distress» bei Patienten mit fortgeschrittener Krebskrankheit wird aktuell in St. Gallen untersucht. In Gesprächen mit Patienten, Angehörigen und PartnerInnen der Pflege wird

gerne das dichotome Konzept «kurativ versus palliativ» thematisiert. Kurative Themen umfassen Nahrungsmenge und -bestandteile sowie Gewichtsverlauf, palliative Themen Linderung von Belastungen und Lebensweise bis zum Tod mit Normalisierung und Neuausrichtung der Lebensinhalte, obschon das Gewicht und die Kraft abnimmt. In der Realität durchleben Patienten ineinander greifende und fluktuierende palliative und kurative Phasen (siehe *Abbildung 2*). Appetitverlust zum Beispiel kann ein dominantes Problem bei Verstopfung in einer palliativen Phase sein, der Patient isst aber wieder nach gutem Abführen (die Verstopfung ist «kurativ» verbessert). Palliation kann schliesslich auch als Prävention unnötigen Leidens verstanden werden. Proaktive Früherfassung von belastenden Symptomen und Komplikationen kann zu gezielten Interventionen (Ernährungsberatung, Nahrungssupplemente, gezielte Mechanismus-basierte Therapie) führen.

Erfassung von Anorexie und Malnutrition

Ein regelmässiges Screening krebsassoziierter Symptome wie Schmerz, Müdigkeit und Appetitverlust ist teilweise in den onkologischen Routinemassnahmen integriert (Verlaufsblätter), wobei der Onkologe diese meistens unter der Nomenklatur der Toxizität beurteilt. Nur selten werden die Patienten selbst aufgefordert, den Schweregrad einzuschätzen. Ein schrittweises Vorgehen mit subjektiver Bewertung von Appetitlosigkeit, Müdigkeit und Nausea neben den ärztlichen Einschätzungen (Gewichtsverlauf, Ödeme und Performance-Status) kann als Screening in die tägliche Routine eingebunden werden. Weitergehende Abklärungen betreffen das Vorliegen von Faktoren der primären und/oder sekundären Anorexie/Kachexie (*Tabelle 1*), des Ausmasses des Verlust von Gewicht, Muskelmasse, Nahrungsaufnahme und Funktion sowie die Differenzialdiagnose von Anorexie und Müdigkeit. Konsequenzen für die Behandlung können sich aus der Diagnose sekundärer – oft reversibler – Faktoren und dominanter primärer Faktoren (z.B. Entzündung [C-reaktives Protein], gastrointestinale Dysmotilität [frühes Sättigungsgefühl,

Tabelle 2:

Symptome bei Tumor-Anorexie/Kachexie

- ▲ Appetitverlust
- ▲ Müdigkeit
- ▲ Schwäche
- ▲ Frühes Sättigungsgefühl
- ▲ Chronische Nausea
- ▲ Geschmacksstörung
- ▲ Unzufriedenheit mit Gewicht und Körperbild
- ▲ Atemnot
- ▲ Sozialer Rückzug von gemeinsamen Mahlzeiten
- ▲ Schuldgefühle
- ▲ Hilflosigkeit, die vorgegebenen Kalorien und Gewichtsvorgaben nicht zu schaffen
- ▲ Spannungen in der Partnerschaft
- ▲ Unsicherheit, welche Mahlzeiten «gesund» sind

persistierend nach Ausschluss Verstopfung], erniedrigte Fettsäuren, Hypogonadismus [freies Testosteron]) ergeben. Die Abschätzung von Prognose, Tumordynamik und antineoplastischen Behandlungsstrategien ist wesentlich, um die Ziele der Palliation von Anorexie und Kachexie zu formulieren. Wenn die Prognose sehr kurz ist, werden Interventionen, die zum Gewichtsanstieg führen, keine subjektiven Verbesserungen bringen. Bei aktiver Tumordynamik besteht oft eine ausgeprägte Entzündung, sodass der katabole Zustand nicht besserbar ist. Patienten mit wenig aktiver, sehr fortgeschrittener Tumorerkrankung leiden oft

an ausgeprägter Malnutrition mit peripheren Ödemen und an Schwäche; hier kann eine künstliche Ernährung eine gute palliative Massnahme sein. Wenn die anti-neoplastische Therapie den katabolen Zustand verbessert, kann eine hyperkalorische Ernährung oft erfolgreich eingesetzt werden.

Multidimensionale Symptomkontrolle

Die Palliation von Anorexie und Kachexie umfasst die Beratung von Patienten und Angehörigen, die Optimierung der Nahrungsmittelaufnahme, die kausale Behandlung der sekundären Anorexie/Kachexie, die medikamentöse Therapie und symptomatische Massnahmen zur Symptomlinderung.

Beratung

In der Beratung müssen die komplexen Veränderungen, die zum Verlust von Appetit, Gewicht und Kraft führen, den Patienten und Angehörigen begreifbar gemacht werden. Einfache Bilder (wie: «Einer kaputten Möbelfabrik bringen zusätzliche Baumstämme (= Nahrung) nichts») erleichtern das Verstehen. Das Fokussieren auf erreichbare Ziele kann Schuldgefühle lindern, die Autonomie fördern und schliesslich zur verbesserten Lebensqualität bis zum Tod beitragen. Bei Patienten mit weit fortgeschrittener, aktiver, resistenter Tumorkrankheit steht das lustvolle (Noch-)Essen im Vorder-

grund; die Kalorien und Nahrungsbestandteile sind von relativer Wichtigkeit (siehe Tabelle 3). Es ist darauf hinzuweisen, dass die Grundsätze der Krebsverhütung durch Ernährung, wie sie die Krebsliga Schweiz (www.swisscancer.ch) in ihrer Broschüre propagiert, in diesen Situationen nicht anwendbar sind, stattdessen die Broschüre «Ernährungsprobleme bei Krebs» verwendet werden soll.

Ernährungsdiäten

Eine gezielte und individuelle Ernährungsberatung ist auch in der Palliativphase sinnvoll: Zur Verbesserung der tumorbedingten Malnutrition sollte die Ernährung eiweiss- und fettreich, aber kohlehydratarm sein. Der Bedarf an Omega-3-Fettsäuren, gewissen Aminosäuren, Nukleotiden, antioxidativen Vitaminen (Vitamin A, C, E), Selen und Zink ist bei Patienten mit Anorexie/Kachexie erhöht. Die relative Bedeutung der einzelnen Defizite, das heisst der konditionell essenziellen Nahrungsbestandteile, wird im aktuellen katabolen Zustand wahrscheinlich unterschätzt. Die angepasste Ernährung (individuelle Formel-diät) und eine Vielzahl von Nahrungsupplementen stehen zur Korrektur zur Verfügung. Durch Studien wurde belegt, dass die Substitution von Omega-3-Fettsäuren (8) und von Zink (5) klinische Endpunkte günstig beeinflussen kann. Bei kataboler Stoffwechsellage ist die alleinige erhöhte kalorische Zufuhr ineffizient, wie klinische Studien belegen (1, 2). Bei wenig Entzündung, inaktiver Krebskrankheit und sekundärer Anorexie/Kachexie (z.B. HNO-Tumor mit Dysphagie, chronischer Darmverschluss) sollte eine enterale oder parenterale Ernährung als Baustein einer umfassenden Anorexie/Kachexie-Behandlung diskutiert werden.

Sekundäre Anorexie/Kachexie

Die relative Bedeutung der Faktoren der sekundären Anorexie/Kachexie ist noch wenig untersucht. Die Behandlung bei reversiblen Faktoren kann oft spürbare Verbesserungen bringen. Die Verstopfung wird wahrscheinlich unterschätzt, da assoziierte Symptome (Nausea, Anorexia, Urin Retention, Delirium, viszerale Schmerzen, Müdigkeit) und die Stuhlanamnese oft unspezifisch sind.

Tabelle 3:

Etablierte pharmakologische Behandlungen von Anorexie/Kachexie

Wirkung ^d	Kortikosteroide ^a	Progestine ^b	Prokinetika ^c
Appetitstimulation	+ (kurzzeitig)	++	+
Chronische Nausea	+	+	++
Frühes Sättigungsgefühl	–	(+)	+
Gewichtsanstieg			
Wasserfreies Gewicht	–	+	–
Muskelmasse (Lean Body Mass)	–	–	–
Fatigue/Müdigkeit/Schwäche	+ (kurzzeitig)	(+)	–
Performance-Status/Funktion	+	+	–
Lebensqualität	+ (kurzzeitig)	(+)	–
Nebenwirkungen	Myopathie Diabetes	Thrombose Kosten	Extrapyramid. –

a Kortikosteroide: kurzzeitige Behandlung mit 20–50mg Prednisolon-Äquivalent für 1–2 Wochen, dann ausschleichen über 1 Woche
 b Progestine: intermediär bis hochdosiert Megestrol-Acetat (Megestat 2–4 x 160 mg) oder Medroxyprogesteron Acetate (Farlutal)
 c Prokinetika: 10–15mg Metoclopramid (z.B. Paspertin) oder Domperidon (Motilium) 30 Minuten vor den Mahlzeiten oder alle 4 Stunden
 d Wirkung: – nicht dokumentiert; (+): möglich; +: dokumentiert; ++: gut dokumentiert

Abbildung 2:

Kurative und palliative Phasen und Elemente

Phase: kurativ vs. palliativ

Ist die Grundkrankheit aktuell kontrolliert?

- Tumorverlauf
(Klinik, Marker, Bildgebung)
- Tumoraktivität
(Schwitzen, CRP, Leukozytose, etc. [PIF])

Elemente: kurativ vs. palliativ

Gibt es reversible Zusatzfaktoren?

- Gastrointestinaltrakt
(Mukositis, Dysgeusie, Verstopfung etc.)
- Symptome
(Schmerzen, Depression, Atemnot etc.)

Medikamentöse Behandlung

Zur medikamentösen Therapie von Anorexie/Kachexie sind Kortikosteroide, Progestine und Prokinetika etabliert; ihre Wirkung ist in randomisierten Studien nachgewiesen (6) (vgl. Tabelle 2). Kortikosteroide sollten nur kurzzeitig eingesetzt werden. Progestine stimulieren bereits nach einer Woche den Appetit, steigern das Gewicht, ohne aber die Muskelmasse zu beeinflussen (7). Die thromboembolischen Nebenwirkungen (in Studien < 5%) sind bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung allerdings relevant. Prokinetika sind insbesondere wirksam bei chronischer Nausea und ausgeprägtem Völlegefühl.

Wenige klinische Studien untersuchen die medikamentöse Therapie gezielt auf spezifische Mechanismen des primären Anorexie/Kachexie-Syndroms. Eicosapentanoic Acid (EPA), eine Omega-3-Fettsäure, hemmt in vitro die Muskelproteolyse. Offene klinische Studien mit Omega-3-Fettsäuren bei Patienten mit Pankreaskarzinomen belegen das therapeutische Potenzial. Eine plazebokontrollierte randomisierte Studie dokumentiert einen positiven Effekt von mit Omega-3-Fettsäuren angereicherten Nahrungssupplementen auf das Gewicht im Vergleich zu sonstigen Nahrungssupplementen und assoziiert damit verbesserte Lebensqualität bei einem Drittel der Patienten (8). Eine andere plazebokontrollierte Studie dokumentiert dagegen keinen Vorteil gegenüber Progestinen (9). Die Gabe von Fischölkapseln zeigte keinen Vorteil gegenüber Plazebo und wurde schlecht ertragen (10).

Andere anti-tumorzündliche Therapien (Cox-II-Hemmer, Thalidomid, Anti-TNF-Antikörper) werden aktuell in klinischen Studien untersucht. Die Therapie des Hypogonadismus bei geriatrischen sowie

Aids-Patienten dokumentiert einen Anstieg der Muskelmasse, des Gewichts und auch der Stimmung, insbesondere wenn gleichzeitig eine aktive Bewegungstherapie durchgeführt wird. Eine neue Studie (erst als Abstract kommuniziert, [11]) mit Oxandrolon scheint bessere Effekte zu erzielen als Plazebo. Cannabinoide stimulieren Appetit, zwei plazebokontrollierte Studien belegen aber keinen Vorteil gegenüber Megestrolacetat (12) respektive gegenüber Plazebo in der Dosierung von 5 mg 9-d-THC 2 x täglich (13). Eine positive offene Studie mit Adenosin-Triphosphat (14) wird aktuell gegenüber Plazebo repliziert, erste Resultate scheinen das Potenzial zu erhärten. Ghrelin, ein kürzlich (1999) entdecktes Hormon, das die Wachstumshormonrezeptoren stimuliert und hauptsächlich im Magen produziert und durch Ernährung und assoziierte hormonelle Faktoren reguliert wird, stimuliert Appetit, Nahrungsaufnahme und die gastrointestinale Motilität. Eine klinische Studie wird aktuell in St. Gallen durchgeführt.

Anzumerken ist: Die meisten klinischen Studien wurden bei unselektionierten Patienten mit Anorexie/Kachexie durchgeführt, ohne genauere Beschreibung der

involvierten Mechanismen. Es ist anzunehmen, dass Patienten mit spezifischen Anorexie/Kachexie-Syndromen von ausgewählten Therapien profitieren.

Konklusion und Ausblick

Tumorassoziierte Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust sind nicht (nur) ein Problem des Gastrointestinaltrakts. Die Ursachen betreffen einerseits primäre (metabolische, hormonelle und immunologische) Veränderungen durch die Grundkrankheit (Krebs, Herzinsuffizienz, Aids etc.) und führen zur Unfähigkeit des Patienten, Nahrungsmittel zu Muskeln respektive Fett zu verwerten. Andererseits führen sekundäre Ursachen wie mechanische oder funktionelle Störungen des Gastrointestinaltrakts (z.B. Verstopfungssyndrom), schlecht kontrollierte Symptome (Schmerz, Atemnot, Nausea, Depression, etc.) und ungenügend erkannte Komplikationen (Verwirrung etc.) zu einer verminderten Nahrungsaufnahme.

Zur Behandlung ist die Beratung von Patienten und Angehörigen wichtig, ferner die Diagnose von palliativen und kurativen Elementen sowie eine gute Ernährungsberatung. In Zukunft werden voraussichtlich Mechanismus-basierte Kombinationstherapien, zugeschnitten auf individuelle Syndromkomplexe und Belastungen, eingesetzt werden. Es ist zu hoffen, dass damit die Lebensqualität von Patienten und Angehörigen verbessert werden kann. ▲

*Dr. med. Florian Strasser
Fachbereich Onkologie und Palliativmedizin
Departement Innere Medizin
Kantonsspital St.Gallen
E-Mails: florian.strasser@kssg.ch
fstrasser@bluewin.ch*

Literatur beim Verfasser

Tabelle 5:

Praktische Ernährungstipps für Patienten

- ▲ Essen Sie immer, wenn Sie Lust haben und so oft Sie mögen
- ▲ Passen Sie die Nahrungsmenge den Tageszeiten mit dem grössten Hunger an
- ▲ Pflegen Sie eine Esskultur in angenehmer Atmosphäre und Gesellschaft
- ▲ Erhalten Sie Essrituale: Essen Sie mit den Augen und mit Liebe
- ▲ Essen zwischendurch ist erlaubt: 6 bis 8 Snacks pro Tag
- ▲ Haben Sie immer etwas Kleines zu essen dabei
- ▲ Wählen Sie eiweiss- und fettreiche Nahrungsmittel
- ▲ Bewegen Sie sich etwas vor den Mahlzeiten
- ▲ Trinken Sie viel zwischen den Mahlzeiten, aber wenig beim Essen
- ▲ Achten Sie auf eine sehr gute Darmtätigkeit