

Ein ungedeckter klinischer Bedarf in der onkologischen Praxis

Wesentliche Erkenntnisse

- Es stehen mehrere benutzerfreundliche digitale Tools zur Verfügung, die eine schnelle Diagnose bei Patienten mit Krebs und Kachexie erleichtern können (z. B. das Malnutrition Screening Tool, das Nutritional Risk Screening 2002 und das Malnutrition Universal Screening Tool).
- Die interdisziplinäre Behandlung sollte individuell angepasst werden und je nach Bedarf Ernährungsberatung, Appetitanregung, angepasste Bewegung und Symptomkontrolle umfassen.
- In der EU und den USA sind bislang keine biologischen oder pharmakologischen Wirkstoffe zur Behandlung von Kachexie zugelassen; Phase-II/III-Studien mit Olanzapin, S-Pindolol und verschiedenen Wirkstoffen, die auf entzündliche Zytokine (z. B. GDF-15) abzielen, laufen bereits oder sind geplant.

Überblick

Kachexie ist ein multifaktorielles Syndrom, das bei Patientinnen und Patienten mit Krebs im fortgeschrittenen Stadium häufig auftritt. Die Inzidenz liegt bei etwa 30 % bis 80 %. Sie tritt besonders häufig bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Krebs des oberen Magen-Darm-Trakts oder der Lunge auf. Eine vorliegende Kachexie geht mit einer Verschlechterung der Lebensqualität und des Ansprechens auf Krebsbehandlungen, einer erhöhten Komplikationsrate sowie insgesamt einer deutlich erhöhten Sterblichkeitsrate einher. Daher stellen wirksame Ansätze zur Prävention und/oder Erkennung sowie zur umgehenden Behandlung der Kachexie ein wichtiges klinisches Ziel dar, das sorgfältig in die routinemäßige Versorgung von Krebspatienten und -patientinnen integriert werden sollte.

Tumorkachexie lässt sich am besten als Synonym für eine krebsbedingte Multi-Organfunktionsstörung verstehen, die mit einer entzündungsbedingten Mangelernährung verbunden ist. Sie tritt als Nebenwirkung einer chronisch unzureichenden Aktivierung der Immunantwort auf das Vorhandensein bösartiger Tumorzellen auf. Wenn das Immunsystem nicht in der Lage ist, die abnormen bösartigen Zellen zu beseitigen, schreitet der Krebs fort, obwohl Lymphozyten, Makrophagen und andere Immunzellen in das Gewebe eindringen und das Gewebe von freigesetzten proinflammatorischen Mediatoren durchströmt wird. Das daraus resultierende Stroma, ein Gemisch aus bösartigen Zellen und Immunzellen setzt Entzündungsmediatoren wie Zytokine in den Blutkreislauf der Patientinnen und Patienten frei. Eine anhaltende systemische Entzündung, die mit erhöhten Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine einhergeht, löst neuroimmunologische Signale aus, die zu Stoffwechselveränderungen und Funktionsstörungen in zahlreichen Geweben und Organen führen.

Im Zentralnervensystem lösen diese Signale Zustände wie Appetitlosigkeit und Müdigkeit aus und verschieben in der Peripherie das Stoffwechselgleichgewicht vom Anabolismus hin zum systemischen Katabolismus. Dies führt zu einem beschleunigten Verlust an Muskelmasse, einer verminderten körperlichen Leistungsfähigkeit sowie Funktionsstörungen in mehreren Organen. Von Bedeutung ist, dass auch patientenspezifische Merkmale wie gastrointestinale, psychologische, soziale und emotionale Faktoren zur Entstehung einer Tumorkachexie beitragen können.

Anzeichen, Symptome und Diagnose der Tumorkachexie

Zu den typischen Anzeichen einer Kachexie zählen Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Verlust von

Muskelmasse und -kraft sowie eine erhöhte Temperatur und Herzfrequenz. Zu den am häufigsten beobachteten Symptomen zählen Müdigkeit, Schwäche, Lethargie, Appetitlosigkeit und ein frühes Sättigungsgefühl. Dennoch wird die Kachexie bei vielen Krebspatientinnen und -patienten nach wie vor zu selten diagnostiziert, übersehen oder falsch diagnostiziert. Aktuelle Daten auf der Grundlage elektronischer Patientenakten aus europäischen Krankenhäusern haben gezeigt, dass zwar bei 29 % der Patientinnen und Patienten mit Magen-Darm- oder Lungenkrebs eine Kachexie vorlag, eine entsprechende Diagnose jedoch bei weniger als 4 % dieser Patienten dokumentiert war. Dabei ist anzumerken, dass die Hälfte dieser Diagnosen offenbar falsch klassifiziert war. Dies unterstreicht einmal mehr die Notwendigkeit, Kachexie korrekt zu erkennen und zu diagnostizieren. Die von medizinischem Fachpersonal üblicherweise angewandten Maßnahmen sind nach wie vor völlig unzureichend und erfordern größere Anstrengungen und möglicherweise auch Schulungen.

Um das [Bewusstsein für die Problematik zu schärfen](#), müssen alle Krebspatientinnen und -patienten routinemäßig auf das Risiko einer Mangelernährung untersucht und diese Untersuchungen regelmäßig wiederholt werden. Dies ist insbesondere dann erforderlich, wenn die Krebserkrankung fortschreitet oder sich der Gesundheitszustand der Erkrankten verschlechtert. Es stehen mehrere benutzerfreundliche Tools zur Verfügung, die dabei helfen können, Patientinnen und Patienten mit Kachexie schnell zu diagnostizieren und zu identifizieren. Zu diesen Tools gehören beispielsweise Fragebögen wie das Malnutrition Screening Tool (MST), das Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002) und das Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), die sich am einfachsten in digitaler Form nutzen lassen. Bemerkenswert ist, dass diese Fragebögen auch von Personen angewendet werden können, die keine Ernährungsexperten sind, und sogar von den Patientinnen und Patienten selbst. Bei auffälligen Ergebnissen dieser Fragebögen sollte umgehend eine ausführliche Beurteilung der Ernährungssituation (Ernährungs-Assessment) erfolgen, die am besten von einem erfahrenen Ernährungsberater durchgeführt wird.

Die Bedeutung des Ernährungs-Assessments und die Sicherung einer Sarkopenie

Im Rahmen des [Ernährungs-Assessments](#) sollte nach „ernährungs-relevanten“ Symptomen gesucht werden, die die Nahrungsaufnahme beeinträchtigen; die Nahrungsaufnahme sollte quantifiziert, Körpergewicht, Muskelmasse und Muskelkraft sollten erfasst und der Leistungsindex sowie der Funktionsstatus der Patienten ermittelt werden. Zusätzlich sollten laborchemische Inflamationsmarker bestimmt werden. Es ist ratsam, auch auf symptomatische psychische und soziale Belastungen hin zu untersuchen.

Das Ernährungs-Assessment sollte eine Überprüfung der diagnostischen Kriterien für schwerwiegende Ernährungsprobleme umfassen. Dazu gehört die Feststellung von Adipositas anhand eines BMI von $>30 \text{ kg/m}^2$. Insbesondere sollte auf das Vorliegen einer Mangelernährung geachtet werden, die gemäß den Kriterien der Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) als unfreiwilliger Gewichtsverlust von $>5 \%$ des Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten, niedriger BMI ($<20 \text{ kg/m}^2$ bei Personen unter 70 Jahren, $<22 \text{ kg/m}^2$ bei Personen über 70 Jahren) oder Sarkopenie (sehr geringe Muskelkraft und Muskelmasse) definiert wird.

Bei der Beurteilung sollte berücksichtigt werden, dass es zwei verschiedene Typen der Mangelernährung gibt. Die erste Form ist eine Mangelernährung ohne Entzündungszeichenentsprechend einer hungerbedingten Mangelernährung, die entweder auf eine unzureichende Nahrungsaufnahme oder auf eine Malabsorption zurückzuführen ist. Die zweite Form ist eine Mangelernährung bei anhaltender systemischer Entzündungsreaktion, die auch als krankheitsbedingte Mangelernährung bezeichnet wird. Kachexie entsteht als Folge einer krebsbedingten systemischen Entzündung. Derzeit wird Kachexie unter dem ICD-10-Code R64 erfasst.

Sarkopenie tritt häufig bei Mangelernährung auf. Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass eine Sarkopenie auch eigenständig auftreten kann (z. B. bei älteren Menschen) oder bei Patienten mit Adipositas. Die [Diagnose](#) einer Sarkopenie stützt sich auf eine verminderte Muskelkraft und -masse (gestaffelt nach Alter und Geschlecht der Patienten). Für den Schweregrad der Sarkopenie wird die ggf. verminderte körperliche Leistungsfähigkeit berücksichtigt. Zur Bestimmung der

Muskelmasse können u.a. anthropometrische Messungen sowie CT- oder MRT-Untersuchungen eingesetzt werden. Da verschiedene, ggf. miteinander interagierende Mechanismen zu Gewichtsverlust und Sarkopenie führen können, ist es für die Behandlung entscheidend, die im Einzelfall relevanten Faktoren zu kennen. Das Verständnis der unterschiedlichen Faktoren, die zur Tumorkachexie beitragen, wird die frühzeitige Erkennung und die Genauigkeit der Diagnose erheblich verbessern. Dies wiederum ermöglicht eine optimale Behandlung der betroffenen Patientinnen und Patienten.

Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Tumorkachexie

Nach der Diagnose einer Kachexie sollte eine multimodale Behandlung eingeleitet werden. Da es sich bei der Tumorkachexie um ein multifaktorielles Syndrom handelt, erfordert ihre Behandlung meist die Einbindung eines multidisziplinären Expertenteams. Nur so lassen sich ganzheitliche Gesundheit und Wohlbefinden erreichen. Die Behandlung sollte individuell angepasst werden und je nach Bedarf Ernährungsberatung, Appetitanregung, Bewegungstherapie sowie Symptomkontrolle umfassen. Den Patientinnen und Patienten sollte empfohlen werden, ausreichend Kalorien zu sich zu nehmen. Der Kalorienbedarf entspricht dem 1,2- bis 1,3-fachen des geschätzten Ruheenergieverbrauchs oder etwa 20 bis 30 kcal/kg/Tag. Sollte dies nicht gut vertragen werden, kann die Einnahme oraler Nahrungsergänzungsmittel angeboten werden.

Eine enterale Sondenernährung und/oder parenterale Ernährung können im Einzelfall in Betracht gezogen werden, sollten jedoch nicht routinemäßig angewendet werden. Zur Regulierung von Entzündungsprozessen und zur Förderung des Anabolismus sollte eine proteinreiche Ernährung ($\geq 1,2$ – $1,5$ g/kg/Tag) empfohlen werden, gegebenenfalls in Kombination mit einer Omega-3-Fettsäure-Supplementierung. Zur Erhaltung der Muskelmasse und der funktionellen Selbstständigkeit sollte eine professionell betreute und individuell abgestimmte Bewegungstherapie empfohlen werden, die Krafttraining mit Ausdauertraining kombiniert.

Bislang ist weder in den Vereinigten Staaten noch in Europa ein [biologisches oder pharmakologisches Präparat](#) für die Behandlung von Patienten mit Tumorkachexie zugelassen. Allerdings ist zu beachten, dass Anamorelin, ein oral verabreichter selektiver Agonist des Ghrelinrezeptors, in Japan für Patienten mit Tumorkachexie zugelassen ist, während es in anderen Teilen der Welt noch hinsichtlich seiner Wirksamkeit bei Tumorkachexie untersucht wird. In einer multizentrischen, randomisierten Phase-II-Studie wird Anamorelin im Vergleich zu Placebo zur Vorbeugung von krebserkrankter Anorexie und Gewichtsverlust bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Bauchspeicheldrüsenkrebs untersucht, die eine Erstlinien-Krebsbehandlung erhalten (NCT04844970).

Auch die Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener anderer Wirkstoffe sind untersucht worden, und derzeit werden zahlreiche neue Behandlungsmethoden für Patienten mit Tumorkachexie erforscht. Die Anwendung von Kortikosteroiden (z.B. Dexamethason) oder Gestagenen (Megestrolacetat) hat bei Patientinnen und Patienten mit Krebs und Kachexie zu einer Verbesserung des Appetits, einer erhöhten Nahrungsaufnahme und einer Gewichtszunahme geführt. Die langfristige Anwendung von Kortikosteroiden führt jedoch zu einem Wirkungsverlust, und sowohl Dexamethason als auch Megestrolacetat sind mit unerwünschten Nebenwirkungen wie Thromboembolien oder Osteoporose verbunden.

In klinischen Studien wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Antipsychotika bei Patientinnen und Patienten mit Krebs und Kachexie untersucht. So zeigte beispielsweise das atypische Antipsychotikum Olanzapin bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Krebs und Kachexie eine Verbesserung des Appetits, des Körpergewichts und der Lebensqualität. Im Rahmen einer laufenden placebokontrollierten, randomisierten Phase-III-Studie werden zwei Dosierungen von Olanzapin (2,5 mg/Tag oder 5 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem krebserkrankten Anorexie-Kachexie-Syndrom (NCT06517199) untersucht.

S-Pindolol, ein β -Rezeptor-Agonist/Antagonist, wurde in der multizentrischen, doppelblinden, randomisierten Phase-II-Studie ACT-ONE untersucht. In dieser Studie wurden Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom (CRC) oder nicht-kleinzelligem

Lungenkarzinom und Kachexie mit einer Lebenserwartung von mehr als drei Monaten randomisiert einer Behandlung mit hochdosiertem S-Pindolol (10 mg zweimal täglich), niedrigdosiertem S-Pindolol (2,5 mg zweimal täglich) oder Placebo zugewiesen. Im Vergleich zu Placebo führte die Behandlung mit hochdosiertem S-Pindolol zu einer signifikanten Umkehrung des Gewichtsverlusts, einer Verbesserung der fettfreien Körpermasse und einer Steigerung der Handgriffkraft. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse wird die geplante Phase-II/III-Studie IMPACT den Nutzen von S-Pindolol bei Patienten mit Darmkrebs und Kachexie untersuchen.

Darüber hinaus werden derzeit mehrere auf Zytokine abzielende Wirkstoffe in klinischen Studien bei Patientinnen und Patienten mit Krebs und Kachexie getestet. Interleukin (IL)-6 ist ein proinflammatorisches Zytokin und gilt als wichtiger Mediator bei der Entstehung von Kachexie bei Patientinnen und Patienten mit Krebs im fortgeschrittenen Stadium. Daher bietet die gezielte Beeinflussung des IL-6/JAK/STAT3-Signalwegs mit Ruxolitinib eine weitere interessante therapeutische Strategie, die zurzeit in einer Phase-I-Studie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Kachexie und Lungenkrebs im Stadium IV (NCT04906746) untersucht wird. Bermekimab ist ein monoklonaler Antikörper, der auf IL-1a abzielt, ein weiteres proinflammatorisches Zytokin, das an der Entstehung einer Kachexie bei Krebspatienten beteiligt ist. Es wurde in einer placebokontrollierten, randomisierten Phase-III-Studie bei Patientinnen und Patienten mit refraktärem, fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom und Kachexie (NCT02138422) untersucht. Die Behandlung mit Bermekimab führte im Vergleich zu den Patienten, die ein Placebo erhielten, zu einer signifikanten Verbesserung der fettfreien Körpermasse und der Anorexie.

Der Wachstumsdifferenzierungsfaktor 15 (GDF-15) ist ein weiteres entzündungsförderndes Zytokin, das mit Gewichtsverlust und einer verminderten fettfreien Körpermasse in Verbindung gebracht wird. Die Aktivierung des GDF-15-Signalwegs wird mit der Entstehung der Tumorkachexie in Verbindung gebracht. Ponsegromab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der spezifisch auf GDF-15 abzielt. In einer randomisierten Phase-II-Studie bei Patientinnen und Patienten mit Kachexie, erhöhten GDF-15-Spiegeln sowie Lungenkrebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs oder Darmkrebs führte die Behandlung mit Ponsegromab im Vergleich zu denjenigen, die ein Placebo erhielten, zu einer signifikanten Gewichtszunahme, einer Verringerung der Kachexiesymptome und einer Verbesserung des allgemeinen körperlichen Aktivitätsniveaus. Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse untersucht die derzeit laufende randomisierte Phase-III-Studie RIVER-mPDAC den Wirkstoff Ponsegromab im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Kachexie und metastasiertem duktalem Adenokarzinom des Pankreas nach Abschluss einer Erstlinien-Chemotherapie (NCT06989437). Tatsächlich laufen derzeit mehrere Studien, in denen verschiedene Wirkstoffe untersucht werden, die auf den GDF-15-Signalweg bei Patientinnen und Patienten mit Tumorkachexie abzielen. Zu diesen Wirkstoffen gehören Rilogrotug, Visugromab, NGM-120 und JMT-203 (NCT05865535, NCT07112196, NCT07033026, NCT06868849).

Schlussfolgerungen und Ausblick

Die Behandlung der Kachexie bei Patientinnen und Patienten mit Krebs im fortgeschrittenen Stadium ist nach wie vor eine Herausforderung mit hohem ungedecktem klinischem Bedarf. Die frühzeitige Diagnose und Behandlung der Tumorkachexie ist entscheidend für optimale Behandlungsergebnisse sowie für die Verbesserung der Gesamtüberlebensrate und der Lebensqualität unserer Patientinnen und Patienten. Mit zunehmendem Verständnis und weitergehender Forschung werden wir zunehmend besser in der Lage sein, die Anzeichen und Symptome einer Kachexie frühzeitig zu erkennen und umgehend eine Behandlung einzuleiten, die auf einem multidimensionalen und individuellen Behandlungsansatz basiert. Angesichts mehrerer vielversprechender Wirkstoffe, die aktuell in klinischer Prüfung stehen, könnten die Behandlung und möglicherweise auch die Prävention der Tumorkachexie bald in greifbare Nähe rücken.