

Stephan von Haehling, Jann Arends, David Blum, Ulrich Hacker

# **Kachexie bei Tumorerkrankungen**

Erkennen und multimodal behandeln

## **Kachexie bei Tumorerkrankungen**

Stephan von Haehling, Jann Arends, David Blum, Ulrich Hacker

# **Kachexie bei Tumorerkrankungen**

Erkennen und multimodal behandeln

Unter Mitarbeit von David Heigener, Alexander König und Ute König

**Dr. med. Jann Arends**

Klinik für Innere Medizin I  
Hämatologie, Onkologie und  
Stammzelltransplantation  
Universitätsklinikum Freiburg  
Hugstetter Straße 55  
79106 Freiburg

**Dr. med. David Blum PhD**

Onkologisches Zentrum  
II. Medizinische Klinik und Poliklinik  
Universitätsklinikum Hamburg-  
Eppendorf (UKE)  
Martinistraße 52  
20246 Hamburg

**PD Dr. med. Ulrich Hacker**

Universitäres Krebszentrum  
Leipzig (UCCL)  
Universitätsmedizin Leipzig  
Liebigstraße 20  
04103 Leipzig

**PD Dr. Dr. med. Stephan von Haehling**

Klinik für Kardiologie und Pneumologie  
Universitätsmedizin Göttingen  
Robert-Koch-Straße 40  
37075 Göttingen

**Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek**

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle Rechte vorbehalten

© Springer Medizin Verlag GmbH, München 2018

Springer Medizin Verlag GmbH ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Nature.

Titelbild (mod.): © Art Temp/Chugai Pharma Europe Ltd.

Gestaltung, Satz, Layout: Ute Schneider, [www.u-s-design.com](http://www.u-s-design.com), München

Druck: AZ Druck und Datentechnik GmbH, Kempten

Printed in Germany

ISBN 978-3-89935-304-4

# Inhalt

<b>Vorwort</b> .....	<b>9</b>
<b>1 Tumorkachexie: Definition, Epidemiologie und Verlauf</b> .....	<b>10</b>
<i>Stephan von Haehling</i>	
1.1 Kachexie: Eine Begriffsbestimmung .....	10
1.2 Der schwierige Weg zu einer gemeinsamen Definition .....	11
1.3 Prävalenz und Studienendpunkte.....	15
1.4 Zusammenfassung .....	18
<b>2 Pathophysiologie der Tumorkachexie</b> .....	<b>20</b>
<i>Ulrich Hacker</i>	
2.1 Einleitung.....	20
2.2 Gestörte Nahrungsaufnahme .....	20
2.3 Inflammation .....	21
2.4 Metabolische Veränderungen.....	22
2.5 Mitochondriale Veränderungen .....	22
2.6 Muskel- und Fettabbau.....	26
2.7 Zusammenfassung .....	28
<b>3 Auswirkungen der Kachexie aus medizinischer Sicht</b> .....	<b>32</b>
<i>Jann Arends</i>	
3.1 Auswirkungen von Mangelernährung und Kachexie.....	32
3.2 Symptome, Beschwerden, Lebensqualität .....	32
3.3 Körperressourcen .....	34
3.4 Erkrankungsverlauf.....	38
3.5 Zusammenfassung .....	39
<b>4 Erfassung und Klassifikation von Kachexie</b> .....	<b>43</b>
<i>David Blum</i>	
4.1 Beschwerden aktiv erfragen .....	43
4.2 Screening auf Mangelernährung .....	44
4.3 Müdigkeit und psychische Beschwerden .....	46
4.4 Basiserfassung der Kachexie .....	47
4.5 Vertieftes Assessment der Kachexie .....	48

4.6	Klassifikation der Kachexie.....	50
4.7	Zusammenfassung .....	54
<b>5</b>	<b>Fälle aus der Praxis .....</b>	<b>58</b>
5.1	Gastroenterologie..... <i>Alexander König, Ute König</i>	58
5.2	Pneumologie..... <i>David Heigener</i>	71
<b>6</b>	<b>Multimodale Therapie bei Tumorkachexie .....</b>	<b>80</b>
	<i>Jann Arends, David Blum</i>	
6.1	Warum multimodale Therapie?.....	80
6.2	Antitumorale Therapie .....	81
6.3	Supportive Maßnahmen.....	81
6.4	Ernährungstherapie .....	82
6.5	Körperliche Aktivität .....	83
6.6	Anabole/antikatabole Stoffwechselmodulation.....	83
6.7	Bisherige Studien .....	84
6.8	Zusammenfassung .....	85
<b>7</b>	<b>Ernährungstherapie bei Tumorkachexie.....</b>	<b>88</b>
	<i>Jann Arends</i>	
7.1	Therapiekonzepte.....	88
7.2	Ernährungsberatung.....	89
7.3	Kostanreicherung, Trinksupplemente .....	93
7.4	Sondenernährung.....	94
7.5	Intravenöse Ernährung .....	96
7.6	Terminale Situation.....	98
7.7	Zusammenfassung .....	99
<b>8</b>	<b>Körperliche Aktivität bei Kachexie .....</b>	<b>102</b>
	<i>David Blum</i>	
8.1	Krankheit und Bewegung .....	102
8.2	Definitionen .....	103
8.3	Evidenz für Aktivität und Training bei Krebs und Kachexie .....	103

8.4	Was sollte beim Training bei Krebskrankheit empfohlen und beachtet werden? .....	106
8.5	Alternative Trainingsmethoden.....	110
8.6	Zusammenfassung .....	110
<b>9</b>	<b>Pharmakologische Therapie der Kachexie .....</b>	<b>114</b>
	<i>Stephan von Haehling</i>	
9.1	Einleitung.....	114
9.2	Klinisch eingesetzte Substanzen zur Appetitstimulation.....	115
9.3	Ghrelin-Rezeptor-Agonisten.....	117
9.4	Selektive Androgen-Rezeptor-Modulatoren .....	124
9.5	Inhibitoren der Myostatin-Wirkung.....	126
9.6	Espindolol.....	127
9.7	Zusammenfassung .....	129
	<b>Abkürzungen .....</b>	<b>133</b>
	<b>Bildnachweis .....</b>	<b>135</b>
	<b>Sachverzeichnis .....</b>	<b>136</b>
	<b>Autoren .....</b>	<b>140</b>

## Vorwort

Kachexie als ungewollter Gewichtsverlust tritt bei einer Vielzahl chronischer Erkrankungen auf, die nicht nur bösartige Tumoren, sondern auch COPD, chronische Nieren- oder Herzinsuffizienz und die rheumatoide Arthritis umfassen. Insbesondere bei Tumoren des Gastrointestinaltrakts, wie etwa Pankreas- oder kolorektalen Karzinomen, und bei Bronchialkarzinomen ist sie sehr häufig.

Trotz der großen Anzahl betroffener Patienten wird Kachexie aber erstaunlicherweise zu wenig wahrgenommen und zu wenig therapiert. Therapieversuche beschränken sich bisher auf die Verabreichung hochkalorischer Zusatznahrung und – manchmal – von Appetitstimulanzien. Schlimmer noch, wird Kachexie oftmals erst wahrgenommen, wenn sie „offensichtlich“ und der Patient entsprechend „abgemagert“ ist. Dabei kann sie schon viel früher relevant sein, nämlich immer dann, wenn ein ungewollter Gewichtsverlust aufgetreten ist. Frühe Diagnose und Therapie können aber helfen, Kraft und Lebensqualität zu bewahren.

Dieses Buch versucht daher, auf verschiedenen Wegen ein klinischer Leitfaden zu sein. Neben einer Definition der Kachexie und Hinweisen zur Pathophysiologie und Diagnosestellung haben wir anschauliche Fallbeispiele zusammengestellt, die den Hintergrund für die zu diskutierenden Therapieansätze bilden. Diese reichen von Nahrungsergänzungen und Bewegungstherapie bis hin zum Einsatz von Pharmaka einschließlich multimodaler Therapien, die versuchen, eine Brücke zwischen diesen Ansätzen zu schlagen. Bei den pharmakologischen Therapieansätzen sind insbesondere verschiedene in Entwicklung befindliche Substanzen interessant, namentlich Ghrelin-Rezeptor-Agonisten wie Anamorelin oder selektive Androgen-Rezeptor-Modulatoren wie Enobosarm.

Wir hoffen, dem Praktiker mit diesem Leitfaden eine Entscheidungshilfe im Alltag auf der Station und in der Praxis an die Hand zu geben.

*Stephan von Haehling, Jann Arends  
David Blum, Ulrich Hacker*

## 1 Tumorkachexie: Definition, Epidemiologie und Verlauf

### 1.1 Kachexie: Eine Begriffsbestimmung

Der Begriff „Kachexie“ beschreibt wörtlich einen „schlechten Zustand“ (griechisch κακός [kakos] = schlecht und εἶς [hexis] = Zustand). Als schwerwiegende Komplikation chronischer Erkrankungen wurde die Kachexie bereits um Christi Geburt beschrieben. Der römische Medizinschriftsteller Aulus Cornelius Celsus (um 25 v. Chr. bis 50 n. Chr.) schrieb, dass es mehrere Arten von „Auszehrung“ gebe, eine, die bei Unterernährung auftritt, und eine weitere, „die die Griechen Kachexie nennen, bei der der Zustand des Körpers schlecht ist und alle Nährstoffe faulig aufgezehrt werden“ [2]. Inzwischen wissen wir, dass sich die Pathophysiologie der Kachexie deutlich vom Zustand des Hungerns unterscheidet. Bei beiden Zuständen tritt Fehlernährung bzw. Nährstoffmangel auf, doch während beim Hungern vor allem Fettreserven aufgebraucht werden und Muskel zunächst aufgespart wird, kommt es bei der Kachexie zum Verlust von Fett- und Skelettmuskelmasse und damit zu einem fortschreitenden Gewichtsverlust. Herbert French beschrieb Kachexie 1912 als einen „schlecht definierten Begriff, der fast jeden ausgezehrten Zustand des Körpers umfasst, bei dem der Ernährungszustand schlecht ist“ [10]. Er schrieb weiter, der Begriff werde meist „angewendet, um Patienten mit fortschreitendem Gewichtsverlust zu beschreiben, deren Gesamtzustand sich in Richtung Blässe und Anämie entwickelt“, um dann noch festzustellen, dass das Wort in der Regel „mit einem qualifizierenden Adjektiv“ verbunden werde. Dies trifft auch heute noch zu. Beispiele sind die Tumorkachexie bei malignen Erkrankungen oder die kardiale Kachexie bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz. Calmann schrieb 1839: „Kachexie ist im Allgemeinen eine üble, ungesunde Beschaffenheit des Körpers, die sich in blasser Gesichtsfarbe und überhaupt in einem eingefallenen, ungesunden äußeren Aussehen ausspricht. Immer liegt einer Kachexie eine fehlerhafte Reproduktion oder Säftemischung zum Grunde, die sich in Folge gestörter Verdauung, gehemmter Zirkulation in einzelnen

Organen, besonders im Lymphsystem, unterdrückter Hautausdünstung und Störungen der regelmäßigen Ab- und Aussonderungen überhaupt, so wie ferner in Folge von manchen Ansteckungsstoffen ausbildet“ [3].

## 1.2 Der schwierige Weg zu einer gemeinsamen Definition

Obwohl wir die Pathophysiologie der Kachexie heute besser verstehen, nämlich als eine Imbalance zwischen katabolen und anabolen Vorgängen mit Aktivierung inflammatorischer Prozesse, wird aus den historischen Betrachtungen die bis heute andauernde Problematik deutlich. Tatsächlich gelingt es nur eingeschränkt, Kachexie so zu definieren, dass sämtliche Erkrankungen umfasst werden, bei der Kachexie im Verlauf auftreten kann. Hierzu gehören neben den Tumorerkrankungen vor allem der Lunge und des Magen-Darm-Trakts die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, die Herzinsuffizienz, die chronische Niereninsuffizienz, die rheumatoide Arthritis und Infektionskrankheiten wie AIDS (Tab. 1.1). Dahele und Fearon merkten 2004 kritisch an, dass Kachexie ein Syndrom sei und daher keine spezifische Definition verfügbar sein könne. Die multifaktorielle Entstehung der Kachexie schließe eine einheitliche pathophysiologische Definition aus.

Trotzdem wurden immer wieder Versuche unternommen, die Kachexie praxisnah zu definieren und einheitliche Diagnosekriterien zu entwerfen. Dies ist wichtig, um beispielsweise das Indikationsgebiet für in Entwicklung befindliche Substanzen zu umreißen. Eine fachübergreifende Definition ist andererseits nötig, um diagnostische Verwirrung zu vermeiden, die schon darin zum Ausdruck kommt, dass viele Ärzte unter Kachexie immer noch eine „Auszehrung“ verstehen, bei der der Patient zumindest deutlich abgemagert aussehen muss. Aus dem Fakt des unfreiwilligen Gewichtsverlustes ergibt sich jedoch, dass auch deutlich adipöse Patienten kachektisch werden können und dass das gemeinhin oft bemühte Bild eines Patienten, der nur noch „Haut und Knochen“ ist, eben oft nicht zutrifft [13].

Die jüngsten Definitionsversuche stammen aus den Jahren 2008 und 2011. Im Rahmen einer Konsensus-Konferenz 2008 schrieben Evans et al., die Kachexie sei ein „komplexes metabolisches Syndrom,

**Tab. 1.1:** Schätzung der Häufigkeit von Kachexie bei verschiedenen chronischen Erkrankungen in Europa bei einer geschätzten Bevölkerung von 450 Millionen [13].

	Prävalenz der Erkrankung in der Bevölkerung (%)	Risikopopulation für die Entstehung einer Kachexie (%)	Prävalenz der Kachexie in der Risikopopulation (%)	Patienten mit Kachexie	1-Jahres-Mortalität (%)
<b>COPD, mittelgradig</b>	3,5	15	35	1,2 Mio.	15–25
<b>Chronische Herzinsuffizienz, NYHA II–IV</b>	2,0	80	10	720 000	20–40
<b>Krebs, alle Arten</b>	0,5	90	30	540 000	20–60
<b>Rheumatoide Arthritis, schwer</b>	0,8	20	10	100 000	5
<b>Terminale Niereninsuffizienz</b>	0,1	50	50	120 000	20

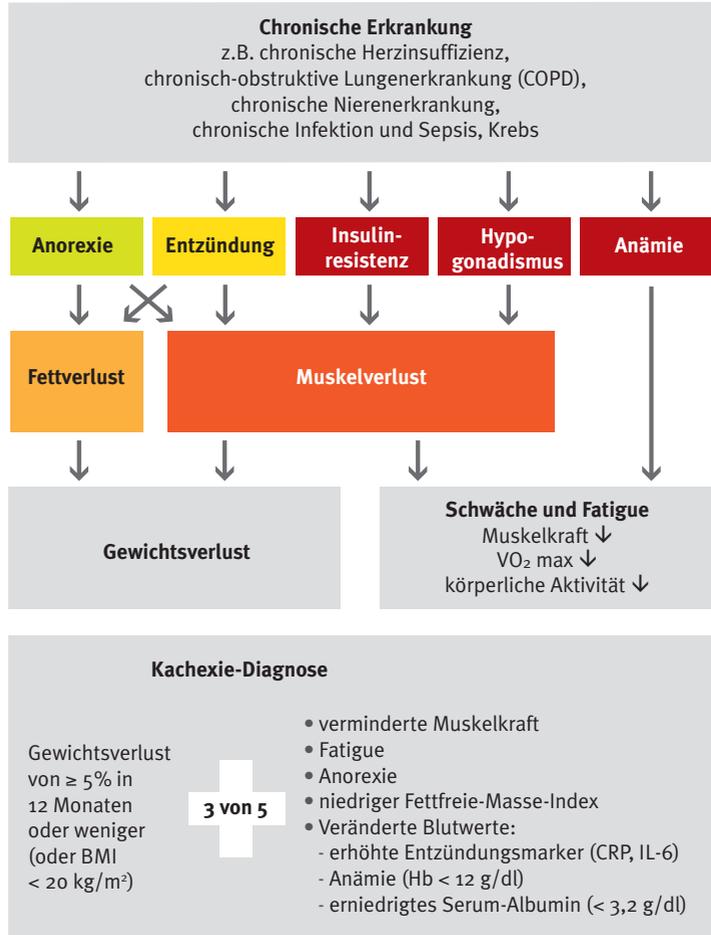
mit zugrunde liegender Krankheit assoziiert und durch den Verlust von Muskel mit oder ohne Verlust von Fett charakterisiert“ [5]. Häufig sei es mit „Anorexie, Inflammation, Insulinresistenz und erhöhtem Muskelproteinabbau vergesellschaftet“. Kachexie müsse „vom Hungerzustand, altersassoziiertem Muskelabbau, primärer Depression, Malabsorption und von einer Hyperthyreose unterschieden werden“ und sei „mit erhöhter Mortalität assoziiert“. Wichtig war den Autoren die Feststellung, dass Kachexie bei erwachsenen Patienten mit einem Gewichtsverlust assoziiert ist, der hinsichtlich einer Flüssigkeitsretention adjustiert werden müsse. Im Verlauf komme es meist zum Abbau von Skelettmuskel, was als wichtiger Grund für Erschöpfung (Fatigue) angesehen werden müsse.

Tatsächlich gehört Erschöpfung zu den am häufigsten berichteten Symptomen bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorleiden (Tab.1.2). In den Diagnosekriterien wurde festgelegt, dass das Schlüsselement ein mehr als 5% betragender Gewichtsverlust darstellt, der in den letzten 12 Monaten aufgetreten ist und unabhängig von Ödemen besteht. Der Zeitrahmen variiert in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Erkrankung und wird bei Tumorerkrankungen kürzer (3–6 Monate), bei chronischen Nieren-, Herz- oder Lungenerkrankungen eher länger angegeben (12 Monate). Falls die Dokumentation eines Gewichtsverlustes misslingt, könne auch ein Body Mass Index unter 20 kg/m<sup>2</sup> als ausreichendes Diagnosekriterium angesehen werden. Es wurde ferner vorgeschlagen, bei künftig festzulegenden Definitionen der Kachexie festzustellen, ob der Gewichtsverlust mehr als 5%, 10% oder gar 15% des Körpergewichts umfasst, und dies entsprechend als leichte, mittelgradi-

**Tab. 1.2:** Häufige Begleitsymptome bei 1000 Patienten mit fortgeschrittenen Tumorleiden [15].

<b>Schmerzen</b>	84 %
<b>Fatigue</b>	69 %
<b>Körperliche Schwäche</b>	66 %
<b>Anorexie</b>	66 %
<b>Energiemangel</b>	61 %
<b>Mundtrockenheit</b>	57 %
<b>Obstipation</b>	52 %
<b>Frühe Sättigung</b>	51 %
<b>Dyspnö</b>	50 %
<b>Gewichtsverlust &gt; 10%</b>	50 %
<b>Depression</b>	41 %
<b>Veränderungen des Geschmacks</b>	28 %
<b>Ödeme</b>	28 %

**Abb. 1.1:** Vorschlag für einen diagnostischen Algorithmus bei Kachexie (n. [5]).



ge oder schwere Kachexie zu benennen. Die definierenden Kriterien sind in **Abbildung 1.1** zusammengefasst und werden in Kapitel 4 noch breiter diskutiert. Sie müssen von Kachexie bei Kindern abgegrenzt werden, bei denen der Begriff vorwiegend einen Wachstumsdefekt beschreibt, der unabhängig von endokrinen Erkrankungen auftritt [5].

Viele der Autoren der Konsensus-Definition von 2008 waren auch bei der Weiterentwicklung beteiligt, die im Rahmen eines internatio-

nalen Konsensus zur Definition und Klassifikation der Tumorkachexie 2011 veröffentlicht wurde. Dabei wurde festgelegt, dass es sich bei der Tumorkachexie um ein „multifaktorielles Syndrom handelt, das durch einen fortschreitenden Verlust an Skelettmuskelmasse (mit oder ohne Verlust von Fettmasse) definiert ist und nicht vollständig durch konventionelle Ernährungstherapie reversibel ist und in der Folge zu einem fortschreitenden funktionellen Abbau führt“ [8]. Ihr charakteristischer Bestandteil ist eine negative Protein- und Energiebilanz, die durch variable Anteile reduzierter Nahrungszufuhr und abnormen Stoffwechsels zustande kommt. Auch hierbei wurde ein Gewichtsverlust von mehr als 5% als diagnostisch wegweisend festgelegt. Einzige Ausnahme sind Patienten mit einem Body Mass Index unter  $20 \text{ kg/m}^2$  oder solche mit bereits bestehender Sarkopenie, also deutlicher Reduktion der Skelettmuskelmasse, bei denen bereits ein Gewichtsverlust unter 2% diagnostisch bedeutsam ist. In Analogie zu den in der früheren Definition diskutierten Schweregraden wurden die Begriffe der Präkachexie, der Kachexie und der refraktären Kachexie eingeführt. Diese werden in **Abbildung 1.2** näher erläutert [8].

### 1.3 Prävalenz und Studienendpunkte

Gemeinhin wird angenommen, dass ein Verlust von mehr als 30% des Körpergewichts nicht mit dem Leben vereinbar ist [6]. Für den Ein-

**Abb. 1.2:** Vorschlag für diagnostisch hilfreiche Parameter im Verlauf der Kachexie-Stadien (n. [8]).

