

# Das Anorexie-Kachexie-Syndrom beim Bronchialkarzinom: Pathophysiologie-Therapieansätze

Marlene Heckmayr

## *The Anorexia-Cachexia Syndrome in Bronchial Carcinoma – Pathophysiology Therapeutic Approaches*

### Einleitung

Das Anorexie-Kachexie-Syndrom stellt im Wesentlichen ein Ungleichgewicht dar zwischen Nahrungsaufnahme und Energieverbrauch und wird bei vielen akuten und chronisch-entzündlichen Prozessen [1], beim Acquired Immunodeficiency-Syndrom [2], der schweren COPD [3], kardiovaskulären Erkrankungen [4] und insbesondere bei malignen Tumoren beobachtet [5,6].

Das Anorexie-Kachexie-Syndrom stellt in der Onkologie das am häufigsten zu beobachtende paraneoplastische Phänomen dar. 50–80% aller bösartigen Tumoren gehen im fortgeschrittenen Stadium mit einem erheblichen Gewichtsverlust einher [7]. Insbesondere die Tumoren des Gastrointestinaltraktes, wie Magen-, Pankreas- und Kolonkarzinome, aber auch nichtkleinzellige und kleinzellige Bronchialkarzinome sowie Prostatakarzinome führen häufig zu einem deutlichen Gewichtsverlust, während Mammakarzinome, maligne Non-Hodgkin-Lymphome, Leukämien und Sarkome seltener zu einer Gewichtsreduktion führen [8]. Analog zeigen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mehr als 60% aller Patienten mit einem Bronchialkarzinom einen Gewichtsverlust und 15% haben mehr als 10% ihres ursprünglichen Körpergewichtes verloren [9]. Beträgt der Gewichtsverlust über einen Zeitraum von 6 Monaten mehr als 10% des Ausgangskörpergewichtes, kann definitionsgemäß von einem Anorexie-Kachexie-Syndrom gesprochen werden. Diese Paraneoplasie geht mit einer schlechten Prognose einher, mindert die Lebensqualität, kann zu einer erhöhten Toxizitätsrate unter Chemotherapie führen sowie in erheblichem Maße die Mortalitäts- und perioperative Morbiditätsrate erhöhen [10]. Insbesondere Kinder und ältere Erwachsene entwickeln dieses Syndrom, das durch ein komplexes Zusammenspiel von metabolischen Störungen

und Verhaltensstörungen gekennzeichnet ist und mit einem Verlust an Fett- und Muskelmasse einhergeht [1].

### Pathomechanismen

Das Anorexie-Kachexie-Syndrom ist ein multifaktorieller Prozess und bislang nicht im Detail verstanden, so dass sich eindeutige Ansätze für eine Therapie ergäben. Im Unterschied zum chronischen Hungerzustand, bei dem der Energieverbrauch gesenkt wird und ausschließlich Fettdepots mobilisiert werden, liegt bei der Tumorkachexie eine Steigerung des Energieverbrauchs vor [1]. Zudem erfolgt eine Mobilisation sowohl von Fett- als auch von Muskelgewebe, von der sogar der Herzmuskel betroffen sein kann. Durch eine alleinige enterale oder parenterale Kalorienzufuhr ist eine Gewichtszunahme in diesen Fällen nicht zu erreichen. Patienten mit Bronchialkarzinom entwickeln relativ früh in ihrem Krankheitsverlauf eine deutliche Anorexie und Kachexie, während Patienten mit Mammakarzinomen erst in späteren Stadien diese Symptome zeigen.

Für das Syndrom der Anorexie-Kachexie werden unterschiedliche humorale Faktoren verantwortlich gemacht, die einerseits vom Immunsystem, andererseits von den Tumorzellen ausgehen (Abb. 1). Eine Reihe von Forschungsarbeiten der letzten Jahre haben gezeigt, dass im Mittelpunkt des Pathomechanismus Zytokine stehen; daneben sind zirkulierende Hormone, Neuropeptide und Neurotransmitter beteiligt [11].

Zytokine sind Glykoproteine oder Polypeptide. Die meisten Zytokine, wie Interleukin(IL)-2, 4, 5, 9, 10, 12, 13 und 15, TGF- $\beta$  und TNF- $\beta$ , werden von T-Lymphozyten produziert und/oder beein-

#### Institutsangaben

Pneumologisch-Onkologische Abteilung (Leitung: Dr. U. Gatzemeier), Krankenhaus Großhansdorf, Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie, Großhansdorf (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. H. Magnussen)

#### Korrespondenzadresse

Marlene Heckmayr · Pneumologisch-Onkologische Abteilung, Krankenhaus Großhansdorf · Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie · 22927 Großhansdorf

**Eingereicht:** 13. Januar 2003 · **Angenommen:** 13. Februar 2003

#### Bibliografie

Pneumologie 2003; 57: 328–334 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0934-8387

flussen deren Differenzierung und Funktion. Eine kleine Gruppe von Zytokinen wird als proentzündliche Zytokine bezeichnet. Dazu gehören IL-1, IL-6 und TNF- $\alpha$ , die größtenteils während der Aktivitäten der natürlichen Immunität sowie der erworbenen Immunität von mononukleären Zellen (T- und B-Lymphozyten, mononukleäre Phagozyten, natürliche Killer-Zellen), aber auch von anderen Zellen, wie neutrophilen Granulozyten, Endothelzellen, Alveolar-Makrophagen, Leber-, Muskel- und Fettzellen, Fibroblasten, Zellen des Hypothalamus und Tumorzellen, produziert werden können [12]. Diese proentzündlichen Zytokine, auch Monokine genannt, werden sowohl im Rahmen einer akuten Entzündung ausgeschüttet als auch – induziert durch das Wachstum von Tumoren – über einen längeren Zeitraum kontinuierlich freigesetzt. Die Tumorkachexie ist somit auf dem Hintergrund eines chronischen Entzündungsprozesses zu sehen [13]. In erhöhter Konzentration können die proentzündlichen Zytokine als „endogene Pyrogene“ zu generalisierten Veränderungen der Gefäßwand führen, wie sie bei Schock und Sepsis zu beobachten sind. Beispielsweise bewirken IL-1 und TNF- $\alpha$  am Zielorgan „Lunge“ die transendotheliale Migration von neutrophilen Leukozyten aus Gefäßen in das Alveolarepithel, mit der Freisetzung von Superoxiden und anderen zytotoxischen Verbindungen [14]. Zirkulierendes TNF- $\alpha$  beispielsweise führt bei 50% der Patienten mit einer COPD unabhängig von Einschränkungen der Lungenfunktion zu einer deutlichen Gewichtsabnahme [3].

Nach dem gegenwärtigen Wissensstand ist für den Prozess der Tumorkachexie im Wesentlichen die genannte Gruppe von Zytokinen verantwortlich, die vom Monozyten-Makrophagen-System ausgeht. Zu diesen gehören TNF- $\alpha$ , IL-1, Interferon(IFN)- $\gamma$ , IL-6, sowie der leukemia inhibitory factor (LIF) [15].

Die Erkenntnis, dass Zytokine für die Tumorkachexie bedeutsam sind, geht zurück auf Untersuchungen von Coley im Jahre 1893, in denen erstmals ein Zusammenhang zwischen Toxinen, Tumornekrose und Tumoremision gefunden wurde [16]. Coley's Toxin, später TNF- $\alpha$ , Lipoprotein-Lipase-Suppressor oder auch Cachectin genannt, erwies sich bei menschlichen Tumoren als zytostatisch und zytotoxisch, und die Entwicklung von rekombinanten humanen rH-TNF- $\alpha$  ermöglichte schließlich den Einsatz in klinischen Studien. Es zeigte sich, dass eine kontinuierliche Infusion von rH-TNF- $\alpha$  über 5 Tage zu laborchemischen Veränderungen führte, wie sie auch bei der Tumorkachexie beobachtet werden [17].

TNF- $\alpha$  steht zwar im Mittelpunkt des Pathomechanismus der Tumorkachexie, doch findet letztlich ein Zusammenspiel verschiedener Zytokine statt. Hierbei spielt vermutlich insbesondere IL-6 als ursächlicher Faktor für die Synthese hepatogener Akut-Phase-Proteine eine wichtige Rolle in der Entwicklung der Kachexie [18]. Die Akut-Phase-Proteine umfassen Opsonine, wie das C-reaktive Protein, Protease-Inhibitoren, Lipopolysaccharid (LPS)-binding Protein, Komplementfaktoren, Apoproteine, Fibrinogen und andere. Die Synthese der Akut-Phase-Proteine in der Leber ist ein energieverbrauchender Prozess und führt zum Abbau von Aminosäuren aus der Skelettmuskulatur, die etwa 40% des Körpergewichtes ausmacht. Der Abbau der Skelettmuskulatur unterscheidet den Prozess der Kachexie wesentlich von dem des chronischen Hungerzustandes [1].

*In vivo* induziert TNF- $\alpha$  die Synthese von IL-1 und IL-6. Umgekehrt kann IL-1 die Synthese von IL-6 induzieren [15]. Alle Zytokine der IL-6-Gruppe können über ein gemeinsames Glykoprotein, das „Signal-Überträger-Protein“ auch als gp 130 bezeichnet, einen akuten Entzündungsprozess initiieren [19]. Entsprechend konnten signifikant erhöhte Konzentrationen von IL-6 bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom und gleichzeitigem Gewichtsverlust nachgewiesen werden [20]. Die Produktion von IL-6 wird durch IL-10 und IL-12 gehemmt [21]. IL-12 wiederum erhöht die Konzentrationen an INF- $\gamma$ , das in Hinsicht auf den Fettstoffwechsel ähnliche Eigenschaften wie TNF- $\alpha$  besitzt. Intraperitoneal injiziertes IFN- $\gamma$  führt zur Kachexie analog den Tumoren, ohne den Serumspiegel an IL-6 zu beeinflussen [22]. Auch IL-1 (synonym: lymphocyte activating factor) zeigt viele synergistische Effekte mit TNF- $\alpha$ . Zusammen mit TNF- $\alpha$  führt es zu Veränderungen im Glukose-, Fett- und Proteinstoffwechsel. In niedriger Konzentration bewirkt IL-1 Fieber, Entzündung, Gewichtsverlust und Anorexie, letzteres durch Effekte auf den Hypothalamus und Stimulation des Corticotropin-releasing-Faktors [11,15].

Erhöhte Blutspiegel des leukemia inhibitory factor (LIF) führen im Tierversuch zum Gewichtsverlust und infolge zur Kachexie, da nachweislich LIF die Adipogenese inhibiert und in Adipozyten die Lipoprotein-Lipase hemmt [15].

Mit der Entdeckung des Neuropeptids Y (NPY) im Jahre 1982 trat die Bedeutung des zentralen Nervensystems für den Pathomechanismus der Tumorkachexie ins Bewusstsein [23]. Die höchste Dichte an Neurorezeptoren für NPY findet sich im Hypothalamus in den Arcuat- und Paraventrikular-Nuclei [24]. NPY ist für die zentrale Steuerung von Nahrungsaufnahme und Energieverbrauch wesentlich. Exogen zugeführtes NPY führt im Tierversuch zur unbegrenzten Appetitsteigerung und Gewichtszunahme [25]. Es steht damit im Zentrum der Prozesse, die zur Ausbildung von Übergewicht und Fettsucht führen. Bei Tumorkachexie und Anorexie kommt es umgekehrt zu einer Hemmung von NPY. Da beide Prozesse sich spiegelbildlich gegenüber stehen, spricht man auch von der sog. „anorexigenen-orexigenen Achse“ [11]. Anorexie ist Ausdruck der auch im zentralen Nervensystem wirksamen proinflammatorischen Zytokine, deren Angriffspunkt die hypothalamischen Nuclei darstellen [1]. Im Zusammenspiel mit den Neuropeptiden Neurotensin, Glucagon-like-Peptide 1, Melanocortin, Cocain-Amphetamin-related-Transcript (CART) und dem Corticotropin-releasing-Faktor (CRF) kommt es zu einer Hemmung der Produktion von NPY [11].

Einflüsse aus der Peripherie können über bestimmte Mediatoren in den Prozess der Nahrungsaufnahme eingreifen [1]. Hierbei steht Leptin, ein Zytokin der IL-6-Gruppe, im Mittelpunkt des Geschehens [26]. Leptin wird normalerweise von Fettzellen unter dem Einfluss von Insulin gebildet. Bei Übergewicht und Fettsucht ist seine Freisetzung vermindert. TNF- $\alpha$ , IL-1 und LIF sind in der Lage, die Expression der mRNA für Leptin im Fettgewebe zu beeinflussen und bei Tumorkachexie und Anorexie kann unter dem Einfluss von TNF- $\alpha$  und IL-1 die Produktion von Leptin deutlich gesteigert sein [11]. Leptin reguliert die Aktivität derjenigen Neurone im Hypothalamus, die NPY produzieren. Sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten mit AIDS, malignen Tumoren und chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen gibt es

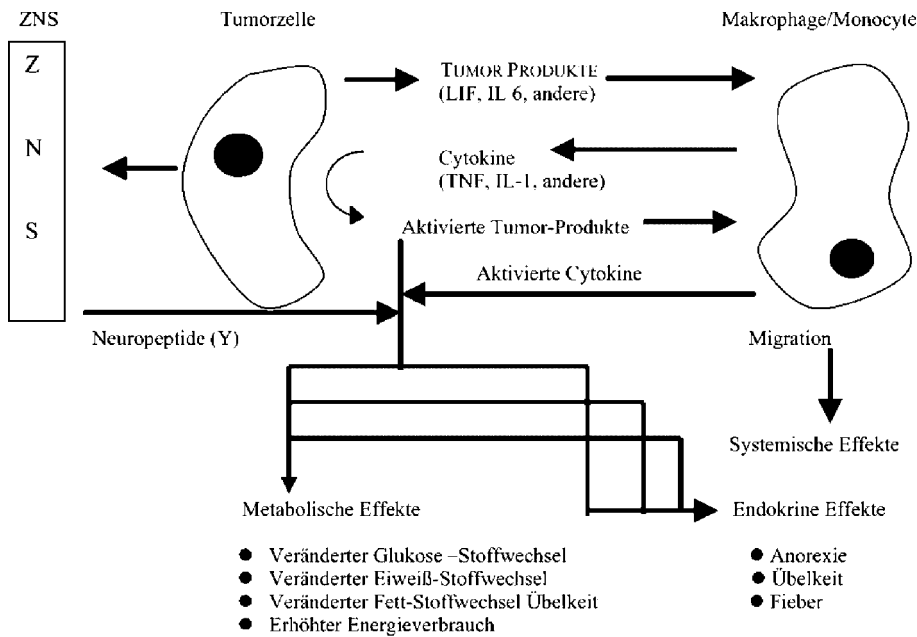


Abb. 1 Tumorkachexie: Interaktion ZNS – Tumor – Immunsystem (modifiziert nach Jaskowiak, Richard Alexander Jr.: The pathophysiology of cancer cachexia in: Doyle, Hanks, MacDonald (eds.) Oxford Textbook of Palliative Medicine, Oxford University Presse 1998)

dementsprechende Korrelationen zwischen Leptinkonzentrationen im Plasma und Körperfettgehalt [1].

Das Syndrom der Tumorkachexie und Anorexie beruht somit auf zwei parallel ablaufenden, sich gegenseitig beeinflussenden Prozessen (Abb. 1). Zum einen erfolgt peripher über das Monozyten-Makrophagen-System eine Freisetzung von Zytokinen, in deren Mittelpunkt TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1, LIF und Leptin stehen, die über die Blutzirkulation, aber auch über den Nervus Vagus ihren Einfluss auf das Zentralnervensystem ausüben. Zum anderen erfolgt im Hypothalamus die Produktion von ZNS-Zytokinen, die unter Mitwirkung verschiedener Neuropeptide und des Corticotropin-releasing-Faktors ebenfalls zu einer Hemmung von NPY führen. Die zentralen Zytokine induzieren insbesondere das Symptom der Anorexie, d. h. die Abneigung, Nahrung aufzunehmen zu wollen. Beide Prozesse münden schließlich in das Vollbild der Tumorkachexie-Anorexie, durch das sekundär weitere metabolische Störungen im Organismus von Tumorkranken ausgelöst werden. Die relevanten Stoffwechselprozesse sind in Tab. 1 aufgelistet.

### Ernährungstherapie

Durch eine aggressive Ernährungstherapie ist nach den bislang vorliegenden zahlreichen Studien keine Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen [15]. Auch kommt es weder zu einer Verlängerung der Überlebenszeit noch zu einer Verbesserung der Tumorausbreitungsrate, und auch eine Verminderung der Toxizität und der Komplikationsrate therapeutischer Eingriffe wurden nicht beobachtet. Eine positive Beeinflussung des Tumorkwachstums konnte ausschließlich in Tierversuchen nachgewiesen werden [15].

Tab. 1 Stoffwechselstörungen bei Tumorkachexie (modifiziert nach Jaskowiak NT, Alexander HR, Jr: The pathophysiology of cancer cachexia. In: Doyle D, GWC Hanks, N MacDonald, eds: Textbook of Palliative Medicine. Oxford Medical Publications 1998; 537 – 548 [15])

Kohlenhydratstoffwechsel	
endogene Glukose-Produktion	↑
Serumglucose	↔
Laktat-Umsatz	↑
Glukoneogenese i. d. Leber	↑
Glykogenspeicher	↓
Insulinempfindlichkeit	↓
Proteinstoffwechsel	
Skelettmuskelabbau	↑
Skelettmuskelsynthese	↓
Proteinsynthese i. d. Leber	↑
Stickstoffbilanz	↓
Fettstoffwechsel	
Lipoproteinlipase-Aktivität	↑
Lipolyse	↑
Serum-Triglyceride	↑
Fettdepots	↓
Lipogenese i. d. Leber	↑
Energieverbrauch	
	↔

### Orale Ernährungstherapie

Die maximale zusätzliche Kalorienzufuhr in der palliativen Therapie liegt bei 450 Kalorien pro Tag. Tumorkachektische Patienten können aufgrund gleichzeitiger anorektischer Symptome und chronischen Übelkeit selten über eine längere Zeit forciert ernährt werden, so dass Erfolge dieser Therapie nur von kurzer Dauer sind. Hochkalorische Nährlösungen führen darüber hinaus häufig zu einer Verstärkung dieser Symptome, ohne dass eine Gewichtszunahme und/oder eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden [15].

## Enterale Ernährungstherapie

Die Sondenernährung ist durch die Gefahr der Aspiration, Pneumonie und Diarrhöen mit einer erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrate verbunden. Nur bei Patienten mit Schluckstörungen aufgrund fortgeschrittener Tumoren im Kopf-Hals-Bereich oder Ösophagus ist eine enterale Ernährung sinnvoll, wobei eine Gastrostomie mit Anlage einer PEG-Sonde einer nasogastralen Sonde wegen der Aspirationsgefahr vorgezogen werden sollte [15].

## Parenterale Ernährungstherapie

Die parenterale Ernährungstherapie ist in der palliativen Therapie der Tumorkachexie eine relativ kostenintensive Maßnahme. Die Infektionsgefahr liegt bei 15% und die Durchführung außerhalb von Kliniken ist mit großen Schwierigkeiten verbunden, so dass die parenterale Ernährung in der symptomatischen Therapie maligner Tumoren keine besondere Bedeutung hat [15].

## Medikamentöse Therapieansätze

In den letzten Jahren sind in der Therapie der Tumorkachexie zahlreiche Medikamente versuchsweise eingesetzt worden, die nach ihrem Wirkungsmechanismus in verschiedene Gruppen unterteilt werden können. Hierbei überschneiden sich die Wirkungen einzelner Substanzen. Im Wesentlichen können vier Angriffspunkte definiert werden: Tumor, Immunsystem, Stoffwechsel und ZNS (Tab 2).

Tab. 2 Angriffspunkte einer gegen Kachexie gerichteten Therapie

<b>Tumor</b>
Zytostatika, Megestrolacetat
<b>Immunsystem</b>
Thalidomid, Melatonin, Kortikosteroide
Progesteron, Pentoxifyllin, Omega-3-Fettsäuren
Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper
<b>Stoffwechsel</b>
Megestrolacetat, Cannabinoide, Cyproheptadin
Metoclopramid
<b>ZNS</b>
Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper, Megestrolacetat, Melanocortin Cannabinoide, Metoclopramid

Bei der Bewertung der im Folgenden aufgeführten Medikamente sollte beachtet werden, dass diese, zumindest einzeln, bislang nur begrenzten Erfolg in der Therapie des Anorexie-Kachexie-Syndroms zeigten. Das am erfolgreichsten und daher am häufigsten eingesetzte Medikament ist das Megestrolacetat.

### Megestrolacetat (MA)

Megestrolacetat wurde 1993 von der amerikanischen Food and Drug-Organisation (FDA) zur Behandlung der Kachexie bei Patienten mit AIDS zugelassen [27]. Sowohl Appetit als auch Gewicht profitierten nach 8–10 Wochen in dosisabhängiger Weise von dieser Behandlung. Studien an Patienten mit metastasiertem Bronchialkarzinom zeigten ebenfalls eine Verbesserung des Appetits. Allerdings waren die Ergebnisse über Gewichtsveränderungen widersprüchlich bzw. statistisch nicht signifikant und wegen der kurzen Lebenserwartung dieser Patienten oftmals nicht aussagekräftig [28]. Die Wirkweise von MA ist multifokal: zum einen findet ein direkter Angriff auf die Karzinomzelle durch Aktivierung des Progesteron-Rezeptormechanismus statt, zum anderen erfolgen eine Suppression der hypophysär-kortikoadrenalen Achse, darüber hinaus Veränderungen im Serummuster Leber-induzierter Proteine bzw. Eingriffe in den Fettstoffwechsel [29]. Eine Stimulation der Synthese und Freisetzung von Neuropeptid Y wird ebenfalls vermutet [30]. Sicher ist, dass MA über eine längere Zeit verabreicht werden muss und in der Langzeitbehandlung mit deutlichen Risiken hinsichtlich Thromboembolie, Hyperglykämie und Hypertonus belastet ist [31]. Die erzielte Gewichtszunahme basiert offenbar lediglich auf einer Vermehrung des Fettgewebes, nicht der Muskelmasse, in geringerem Ausmaß auch auf vermehrter Wassereinlagerung [32]. Frauen profitieren von der Hormonbehandlung deutlicher stärker als Männer [33].

### Melatonin

Als Hormon der Zirbeldrüse reguliert Melatonin den zirkadianen Rhythmus. Patienten mit Schlafstörungen weisen einen gestörten Rhythmus im Zusammenhang mit einem erhöhten Spiegel von TNF- $\alpha$  im Serum auf. In einer Studie erhielten Tumorkachexie-Patienten mit Schlafstörungen über 3 Monate 20 mg Melatonin zur Nacht; eine Kontrollgruppe erhielt supportive care [33]. Bei 32% der Patienten mit supportive care wurde ein Gewichtsverlust von über 10% beobachtet, hingegen nur bei 3% der mit Melatonin behandelten Patienten. Parallel zum unterschiedlichen Gewichtsverhalten traten Konzentrationsunterschiede von TNF im Serum auf, und Melatonin führte zu einem signifikanten Abfall der TNF- $\alpha$ -Konzentration. Oral applizierbares Melatonin ist gut verträglich und zeigte in einer größeren Studie an 100 Patienten mit metastasierten Tumoren positive Effekte auf den Gewichtsverlauf [34–36].

### Zytostatika

Hier erfolgt der Angriff direkt an den Tumorzellen. Sofern eine Tumorremission erreicht wird, ist aufgrund der parallelen Reduktion der Entzündung mit einem positiven Effekt auf Appetit und Gewicht zu rechnen. Viele Tumoren sind jedoch wenig chemosensibel, so dass sich relativ selten über diesen Mechanismus eine erfolgreiche Behandlung des Anorexie-Kachexie-Syndroms ergibt.

### Thalidomid

Thalidomid wurde 1953 als ein primär für die Schwangerschaft indiziertes Sedativum entwickelt und in der Folge aufgrund seiner teratogenen Effekte unrühmlich bekannt [37]. Es besitzt sedative, antiemetische, antiangiogenetische und immunmodulatorische Eigenschaften. In den letzten Jahren wurde Thalidomid experimentell erfolgreich als Zytostatikum bei soliden Tumoren eingesetzt [38] und erlebt zur Zeit bei der Behandlung des Plasmozytoms eine Renaissance [39]. Ebenso fand es Anwendung in der Behandlung der Kachexie bei HIV-Patienten. Patienten, die Thalidomid erhielten, zeigten gegenüber Kontrollpersonen, die Plazebo erhielten, eine Gewichtszunahme von 5,1% gegenüber 1% [40]. Andere Untersucher konnten bei HIV zeigen, dass Thalidomid – ungeachtet konstanter Kalorienzufuhr – zu einer Ge-

wichtszunahme führte, die mit einem Aufbau von Muskelgewebe einherging [41].

Der Wirkmechanismus von Thalidomid in Bezug auf Kachexie wird zurückgeführt auf die spezifische Hemmung von TNF- $\alpha$ . Diese lässt sich in der Tat *in vivo* zeigen [40,41], ebenso wie eine Hemmung der HIV-Replikation *in vitro* [42]. Aufgrund des teratogenen Schädigungspotentials ist allerdings der Einsatz von Thalidomid in der Behandlung der Tumorkachexie problematisch und für die Zukunft nicht abzusehen ungeachtet der Tatsache, dass Studien, in denen die Kombination von Zytostatika und Thalidomid beim metastasierten Melanom eingesetzt wurde, mit guten Ergebnissen hinsichtlich Tumorremission und Remissionsdauer [38].

#### **Adrenokortikale Steroide**

Kortikosteroide führen bekanntermaßen zu einer Appetitstimulation und zur Verbesserung der Lebensqualität bei vielen Tumorpatienten. Zahlreiche Studien haben zeigen können, dass Methylprednisolon oder Dexamethason zu einer kurzzeitigen, im Mittel 4-wöchigen Appetitstimulation führen können, doch ohne Gewichtszunahme und Lebensverlängerung. Nach diesem Zeitraum ist kein Effekt der Therapie mehr zu erwarten [43]. Die Wirkung wird erklärt über eine Hemmung der Prostaglandinsynthese. Damit einher gehen euphorisierende Effekte. Die Kosten der Therapie sind gering und Nebenwirkungen unter Kurzzeittherapie selten [44]. Die optimalen Dosierungen von Methylprednisolon oder Dexamethason konnten bislang nicht festgelegt werden [45].

#### **Anabole Steroide**

Unter diesen ist Nandrolon zu nennen, das über eine positive Stickstoffbilanz zu einer Verbesserung des Proteinstoffwechsels führt. Studien an kleineren Gruppen von Patienten mit inoperablen Bronchialkarzinomen haben stabile Gewichtsverhältnisse beobachten können, die jedoch nicht statistisch signifikant waren [46]. Langzeittherapien sind mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden.

#### **Adenosin-5'-Triphosphat (ATP)**

Untersuchungen lassen vermuten, dass ATP im peripheren Muskelgewebe die Umwandlung von Glukose zu Laktat verhindert und in der Folge Laktat in der Leber zur Glukoneogenese verwendet wird [47]. Mithilfe dieser Vorgänge lässt sich bei tumorkachektischen Patienten eine Stabilisierung des Energiehaushalts erreichen und der Gewichtsverlust, sowohl von Fettgewebe als auch Muskelmasse, minimieren [48]. Weitere doppel-blind randomisierte Studien sind hierzu erforderlich.

#### **Omega-3-Fettsäuren (Fischöl)**

Ein positiver Effekt auf kachektische Tumorpatienten wurde postuliert mittels eines immunstimulierenden Effekts auf T-Lymphozyten, mit Verbesserung des T4/T8-Quotienten und Abnahme der TNF- $\alpha$ -Produktion [49]. Aussagekräftige Studien hinsichtlich Gewichtszunahme oder Verbesserung der Lebensqualität liegen jedoch bislang nicht vor.

#### **Clenbuterol**

Clenbuterol gehört zu den  $\beta_2$ -Sympathikomimetika. Im Tierversuch an Ratten führte es zu einer Verbesserung von Muskelmasse und -funktion [50], bei orthopädischen Patienten postoperativ nach Eingriffen am Knie zu einer Verbesserung der Muskelkraft [51]. Weitere Studien sind erforderlich, um das Potential von Clenbuterol in der Behandlung der Tumorkachexie zu klären.

#### **Pentoxifyllin**

Pentoxifyllin ist ein Methylxanthin-Derivat, welches regulär in einer Dosierung von 1200 mg oral/Tag in der Therapie der Claudicatio intermittens eingesetzt wird. In der Behandlung von AIDS erwies sich Pentoxifyllin darüber hinaus als TNF- $\alpha$ -Blocker, indem die Effektivität von Ziduvodine (AZT) durch eine Blockade der normalerweise durch TNF- $\alpha$  induzierten HIV-1-Replikation gesteigert wurde [52]. Trotz verminderter TNF-Expression und eines Abfalls der Plasma-Triglyceride wurden jedoch Veränderungen des Körpergewichtes nicht beobachtet. Über den klinischen Einsatz von Pentoxifyllin bei der Tumorkachexie gibt es nur wenige und widersprüchliche Angaben in der Literatur. Es wurde berichtet, dass Pentoxifyllin bei Krebspatienten über eine Senkung der TNF-mRNA zu einer Gewichtszunahme und einer Verbesserung der Lebensqualität führte [53,54]. Andererseits konnten in einer randomisierten, doppelt-blinden, plazebokontrollierten Studie bei 35 Patienten, die mit 1200 mg Pentoxifyllin über 2 Monate behandelt wurden, keine Veränderungen des Körpergewichtes beobachtet werden [55].

#### **Cyproheptadin**

Als Serotoninantagonist und Antihistaminikum führt Cyproheptadin zu einer Veränderung der Serotoninkonzentration im Hypothalamus und somit zu einer Stimulierung des Appetits und Gewichtszunahme. Es wurde bei Kindern mit Asthma bronchiale und Patienten mit Cushing- oder Nelsen-Syndrom mit Erfolg zur Appetitsteigerung eingesetzt [56]. Studien an Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren zeigten jedoch keinen signifikanten Effekt auf das Gewichtsverhalten [57].

#### **Hydralazinsulfat**

Hydralazinsulfat (HS) ist ein Enzym (Phosphoenolpyruvatkinase), welches über eine Hemmung der Glukoneogenese einen positiven Effekt auf die Tumorkachexie ausüben soll [58]. HS ist experimentell in zahlreichen größeren Chemotherapiestudien im Vergleich zu Plazebo eingesetzt worden, u. a. beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom, ohne nachweisbaren Effekt auf Appetit und Gewicht, aber mit erheblichen Nebenwirkungen bezüglich der Lebensqualität [58,59].

#### **Dronabinol (Delta-9-Tetrahydrocannabinol)**

Einige Untersuchungen lassen vermuten, dass Cannabinnoide einen stimulierenden Effekt auf den Appetit besitzen. In einer großen Studie wurde Dronabinol gegen Megestrolacetat (MA) randomisiert, wobei MA sich gegenüber Dronabinol als überlegen erwies und auch die Kombination beider Substanzen keine besseren Ergebnisse erbracht [60]. Aufgrund zentralnervöser Nebenwirkungen sollte Dronabinol nicht bei älteren Patienten eingesetzt werden [61]. Bei jüngeren Patienten mit begleitenden Übelkeitssymptomen erwies sich Dronabinol als begrenzt erfolgreich [62].

## Metoclopramid

Gehen Tumorkachexie und Übelkeit parallel, so besteht eine Indikation zum Einsatz von Antiemetika. Metoclopramid führt als Dopamin-2-Antagonist zu einer Verbesserung der Magen- und Darmperistaltik und zur Appetitstimulation. Eine Gewichtszunahme wurde bei Tumorpatienten bislang allerdings nicht beobachtet [63].

## Wachstumshormone

Wachstumshormone führen bei AIDS und malignen Tumoren über eine Vermehrung der Muskelmasse zu einer Gewichtszunahme. Für den Einsatz in der Klinik ist jedoch die Kostenfrage zu bedenken, darüber hinaus, dass die Applikation subkutan erfolgen muss [64].

## Zusammenfassung und Ausblick

Bereits Tumoren, die weit weniger als 1% des Körpergewichtes ausmachen, können das Syndrom der Kachexie und Anorexie hervorrufen. Mehr als die Hälfte aller Patienten mit Tumorerkrankungen entwickeln im fortgeschrittenen Stadium dieses Syndrom, welches Lebensqualität und Prognose beeinträchtigt. Nach bisherigem Wissenstand liegt ein chronischer Entzündungsprozess zugrunde, der vom Tumor initiiert und vom Immunsystem unterhalten wird. Dieser Pathomechanismus macht deutlich, warum die Therapieversuche mit Hormonen, Kortikosteroiden, Antirheumatika und anderen Substanzen bislang ohne wesentlichen Erfolg geblieben sind bzw. nur kurzzeitige Effekte durch Appetitsteigerung auslösen konnten. Im Mittelpunkt des Geschehens steht nach den bisherigen Daten der Tumornekrosefaktor(TNF)- $\alpha$ , im Verbund mit anderen Zytokinen wie Interleukin(IL)-6. Zunehmende Beachtung findet auch die Rolle des zentralen Nervensystems, insbesondere des Hypothalamus, der den Prozess unter Rückkopplung mit der Peripherie über das Peptidhormon Leptin steuert.

Zahlreiche gegen TNF- $\alpha$  gerichtete Antikörper sind in der Vergangenheit entwickelt worden, die teilweise Eingang in die Klinik gefunden haben [65]. Autoimmunerkrankungen des Intestinaltraktes wie der Morbus Crohn oder auch die Rheumatoidarthritis werden derzeit erfolgreich mit derartigen Antikörpern (Infliximab, Etanercept) behandelt [66,67]. Diese Antikörper sind cA2 IgG1 murine-human chimeric monoclonale Antikörper, welche freie und membrangebundene Vorstufen von TNF- $\alpha$  binden können. Über den Einsatz von Antagonisten inflammatorischer Zytokine in der Behandlung der Tumorkachexie liegen bislang keine klinischen Studien vor. Der multifaktorielle Prozess erschwert jeden derartigen Therapieansatz. Die Beteiligung von TNF- $\alpha$  an Autoimmunprozessen lässt die Wichtigkeit genetischer Untersuchungen erkennen. Möglicherweise sind Fortschritte in der Behandlung der Tumorkachexie und Anorexie von künftigen Entwicklungen auf dem Gebiet der Gentechnologie zu erwarten.

## Literatur

- 1 Kotler DP. Cachexia. *Ann Intern Med* 2000; 133: 622–634
- 2 Kotler DP, Tierney AR, Wang J et al. The magnitude of body-cell-mass depletion and the timing of death from wasting in AIDS. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 444–447
- 3 DiFrancia M, Barbier D, Mege IL et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Resp Crit Care Med* 1994; 150: 1453–1455
- 4 Anker SD, Ponikowski P, Varnay S et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997; 349: 1050–1053
- 5 Tisdale MJ. Biology of cachexia. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1763–1772
- 6 Warren S. The immediate causes of death in cancer. *Am J Med* 1932; 18: 610–615
- 7 Body JJ. Metabolic sequelae of cancers (excluding bone marrow transplantation). *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999; 2: 339–344
- 8 Dewys WD, Begg C, Lavin PT et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med* 1980; 69: 491–497
- 9 Vansteenkiste JF, Simons JP, Wouters EF et al. Hormonal treatment in advanced non-small cell lung cancer: fact or fiction? *Eur Respir J* 1996; 9: 1707–1712
- 10 Body JJ, Lossignol D, Ronson A. The concept of rehabilitation of cancer patients. *Curr Opin Oncol* 1997; 9: 332–340
- 11 Inui A. Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome: Are neuropeptides the key? *Cancer Research* 1999; 59: 4493–4501
- 12 Lichtman AH, Krenger W, Ferrara JLM. Zytokine Networks. In: Ferrara JLM, Deeg HJ, Burakoff ST (eds). *Graft-vs-Host Disease* Dekker, 1997
- 13 Moldawer LL, Copeland EM. Proinflammatory Zytokines, nutritional support, and the cachexia syndrome. *Cancer* 1997; 79: 1828–1839
- 14 Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 340; 1999: 448–454
- 15 Jaskowiak NT, Richard Jr A. The pathophysiology of cancer cachexia. In: Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N (eds.): *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Oxford University Press, 1998: 534–548
- 16 Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculation of erysipelas: With a report of ten original cases. *Am J Med Sci* 1893; 105: 487–511
- 17 Sherman ML, Spriggs DR, Arthur KA et al. Recombinant human tumor necrosis factor administered as a five day continuous infusion in cancer patients: Phase I Toxicity and Effects on Lipid Metabolism. *J Clin Oncol* 1988; 6: 344–350
- 18 Clark JT, Kaira PS, Crowley WR et al. Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behaviors in rats. *Endocrinology* 1984; 115: 427–429
- 19 Ghilardi N, Ziegler S, Wiestner A et al. Defective STAT signaling by the leptin receptor in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 6231–6235
- 20 Scott HR, McMillan DC, Crilly A et al. The relationship between weight loss and interleukin 6 in non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 1996; 73: 1560–1562
- 21 Mori K, Fujimoto-Ouchi K, Ishikawa T et al. Murine interleukin-12 prevents the development of cancer cachexia in a murine model. *Int J Cancer* 1996; 67: 849–855
- 22 Matthys P, Dukmans R, Proost P et al. Severe cachexia in mice inoculated with interferon- $\gamma$  producing tumor cells. *Int J Cancer* 1991; 49: 77–82
- 23 Tatemoto K, Carlquist M, Mutt V. Neuropeptide Y: a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptide. *Nature* 1982; 296: 659–660
- 24 Hopkins SJ, Rothwell NJ. Zytokines and the nervous system: expression and recognition. *Trends neurosci* 1995; 18: 83–88
- 25 Kaira SP. Appetite and body weight regulation: is it all in the brain? *Neuron* 1997; 19: 227–230
- 26 Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763–777
- 27 Oster MH, Enders SR, Samules S. Megestrol acetate in patients with AIDS and cachexia. *Ann intern Med* 1994; 12: 400–408
- 28 Heckmayr M, Gatzemeier U. Treatment of cancer weight loss in patients with advanced lung cancer. *Oncology* 1992; 49: 32–34
- 29 Pollow K, Grill HJ, Manz B et al. Hochdosierte Megestrolacetat-Therapie beim metastasierenden Mammakarzinom: Wirkungsmechanis-

- mus. In: Seeber S, Jonat W, Pollow K, Kreienberg R (eds.). Megestrolacetat. Aktuelle Onkologie 1987; 44: 1–20
- <sup>30</sup> Mc Carthy HD, Rowder RE, Dryden S et al. Megastrol acetate stimulates food and water intake in the rat: effects on regional hypothalamic neuropeptide Y concentrations. Eur J Pharmacol 1994; 265: 99–102
- <sup>31</sup> Nelson KA, Walsh D, Sheehan I. The cancer anorexia-cachexia syndrome. J Clin Oncol 1994; 12: 213–225
- <sup>32</sup> Aisner J, Tchekmedyan NS, Trait N et al. Steigerung des Appetits bei kachektischen Karzinompatienten durch Megestrolacetat. In: Seeber S, Jonat W, Pollow K, Kreienberg R (eds.). Megestrolacetat. Aktuelle Onkologie 1987; 44: 78–92
- <sup>33</sup> Lissoni P, Barni S, Tancini G. Role of the pineal gland in the control of macrophage functions and its possible implication in cancer: a study of interactions between tumor necrosis factor-alpha and the pineal gland hormone melatonin. J Biol Regul Homeost Agents 1994; 8: 126–129
- <sup>34</sup> Lissoni P, Paolorossi F, Tancini G. Is there a role for melatonin in the treatment of neoplastic cachexia? Eur J Cancer 1996; 32A: 1340–1343
- <sup>35</sup> Lissoni P, Brivio F, Ardizzone A et al. Subcutaneous therapy with low-dose interleukin-2 plus the neurohormone melatonin in metastatic gastric cancer patients with low performance status. Tumori 1993; 79: 401–404
- <sup>36</sup> Lissoni P. Is there a role for melatonin in supportive care? Supportive care Cancer 2002; 10: 110–116
- <sup>37</sup> Dally A. Thalidomide: was the tragedy preventable? Lancet 1998; 351: 1197–1199
- <sup>38</sup> Hwu WJ, Krown SE, Panageas KS et al. Temozolomide plus thalidomide in patients with advanced melanoma: results of a dose-finding trial. J Clin Oncol 2002; 20: 2610–2615
- <sup>39</sup> Alexanian R, Weber D, Giralt S et al. Consolidation therapy of multiple myeloma with thalidomide-dexamethasone after intensive chemotherapy. Ann Oncol. 2002; 13: 1116–1119
- <sup>40</sup> Reyes-Teran G, Sierra-Madero JG, Martinez del Cerro V. Effects of thalidomide on HIV-associated wasting syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. AIDS 1996; 10: 1501–1507
- <sup>41</sup> Gagnon B, Bruera E. A review of the drug treatment of cachexia associated with cancer. Drugs 1998; 55: 675–685
- <sup>42</sup> Haslett P, Tramontant J, Burroughs M. Adverse reactions to thalidomide in patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1997; 24: 1223–1227
- <sup>43</sup> Moertel C, Shutt AJ, Reitemeier RJ et al. Corticoid therapy of preterminal gastrointestinal cancer. Cancer 1974; 33: 1607–1609
- <sup>44</sup> Bruera E. Pharmacological treatment of cachexia: any progress? Support Care cancer 1998; 6: 109–113
- <sup>45</sup> Bruera E, Roca E, Cedaro L et al. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomized double-blind study. Cancer Treat Rep 1985; 69: 751–754
- <sup>46</sup> Chlebowski RT, Herrold J, Ali I et al. Influence of nandrolone decanoate on weight loss in advanced non-small cell lung cancer. Cancer 1986; 58: 183–186
- <sup>47</sup> Agteresch HJ, Dagnelie PC, van der Gaast A et al. Randomized clinical trial of adenosine 5'triphosphate in patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 321–328
- <sup>48</sup> Agteresch HJ, Rietveld T, Kerkhofs LGM et al. Beneficial effects of adenosine triphosphate on nutritional status in advanced lung cancer patients: a randomized clinical trial. J Clin Oncol 2002; 20: 371–378
- <sup>49</sup> Gogos CA, Ginopoulos P, Salsa B et al. Dietary omega-3-polyunsaturated fatty acids plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely ill patients with generalised malignancy. Cancer 1998; 82: 395–402
- <sup>50</sup> Rehfeldt CR, Weikard R, Reichel K. The effect of the beta-adrenergic agonist clenbuterol on the growth of skeletal muscles of rats. Arch Tierernahr 1994; 45: 333–344
- <sup>51</sup> Maltin CA, Delday MI, Watson JS et al. Clenbuterol, a beta-adrenoceptor agonist, increases relative muscle strength in orthopedic patients. Clin Sci 1993; 84: 651–654
- <sup>52</sup> Fazely F, Dezube BL, Allen-Ryan J. Pentoxifylline decreases the replication of the human immunodeficiency virus type 1 in human peripheral blood mononuclear cells and in cultered T cells. Blood 1991; 77: 1653–1656
- <sup>53</sup> Dezube BJ, Fridovich-Keil JL, Bouvard I et al. Pentoxifylline and well-being in patients with cancer. Lancet 1990; 335: 662
- <sup>54</sup> Dezube JB, Sherman ML, Fridovich-Keil JL. Down-regulation of tumor necrosis factor expression by pentoxifylline in cancer patients. Cancer Immunol Immunother 1993; 36: 57–60
- <sup>55</sup> Goldberg RM, Loprinzi CL, Mailliard JA et al. Pentoxifylline for treatment of cancer anorexia and cachexia? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Oncol 1995; 13: 2856–2859
- <sup>56</sup> Nobel RE. Effect of cyproheptadine on appetite and weight gain in adults. JAMA 1996; 209: 2054–2055
- <sup>57</sup> Kardinal CG, Loprinzi CL, Schaid DJ et al. A controlled trial of cyproheptadine in cancer patients with anorexia. Cancer 1990; 65: 2657–2662
- <sup>58</sup> Loprinzi CL, Goldberg RM, Su JQ et al. Placebo-controlled trial of hydralazine sulfate in patients with newly diagnosed non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1994; 12: 1126–1129
- <sup>59</sup> Mailliard JA, McCormack GW, Gerster JB, Schray MF, Fleishman SB, Herdorn II JE, Coughlin K, Kornblith AB, Scalzo A, Morris JC, Mortimer J, Green MR. Cisplatin, vinblastine, and hydralazine sulfate in advanced non-small-cell lung cancer: A randomized, placebo-controlled, double-blind phase III study of the cancer and leukemia group B. J Clin Oncol 1994; 12: 1113–1120
- <sup>60</sup> Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: A north central cancer treatment group study. J Clin Oncol 2002; 20: K567–573
- <sup>61</sup> Fainsinger RL, Tapper M, Bruera E. A perspective on the management of delirium in the terminally ill. J Palliat Care 1993; 9: 4–8
- <sup>62</sup> Beal JE, Olson R, Laubenstein block. Dronabinol as treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. J Pain Symptom Manag 1995; 10: 89–97
- <sup>63</sup> Nelson KA, Walsh TD. Metoclopramide in anorexia caused by cancer-associated dyspepsia syndrome (CADS). J Palliat Care 1993; 9: 14–18
- <sup>64</sup> Bartlett DL, Pharm DSC, Torosion M. Growth hormone, insulin, and somatostatin therapy of cancer cachexia. Cancer 1994; 73: 1499–1504
- <sup>65</sup> Fraker D, Richard Alexander H, Pass HI. Biologic therapy with TNF: systemic administration and isolation-perfusion. In: De Vita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds.). Biologic Therapy of Cancer. Lippincott, Philadelphia, 1995: 329–345
- <sup>66</sup> Present DH, Rutgeerts P, Targan S et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. N Engl J Med 1999; 340: 1398–1405
- <sup>67</sup> Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. N Engl J Med 2002; 346: 1349–1356