

## Editorial

Wien Klin Wochenschr (2005) 117/19–20: 663–665

DOI 10.1007/s00508-005-0456-2

© Springer-Verlag 2005

## Ernährungstherapie beim Tumorpatienten – „am Anfang zu wenig, am Ende zu viel“

Der Ernährungstherapie des Tumorpatienten wird neben der im Vordergrund stehenden Diagnostik und Therapie des Grundleidens zumeist wenig Beachtung geschenkt. Dies mag nicht verwundern, wenn doch die geeignete Definition einer Mangelernährung weiterhin Gegenstand der Diskussion ist [1–3] und ein oftmals vorbestehendes Übergewicht den unphysiologischen Gewichtsverlust klinisch nicht apparent werden lässt [2].

Der ungünstige prognostische Einfluss einer Mangelernährung für eine Chemotherapie ist in einer klassischen Arbeit von Dewys et al. schon vor langer Zeit gezeigt worden [4]. Ganz aktuell ist aus einer großen prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie erneut deutlich geworden, dass karzinombedingte Dysphagie und Magenaustrittsstenose unabhängige Variable für das Auftreten der gefürchteten Anastomoseninsuffizienz nach Gastrektomie darstellen [5].

So ist bereits im frühen Stadium der Tumorerkrankung das vorrangige metabolische Ziel die Verhinderung eines weiteren Gewichtsverlusts mit Erhalt der Körperzellmasse. Einigkeit besteht unter den Ernährungsmedizinern, dass entgegen der WHO-Klassifizierung auch oberhalb eines Körpermassenindex von  $18,5 \text{ kg/m}^2$  eine behandlungsbedürftige Mangelernährung vorliegen kann [1–3]. Dies gilt umso mehr, als der Verlust an stoffwechselaktiver Körperzellmasse zugunsten einer Zunahme der Extrazellulärmasse stattfindet, so dass die Netto-Gewichtsabnahme nur gering sein kann oder völlig ausbleibt [6]. „Am Anfang zu wenig, am Ende zu viel“. Erst bei fortgeschrittener Kachexie und oftmals dann in der Terminalphase der Erkrankung wird eine künstliche Ernährung eingeleitet.

Indikation und Ziele einer Ernährungstherapie müssen im Verlauf der Erkrankung immer wieder überprüft und neu definiert werden. Ernährungsmediziner unterscheiden „substitutive, therapeutische und palliative“ Indikationen mit fließenden Übergängen [7, 8]. Nur bei therapeutischer Indikation mit Einsatz besonderer Substrate erscheint die Forderung einer durch prospektive randomisierte Studien belegten Evidenz berechtigt. Ernährungsmedizinische Therapieziele für Tumorpatienten sind:

1. Verbesserung des Ernährungszustandes,
2. Verbesserung der subjektiven Lebensqualität,
3. Erhöhung der Therapieeffektivität und Reduktion von Nebenwirkungen,
4. Verbesserung der Prognose.

Sofern für mehr als sieben Tage eine Nahrungsaufnahme  $< 500 \text{ kcal}$  pro Tag zu erwarten ist, besteht die Indikation für eine Ernährungstherapie. In der Terminalphase eines Tumorleidens muss die Indikation besonders kritisch abgewogen werden. Im Vordergrund steht immer der Patientenwunsch [9, 10].

### Ursachen der Kachexie

Gerade bei gastrointestinalen Tumoren ist die tumorbedingte Stenose Hauptursache von Gewichtsverlust und Kachexie [5, 11]. Sofern eine solche Stenose nicht vorliegt, wird häufig eine tumorinduzierte Erhöhung des Ruheenergiebedarfs als Folge eines Hypermetabolismus angenommen. Bei vielen Patienten ist jedoch eine normo- oder sogar hypometabole Stoffwechsellage zu beobachten. Die Hormoninteraktionen zum Einfluss des Tumors auf die hypothalamische Appetitstimulation und -kontrolle sind weitgehend unklar [12]. Für das Verhältnis zwischen Ruheenergiebedarf und Gewichtsverlust bzw. Kachexie gelten folgende klassische Hypothesen [13]:

1. Die der Kachexie vorausgehende Erhöhung des Ruheenergiebedarfs ist Teil der Tumor-Wirt-Beziehung und kann durch eine erhöhte Kalorienaufnahme verzögert sein.
2. Der Ruheenergiebedarf bleibt normal, ist jedoch relativ erhöht durch die Abnahme des Körpergewichts aus anderen Gründen.
3. Die Erhöhung des Ruheenergiebedarfs führt nur bei einer kleinen Untergruppe von Krebspatienten zum Gewichtsverlust, während andere Patienten Gewicht aus unterschiedlichen Gründen verlieren.
4. Die Erhöhung des Ruheenergiebedarfs ist ein Phänomen in der Spätphase der Tumorkachexie, aber nicht die Primärursache.

Der Beantwortung dieser komplexen metabolischen Fragen widmen sich wissenschaftlich weltweit vergleichsweise nur wenige Arbeitsgruppen. In den letzten Jahren wächst die Evidenz für eine vom Tumor induzierte zytokinvermittelte Entzündungsreaktion, dem „Cancer-cach-

exia-anorexia syndrome“ im Sinne der Hypothesen 2 und 3 [14]. Die Akut-Phase-Reaktion wird wahrscheinlich durch die Interleukine 6 und 8 initiiert, deren Produktion durch einen tumoreigenen Faktor, den Proteolyse induzierenden Faktor (PIF) in Gang gesetzt wird. Der Verlust der Skelettmuskulatur resultiert aus einer Verminderung der Proteinsynthese und einer Erhöhung des Proteinabbaus. Kürzlich sind bei Tumorpatienten postabsorptiv verminderte Plasmaargininspiegel nachgewiesen worden, so dass auch eine Veränderung des Argininmetabolismus in der Kaskade von Bedeutung sein könnte [15, 16]. Die Arbeitsgruppe um Tisdale [14] konnte zeigen, dass der Mechanismus der intrazellulären Proteolyse ATP- und Ubiquitin-abhängig ist, wobei die Induktion durch PIF und TNF, jedoch nicht durch andere Zytokine erfolgen kann. Die Arbeitsgruppe Argilés hat auf die Bedeutung antikachektischer Zytokine, hierbei aktuell Interleukin 15, hingewiesen [17]. Omega-3-Fettsäuren könnten antiinflammatorisch diesen Prozess inhibieren und somit bei der Gewichtsstabilisierung des Tumorpatienten von Bedeutung sein.

Für Tumorpatienten ist bereits im frühen Stadium der Erkrankung auch ein verändertes Stoffwechsellmuster mit erhöhtem Fettsäuremetabolismus und Mobilisation der Fettspeicher bei intakter Regulation der Synthese gezeigt worden [18]. Möglicherweise ist hierfür ein tumoreigener lipidmobilisierender Faktor verantwortlich [14]. Außerdem haben Holm et al. 1995 in einer in-vivo-Studie mit Messung der Substratbalancen über Kolonkarzinomen postabsorptiv einen 30-fach erhöhten Glukose-Uptake im Tumor im Vergleich zum normalen gesunden Gewebe nachgewiesen [19]. So ist Fett das Hauptsubstrat des Wirts, Glukose das des Tumors.

Alle diese Stoffwechselveränderungen sind bereits frühzeitig, noch vor Eintreten des Gewichtsverlusts, nachweisbar.

### Aktuelle klinische Studien

Nachdem in einer großen randomisierten multizentrischen Doppelblindstudie eine antiinflammatorisch mit Omega-3-Fettsäuren angereicherte Diät bei kachektischen Patienten mit Pankreaskarzinom keinen eindeutigen Vorteil zum Aufhalten des Gewichtsverlusts erbrachte [20], hat dieselbe Arbeitsgruppe aktuell mit der oralen Gabe von 2 g Eikosapentaensäure pro Tag doch einen signifikanten Gewichtsanstieg mit Verbesserung der körperlichen Aktivität im EORTC-Lebensqualitätsfragebogen zeigen können [21].

Jetzt haben Breitkreutz und Mitarbeiter in dieser Ausgabe der *Wiener klinischen Wochenschrift* in einer sorgfältig geplanten Studie das Konzept einer Diät mit erhöhtem Fett- und vermindertem Kohlenhydratanteil dem Metabolismus des Tumorpatienten entsprechend bei Patienten mit Magen- und Kolonkarzinom untersucht [22]. Insgesamt erhielten 23 mangelernährte Patienten mit Magen- und Kolonkarzinom und Indikation zur Chemotherapie randomisiert für 8 Wochen vom ersten bis zum dritten Chemotherapiezyklus eine Diät, die 66% der Nichteisweißkalorien als Fett enthielt bzw. eine normale Kost. Angestrebt wurde in beiden Gruppen eine Zufuhr von 35 Nichteisweiß kcal/kg Körpergewicht und Tag so-

wie von 1,1 g Protein/kg und Tag. In beiden Gruppen erfolgte eine Diätberatung, welche alle 14 Tage wiederholt wurde. Test- und Kontrollgruppe waren in den Tumorstadien gut vergleichbar. Das Vorliegen einer Mangelernährung war sowohl nach dem Bestehen eines Gewichtsverlustes >10% in den letzten 6 Monaten, als auch anthropometrischen Parametern und einem erniedrigten Serumalbumin sorgfältig erhoben worden. Primäre Endpunkte waren Parameter des Ernährungsstatus und der Körperzusammensetzung. So wurde vor sowie vier und acht Wochen nach Beginn der Ernährungstherapie neben dem Gewicht die Körperzusammensetzung mittels der bioelektrischen Impedanzanalyse gemessen. Diese Methode ist nicht invasiv, für den klinischen Einsatz einfach anwendbar und auch für wissenschaftliche Fragestellungen gut validiert [23]. Ferner wurden die Lymphozytensubpopulationen mittels der Durchflusszytometrie und Parameter der Lebensqualität mittels einer Linearanalog-Selbsterfassungsskala bestimmt.

Die Autoren konnten in der Testgruppe eine signifikante Gewichtszunahme nach vier und acht Wochen zeigen, während die Kontrollgruppe trotz diätetischer Beratung und ernährungsmedizinischem Monitoring weiter an Gewicht verlor. Die Gewichtszunahme in der Testgruppe ging mit einem Erhalt der Körperzellmasse einher, wohingegen diese in der Kontrollgruppe während der Studienperiode signifikant abnahm. Dies hatte auch Auswirkungen auf die Lebensqualität mit besseren Ergebnissen in der Testgruppe. Immunologisch auffällig war eine signifikante Verminderung der Lymphozytenzahl in der Gruppe mit der fettreichen Diät. Diese nicht durch andere Literaturdaten zu erklärende „Nebenwirkung“ hatte keinen nachweisbaren Einfluss auf den Verlauf, bedarf jedoch unbedingt weiterer Klärung.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen einer anderen aktuellen Studie bei Patienten mit kolorektalem Karzinom [24] reichte hier die alleinige Ausschöpfung der Möglichkeiten einer Standardnahrung auch unter intensivierter Diätberatung bei Tumorpatienten für den Erhalt des Körpergewichts und der Körperzellmasse nicht aus. Die günstigen Ergebnisse bei den Patienten in der Testgruppe stimmen optimistisch, bedürfen jedoch der multizentrischen Überprüfung in einem großen Kollektiv.

In der Chemotherapie des Tumorpatienten haben aktuell die Antikörper gegen Wachstumsfaktoren in der Kombination mit üblichen Zytostatika eine neue Ära eingeleitet. Möglicherweise gelingt auch in der Ernährungstherapie des Tumorpatienten in den nächsten Jahren der Nachweis der Evidenz für eine pathophysiologisch begründete Supplementierung. Leider besteht ein Mangel an guten ernährungsmedizinischen Interventionsstudien [25]. Auch vor diesem Hintergrund verdient die Arbeit von Breitkreutz et al. aus der Holm-Gruppe in „Effects of high-fat diet on body composition in cancer patients receiving chemotherapy. A randomized controlled study“ besondere Beachtung.

Arved Weimann

### Literatur

1. Pirlich M (2004) Was ist Mangelernährung? Wien Klin Wochenschr 116: 575–578

2. Galvan O, Johannidis M, Widschwendtner A, Bonatti H, Sprinzl GM, Rehak P, Balogh D, Hackl JM (2004) Comparison of different scoring methods for assessing the nutritional status of hospitalised patients. *Wien Klin Wochenschr* 116: 596–602
3. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M (2003) ESPEN guidelines for nutritional screening. *Clin Nutr* 22: 415–421
4. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, Cohen MH, Douglass Jr HO, Engstrom PF, Ezdinli EZ, Horton J, Johnson GJ, Moertel CG, Oken MM, Perlia C, Rosenbaum C, Silverstein MN, Skeel RT, Sponzo RW, Torney DC (1980) Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med*: 69: 491–497
5. Meyer L, Meyer FR, Dralle H, Lippert H, Gastinger I (2005) East german Study Group for Quality Control in Operative Medicine and Regional Development in Surgery. *Langenbecks Arch Surg* Aug 6 (Epub ahead of print)
6. Weimann A, Raab R, Selberg O, Bischoff S, Bornemann K, Müller MJ, Meyer HJ (1996) Perioperative changes in body composition and metabolism in patients with colorectal cancer according to tumor stage. *Onkologie* 19: 424–429
7. Weimann A (2001) Ziele für eine künstliche Ernährung beim Tumorpatienten. *Akt Ernähr-Med* 26: 167–169
8. Bozzetti F, Bozzetti V (2005) Efficacy of enteral and parenteral nutrition in cancer patients. *Nestlé Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme* 10: 127–142
9. AKE Österreichische Arbeitsgemeinschaft klinische Ernährung (2005) Empfehlungen für die parenterale und enterale Ernährungstherapie des Erwachsenen. AKE 2005
10. Arends J, Zürcher G, Fietkau R, Aulbert E, Frick B, Holm E, Kneba M, Mestrom HJ, Zander A (2003) Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin für Enterale Ernährung *Onkologie Aktuel Ernaehr Med* 28 [Suppl 1]: S61–S68
11. Weimann A, Meyer HJ, Müller MJ, Stenkhoff P, Miholic J, Jähne J, Selberg O, Pichlmayr R (1992) Bedeutung des präoperativen Gewichtsverlustes für die perioperative Stoffwechseladaptation und das Operationsrisiko bei Patienten mit Tumoren im oberen Gastrointestinaltrakt. *Langenbecks Arch Chir* 377: 45–52
12. Huang Q, Zhang X, Jiang ZW, Lin BZ, Li N, Li JS (2005) Hypoleptinemia in gastric cancer patients: relation to body fat mass, insulin and growth hormone. *JPEN J Parent Enteral Nutr* 29: 229–235
13. Nixon DW, Kutner M, Heymsfield S, Foltz AT, Carty C, Seitz S, Casper K, Evans WK, Jeejeebhoy KN, Daly JM, Poppendiek H, Hoffman FA (1988) Resting energy expenditure in lung and colon cancer. *Metabolism* 37: 1059–1064
14. Tisdale MJ (2003) Pathogenesis of cancer cachexia. *J Support Oncol* 1: 159–168
15. Vissers YL, Dejong CH, Luiking YC, Fearon KC, von Meyenfeldt MF, Deutz NE (2005) Plasma arginine concentrations are reduced in cancer patients: evidence for arginine deficiency? *Am J Clin Nutr* 81: 1142–1146
16. Roth E (2005). L-Arginin: eine Aminosäure mit multiplen Wirkungen. *Wien Klin Wochenschr* 117: 666–672
17. Busquets S, Figueras MT, Meijnsing S, Carbo N, Quinn LS, Almendro V, Argiles JM, Lopez-Soriano FJ (2005) Interleukin-15 decreases proteolysis in skeletal muscle: a direct effect. *Int J Mol Med* 16: 471–476
18. Selberg O, Weimann A, Meyer HJ, Canzler H, Müller MJ (1991) Lipolyse und Lipidoxidation bei gewichtsstabilen Patienten mit malignen Tumoren des Verdauungstraktes *Infusionstherapie* 18: 80–84
19. Holm E, Hagmüller E, Staedt U, Schlickeiser G, Günther HJ, Leweling H, Tokus M, Kollmar HB (1995) Substrate balances across colonic carcinomas in humans. *Cancer Res* 55: 1373–1378
20. Fearon KCH, von Meyenfeldt MF, Moses AGW, van Geenen R, Roy A, Gouma DJ, Giacosa A, Van Gossum A, Bauer J, Barber MD, Aaronson NK, Voss AC, Tisdale MJ (2003) Effect of a protein and energy dense n-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomized double blind trial. *Gut* 52: 1479–1486
21. Barber MD, Fearon KCH, Moses AGW, Murray GD (2005) A double-blind placebo-controlled randomised study of eicosapentaenoic acid diester in patients with cancer cachexia. *Clin Nutr* 24: 667–668 (Abstr)
22. Breikreutz R, Tesdal K, Jentschura D, Haas O, Leweling H, Holm (2005) Effects of a high fat diet on body composition in cancer patients receiving chemotherapy. A randomized controlled study. *Wien Klin Wochenschr* 117: 685–692
23. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gomez J, Lilienthal Heitmann B, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, MWJ Schols A, Pichard C; ESPEN (2004) Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr* 23: 1430–1453
24. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME (2005) Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy. *J Clin Oncol* 23: 1348–1349
25. Müller MJ (2005) Künstliche Ernährung – Stehen wir wieder am Anfang? *Aktuel Ernaehr Med* 30: 194–196

**Key words:** Cancer cachexia, anorexia, malnutrition.

Korrespondenz: Prof. Dr. Arved Weimann, Klinik für Allgemein- und Visceralchirurgie, Städtisches Klinikum „St. Georg“, Delitzscher Straße 141, 04129 Leipzig, Deutschland, E-mail: arved.weimann@sanktgeorg.de