



Prof. Dr. med. Rudolf Gruber  
 Laborleiter  
 Zentrallabor  
 Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg  
 Prüfeninger Straße 86  
 93049 Regensburg

Zertifiziert durch  
 Bayerische Landesärztekammer (BLÄK)

# Gewichtsverlust bei Krebs Prävalenz, Ursachen und Auswirkungen auf die Chemotherapie

## Zusammenfassung

Ungewollter Gewichtsverlust ist ein häufiges Phänomen bei einem Großteil aller Krebspatienten. Bei Patienten in metastasierenden Spätstadien sind es annähernd 100%. Je nach Tumorart tritt bei bis zu 80% der neu diagnostizierten malignen Tumore vor der Diagnose bereits ein Gewichtsverlust auf. Bei 2/3 der Krebspatienten schreitet der Gewichtsverlust bis zur manifesten Tumorkachexie fort; die Patienten leiden zunehmend an den Folgen einer Mangelernährung. Dazu zählen insbesondere eine Anorexie, die fortschreitende Muskelatrophie und Myopathie, Fettgewebsverlust und Immobilisation. Die Ursachen sind vielfältig. Neben der Interaktion von Tumor und Körper in Form von Energieverbrauch und lokaler Zytokinproduktion durch den Tumor spielen auch mechanische Faktoren, wie Obstruktionen und Fisteln v.a. bei gastrointestinalen und Hals-Nacken-Tumoren eine Rolle. Daneben gibt es eine

Vielzahl systemischer Faktoren, wie ein pro-inflammatorisches Zytokinmilieu mit einer Akut-Phase-Reaktion und eine neuro-endokrine Stressantwort. Auch das Alter des Patienten, die Immobilisation und psychische Faktoren können den Gewichtsverlust verstärken. Dazu kommen Nebenwirkungen der Therapie, wie Stomatitis, Übelkeit und Erbrechen. Der Gewichtsverlust wiederum führt zu einem schlechteren Ansprechen der Chemotherapie, einer erhöhten Toxizität und ist assoziiert mit einer höheren Mortalität.

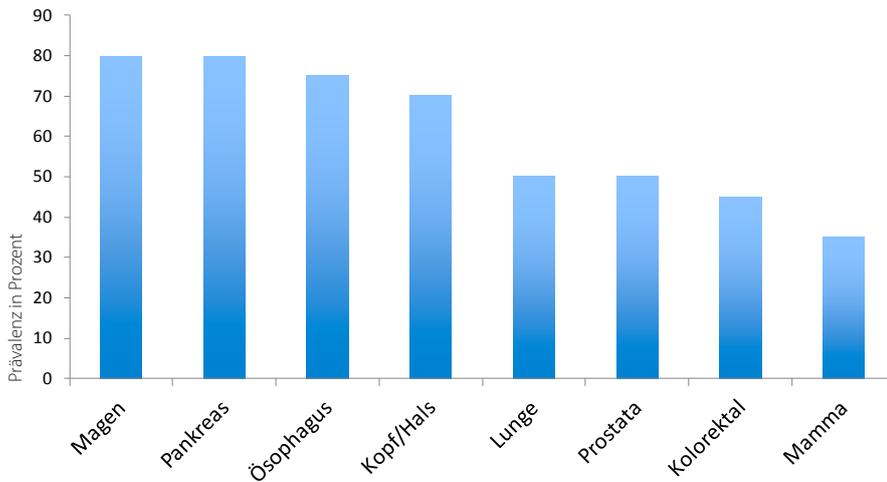
Durch das Zusammenwirken diverser Faktoren erklärt sich, dass eine herkömmliche Nahrungsmittelanreicherung alleine häufig keinen ausreichenden Erfolg gegen die fortschreitende Tumorkachexie erzielen kann. Allerdings können gezielte, konsequent durchgeführte ernährungsmedizinische Maßnahmen einen positiven Effekt auf Ernährungsstatus und die Lebensqualität ausüben.

## Einleitung

Gewichtsverlust ist eine sehr häufige Begleiterscheinung von Krebserkrankungen. Ein Großteil aller Krebspatienten verliert ungewollt an Gewicht. Bei Patienten in metastasierenden Spätstadien sind es annähernd 100%. In einer großen Studie mit über 3500 Patienten konnte gezeigt werden, dass je nach Tumorart bei bis zu 80% der neu-diagnostizierten malignen Tumore vor der Diagnose bereits ein Gewichtsverlust vorhanden war<sup>1</sup>. Bei jedem ungewollten Gewichtsverlust ist ein maligner Tumor als Differentialdiagnose in Erwägung zu ziehen und ggfs. auszuschließen.

Bei bis zu 2/3 der Krebspatienten schreitet der Gewichtsverlust über den gesamten Krankheitsverlauf hinweg fort. Ein Gewichtsverlust gilt auch als valider Hinweis auf das Vorliegen einer Mangelernährung, die die Gesamtkonstitution der Patienten schwer belasten

## Prävalenz von Mangelernährung bei verschiedenen Tumoren



**Abb. 1:** Prävalenz von Mangelernährung bei verschiedenen Tumoren.

kann. Als Mangelernährung definiert die DGEM (Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V.) ein anhaltendes Defizit an Energie und/oder Nährstoffen mit negativer Bilanz zwischen Aufnahmen und Bedarf, welche ungünstige Konsequenzen auf Ernährungsstatus, physiologische Funktionen und Gesundheitszustand hat. Die Zahl der betroffenen Patienten bei einer Auswahl verschiedenen Tumorarten sind in Abbildung 1 dargestellt.

### Stadien und klinische Befunde der Kachexie

2011 wurde nach einer internationalen Konsensus-Konferenz eine aktuelle Definition und Klassifikation der Tumorkachexie veröffentlicht<sup>2</sup>. Tumorkachexie wird als ein multifaktorielles Syndrom mit fortschreitendem Verlust der Skelettmuskulatur mit oder ohne zusätzlichen Verlust an Fettmasse definiert. Diese Abmagerung führt zu einer erheblichen funktionellen Einschränkung des Patienten. Pathophysiologisch ist dieser Prozess durch eine negative Protein- und Energiebilanz charakterisiert. Ursachen sind in variabler Kombination eine reduzierte Nahrungsaufnahme mit abnormalem Metabolismus. Die diagnostischen Kriterien sind ein Gewichtsverlust > 5%, oder

eine Gewichtsverlust > 2% zusammen mit einem BMI < 20 oder einer Sarkopenie, d.h. einem relevanten Verlust an Muskelmasse. Die Schwere der Kachexie wird in drei fließend ineinander übergehende Stufen klassifiziert. Dabei werden Gewichtsverlust zusammen mit verminderter Nahrungsaufnahme, Appetitlosigkeit, Muskelmasse und körperlicher und psychosozialer Beeinträchtigung berücksichtigt (siehe Abbildung 2).

### Physiologie von Appetit und Nahrungsaufnahme

Die Nahrungsaufnahme ist normalerweise mit hoher Präzision geregelt. Entscheidend sind dabei die Veränderungen im Energieverbrauch. Eine Vielzahl von zirkulierenden Faktoren und endogen produzierten Steroidhormonen regulieren den Appetit und das Essverhalten über ihre Wirkung im Hypothalamus und Stammhirn. Endokrine Hormone wie Cortisol, Thyroxin und Östrogene wirken auch zentral und modulieren die Nahrungsaufnahme. Besonders in den letzten Jahren konzentriert sich die Forschung auf die Hormone, die das Fettgewebe, das Pankreas und der Gastrointestinaltrakt selbst produzieren. Dieser Forschungsschwerpunkt bildet sich auch auf Grund der wachsenden Problematik des Übergewichts.

Regulationsmechanismen, die hier eine Rolle spielen und zu Fehlfunktionen und in Folge zu Übergewicht führen, spielen mit entgegengesetztem Vorzeichen auch eine Rolle in der Entwicklung der Tumorkachexie. Bei diesen Hormonen sind zu nennen Leptin und Adiponektin (Fettgewebe), Insulin, Amylin, pankreatisches Polypeptid (Pankreas) und Ghrelin, CCK (Cholezystokinin), GLP-1, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, Oxyntomodulin und PYY (Darm)<sup>3,4</sup>. Ghrelin ist hierunter das einzige zirkulierende Hormon – und diesbezüglich das einzig bekannte Hormon – das den Appetit anregt. Allerdings zeigen bisher durchgeführte Studien mit Ghrelin, u.a. auch bei Tumorkachexie kein einheitlich positives Bild<sup>5</sup>.

### Ursachen der Tumorkachexie

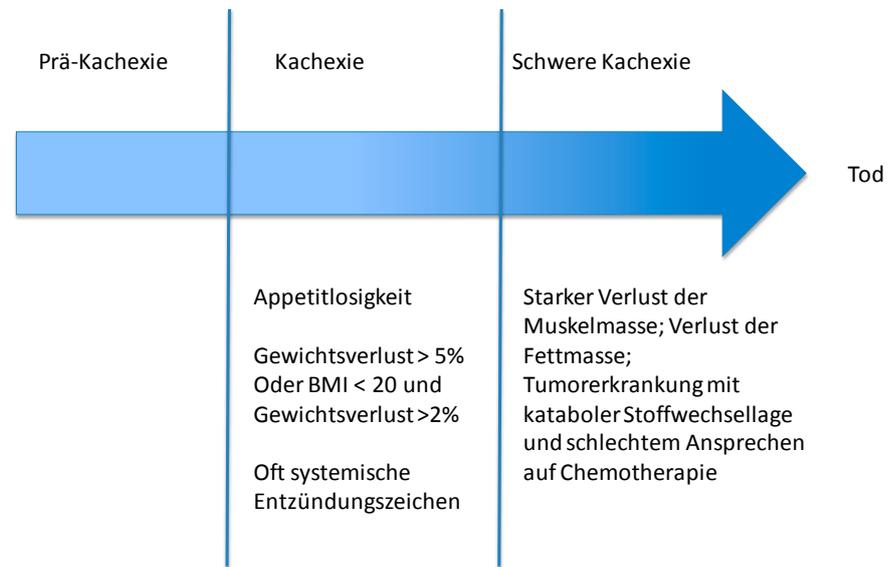
Die Ursachen der Tumorkachexie sind multifaktoriell. Die am häufigsten gefundene Problematik ist die Appetitlosigkeit und/oder die spontane, ungewollte Reduktion der Nahrungsaufnahme. Die exakten Auslöser dieser Appetitlosigkeit und Verminderung der Nahrungsmenge sind nicht eindeutig geklärt.

Die Tumorkachexie wurde lange Zeit in erster Linie als Ergebnis der komplexen Interaktion des Tumors mit dem Organismus angesehen. Tumore brauchen große Mengen Glukose, Fettsäuren und Aminosäuren für ihren Metabolismus, um den Energieverbrauch für die Proliferation abzudecken. Bei Tumorpatienten zeigt sich ein vermehrter Katabolismus der Muskelproteine, ein erhöhter Gesamtproteinumsatz und eine vermehrte Proteinsynthese der Leber. Bezüglich des Kohlehydratmetabolismus findet sich häufig eine erhöhte Insulinresistenz und eine vermehrte Glukoneogenese aus Proteinen und Laktat. Weiterhin findet sich eine vermehrte Lipolyse bei reduzierter Liponeogenese<sup>1</sup>. Das Tumorgewebe ist also in der Lage, den Metabolismus entsprechend seiner Bedürfnisse beim betroffenen Patienten zu beeinflussen. In Tumoren konnte die

Ausschüttung von pro-kachektischen Mediatoren wie PIF (proteolysis inducing factor) und LMF (lipid mobilising factor) nachgewiesen werden<sup>6</sup>. Durch den Tumor werden weitere lösliche Faktoren wie pro-inflammatorischen Zytokine sezerniert, die primär v.a. lokal wirken, aber letztendlich auch systemisch auf den Gesamtorganismus Auswirkungen haben. Wichtige pro-inflammatorische Zytokine, die hier ausgeschüttet werden sind z.B. IL-1, IL-6, IL-8 und Tumor-nekrose-Faktor (TNF). Interessanterweise wurde TNF in den Anfängen der Entdeckung auch Cachektin genannt, da in vitro und in Tierversuchen die Eigenschaften der Tumorzelllyse und Tumornekrose (TNF) und der Gewichtsverlust bei hoher TNF-Konzentration (Cachektin) beschrieben wurden.

Durch diese Zytokine wird die vermehrte Synthese einer Reihe von Akute-Phase-Proteinen in der Leber induziert. Bekannte Beispiele sind CRP (C-reaktives Protein) und Fibrinogen. Hohes CRP korreliert bei Tumorpatienten mit Gewichtsverlust, Hypermetabolismus, Anorexie und erhöhter Mortalität. Im Gegensatz dazu gibt es auch anti-Akute-Phase Proteine die vermindert synthetisiert werden. Dazu zählt u.a. Albumin, das bei Tumorpatienten mit Kachexie meist auch vermindert ist<sup>6</sup>. Neben diesen systemischen Veränderungen spielen auch mechanische Faktoren, wie Obstruktionen, Obstipation und Fisteln v.a. bei gastrointestinalen und Hals-Nacken-Tumoren eine Rolle. Auch das Alter des Patienten, die Immobilisation und psycho-soziale Faktoren, wie Angst mit einer neuro-endokrinen Stressantwort, Isolierung und Bettlägerigkeit wirken sich negativ auf die Nahrungsbilanz aus. Dazu kommen Nebenwirkungen der Therapie oder aber auch durch den Tumor selbst ausgelöste Faktoren wie Geschmacksstörungen, frühes Sättigungsgefühl, trockener Mund, Mundschleimhautentzündungen (Stomatitis), Sodbrennen (Refluxkrankheit), Übelkeit und Erbrechen und Durchfällen. Auch können alternative Krebsdiäten, wie Hungerkuren und „zu gesundes Essen“ (zu viel Rohkost, zu wenig Proteine, leichtver-

## Stadien der Tumorkachexie



**Abb. 2:** Stadien der Tumorkachexie.

dauliche Kohlenhydrate und Fett) zum Gewichtsverlust beitragen (Tabelle 1).

## Auswirkungen von Gewichtsverlust auf das Ansprechen der Chemotherapie und die Lebensqualität

Auf der einen Seite können die Nebenwirkungen der Tumorthera-pien wie Chemo- Radiotherapie, aber auch Operationen zu Verstärkung der Ursachen für eine Tumorkachexie beitragen. Auf der anderen Seite führt der Gewichtsverlust wiederum zu einem schlechteren Ansprechen der Chemotherapie, einer schlechteren Lebensqualität und einer erhöhten Mortalität. Dies belegen die Ergebnisse einer Reihe von Studien<sup>7-10</sup>. Es wurden Daten erhoben zum prognostischen Effekt von Gewichtsverlust bei Krebspatienten vor und während einer der Chemo-, Radio- oder Kombinationstherapie. In einer Studie an über 1500 Patienten mit gastrointestinalen Tumoren konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Gewichtsverlust trotz niedriger dosierter initialer Chemotherapie mehr an Nebenwirkungen zu leiden hatten. Sie entwickelten häufiger eine schwere, dosislimitierende Toxizität, v.a.

ein Plantar-palmar-Syndrom und eine Stomatitis. Der Gewichtsverlust korrelierte auch mit der Ansprechrate auf die Chemotherapie, der Lebensqualität und dem Gesamtüberleben<sup>7</sup>. In einer Übersichtsarbeit zur Rolle des Ernährungsstatus für die Lebensqualität wurden 26 Studien analysiert. Acht Studien bezogen sich auf Patienten mit gastrointestinalen Tumoren, sechs mit Kopf- Hals-Tumoren, einmal Bronchialkarzinom und einmal gynäkologische Tumore sowie zehn Studien mit verschiedenen Karzinomen<sup>10</sup>. In 24 Studien konnte ein besserer Ernährungszustand mit einer höheren Lebensqualität assoziiert werden, in einer Studie war der Effekt nur für Hochrisikopatienten signifikant und nur in einer Studie konnte kein Zusammenhang zwischen Ernährungszustand und Lebensqualität nachgewiesen werden. Die Autoren schließen daraus, dass der Ernährungszustand einen starken Effekt auf die Lebensqualität hat und dass das Erheben des Ernährungsstatus und dann gegebenenfalls gezielte Supplementierung der Ernährung mehr Tumorpatienten angeboten werden sollte.

## Diskussion

Der Gewichtsverlust stellt einen wichtigen prognostischen Faktor bei onkologischen Patienten dar. Er ist nicht nur

assoziiert mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität, sondern auch mit einer verminderten Lebensqualität, einem verminderten Ansprechen auf Chemotherapie und erhöhter Toxizität einer Chemo- oder Radiotherapie. Die Tumorkachexie unterscheidet sich bezüglich des Stoffwechsels deutlich von einem Hungerzustand sonstiger Art. Der Stoffwechsel der Kachexie ist gekennzeichnet durch einen erhöhten Umsatz von Glucose und einen vermehrten Abbau von Eiweißen. Dies führt beim Patienten zu einem Verlust an Muskelmasse mit oder ohne Verlust von Fettgewebe und verstärkt die allgemeine körperliche Schwäche. Dabei sind Gewichtsveränderungen zwar ein wichtiger Hinweis, aber für sich alleine kein ausreichendes Maß, um den Ernährungszustand zu beurteilen, da z.B. bei Patienten mit Aszites oder Ödemen ein deutlich höheres Gewicht im Verhältnis zu noch vorhandener Muskelmasse zu finden ist. Der Einsatz eines validierten Screening- und

ggf. Assessmentinstruments ermöglicht hingegen eine qualifizierte Einschätzung des Ernährungszustandes.

In einer Metaanalyse über 13 Studien mit insgesamt über 1400 Patienten wurde der Effekt der Ernährungstherapie bei unterernährten Tumorkranken analysiert, wobei die sehr heterogene Datenlage die Aussagekraft dieser Arbeit limitieren könnte. Die Autoren schließen auf Grund der Ergebnisse aller eingeschlossenen Studien, dass eine orale Ernährungsunterstützung zwar die Mortalität nicht verringert, jedoch wesentliche Aspekte der Lebensqualität wie Appetitverlust, Atemnot und emotionale Zufriedenheit verbessert wurden<sup>11</sup>. In singulären kontrollierten, randomisierten Studien mit definierten Patientenpopulation zeigten sich signifikante positive Effekte für Ernährungstherapiemaßnahmen (Ernährungsberatung, Einsatz von enteraler Ernährung) auf Lebensqualität und Schwere von Therapie Nebenwirkungen<sup>12,13</sup>.

Als Handlungsleitfaden empfiehlt die aktuelle S3-DGEM-Leitlinie Guideline (DGEM= Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V.) bei onkologischen Patienten ein frühzeitig einsetzendes, regelmäßiges Screening des Ernährungszustandes und eine Sicherstellung des adäquaten Energie- und Nährstoffzufuhr<sup>14</sup>. Im Rahmen einer qualifizierten Ernährungsberatung werden medizinische Trinknahrungen zur Steigerung der oralen Nahrungszufuhr empfohlen. Enterale Ernährung ist im Falle einer unzureichenden oralen Nahrungsaufnahme bei ausreichender Gastrointestinalfunktion stets der parenteralen Zufuhr vorzuziehen. Eine gezielte Ernährungsberatung und der Einsatz von Trinknahrungen während einer Radiotherapie von Patienten mit Bestrahlungen im Kopf-Hals-Bereich wird zur Vermeidung von therapiebedingtem Gewichtsverlust und von Therapieunterbrechungen angeraten.

Pathogenese	Ursachen
mechanisch	Fisteln Obstruktionen Opstipation / Durchfall Durchfall
Stoffwechselveränderungen	katabole Stoffwechsellage Energieverbrauch durch den Tumor Akute Phase Reaktion Zytokine des Immunsystems Zytokine/Stoffe vom Tumor sezerniert endokrine Störungen (Unterfunktion männlicher und weiblicher Hormondrüsen)
psychologisch und psychosozial	Appetitlosigkeit Angst, Depression Immobilisation, Bettlägrigkeit soziale Isolation unattraktives Essen Aversion gegen bestimmtes Essen Schmerzen
Nebenwirkungen der Therapie, aber auch durch verschiedenen Tumoren selbst verursacht	Mundschleimhautentzündungen (Stomatitis, Pilz) Geschmacksstörungen Trockener Mund Sodbrennen (Refluxkrankheit) Akute Übelkeit und Erbrechen Anhaltende Übelkeit Frühes Sättigungsgefühl
alternative Krebsdiäten	Hungerkuren „zu gesund“ (zu viel Rohkost, zu wenig Proteine, Kohlenhydrate und Fett)

**Tab. 1:** Ursachen der Tumorkachexie

- Laviano A, Meguid MM. Nutritional issues in cancer management. *Nutrition* 1996; 12(5): 358-71.
- Fearon K Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *The lancet oncology* 2011; 12(5): 489-95.
- Moss C, Dhillo WS, Frost G et al. Gastrointestinal hormones: the regulation of appetite and the anorexia of ageing. *Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association* 2012; 25(1): 3-15.
- Chaudhri O, Small C, Bloom S. Gastrointestinal hormones regulating appetite. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences* 2006; 361(1471): 1187-209.
- Akamizu T and Kangawa K. Therapeutic applications of ghrelin to cachexia utilizing its appetite-stimulating effect. *Peptides* 2011; 32(11): 2295-300.
- Skipworth RJ, Stewart GD, Dejong CH et al. Pathophysiology of cancer cachexia: much more than host-tumour interaction? *Clinical nutrition* 2007; 26(6): 667-76.
- Andreyev HJ, Norman AR, Oates J et al. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *European journal of cancer* 1998; 34(4): 503-9.
- Capuano G, Grosso A, Gentile PC, et al. Influence of weight loss on outcomes in patients with head and neck cancer undergoing concomitant chemoradiotherapy. *Head & neck* 2008; 30(4): 503-8.
- Dewys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Eastern Cooperative Oncology Group. The American journal of medicine* 1980; 69(4): 491-7.
- Lis CG, Gupta D, Lammersfeld CA et al. Role of nutritional status in predicting quality of life outcomes in cancer--a systematic review of the epidemiological literature. *Nutrition journal* 2012; 11: 27.
- Baldwin C, Spiro A, Ahern R et al. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute* 2012; 104(5): 371-85.
- Ravasco P, Monteiro-Grillo I et al. Impact of Nutrition on Outcome: A prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head & Neck*, 2005;27(8):659-668
- Isernring EA, Capra S, Bauer JD. Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area. *Br J Cancer*, 2004;91(3):447-452
- Arends J, Bertz H, Bischoff SC et al. S3-Leitlinie Klinische Ernährung in der Onkologie: Aktual Ernährungsmed 2015;e1-e74

mit freundlicher Unterstützung



Redaktion: Dr. Astrid Alberti | Cogitando GmbH  
Im Birnengarten 7  
91077 Neunkirchen a. Br.  
Fon: +49(0)9134-70732-15 | Fax: +49(0)9134-70732-14  
mail: info@cogitando.de | web: www.cogitando.de www.medcram.de