

## **Kurzfassung des Vortrages von Dr. Gudrun Zürcher, Freiburg**

### **Ernährungsintervention - Onkologie**

Mangelernährung ist bei Tumorpatienten häufig. Die Angaben zur Häufigkeit liegen zwischen 30 und 90% je nach Typ, Lokalisation, Art und Stadium des Tumors, Tumorausbreitung und Antitumorthherapie, aber auch individueller Empfänglichkeiten. Mangelernährung ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko der Antitumorthherapie, längerem Krankenhausaufenthalt, verminderter Lebensqualität und direkt und indirekt für die hohe Mortalität von Tumorpatienten verantwortlich. Die Ursache der Mangelernährung ist multifaktoriell. Es spielen eine unzureichende Nahrungsaufnahme, Veränderungen von Geschmacks- und Geruchssinn, verschwenderische Stoffwechselstörungen, spezifische humorale und entzündliche Reaktionen, die Konkurrenz von Wirt und Tumor um die Nährstoffe sowie Nebeneffekte der Tumorthherapie bei bereits mangelernährten Patienten eine Rolle. Anhand eines einfachen, standardisierten Programms zur Einschätzung des Ernährungszustandes kann entschieden werden, welche Tumorpatienten von einer Ernährungsberatung profitieren oder ob eine eingehendere Bewertung der Ernährungssituation und die Einleitung einer Ernährungsbetreuung erforderlich ist. Die frühzeitige Beratung durch eine Ernährungsfachkraft ist notwendig, um Empfehlungen mit dem Ziel der Aufrechterhaltung einer oralen Ernährung zu geben und Hinweise zu den verschiedenen kommerziell verfügbaren oralen Supplementen machen zu können, außerdem zur Beobachtung der Entwicklung des Ernährungszustandes des Patienten im Hinblick auf das rechtzeitige Erkennen der Notwendigkeit einer enteralen oder parenteralen Ernährung.

Obwohl es keinen endgültigen Konsens über den optimalen Energie- und Eiweißbedarf von Tumorpatienten gibt, wird zum Erhalt der Lean Body Mass eine tägliche Aufnahme von 25 - 35 kcal / kg/ Tag und 0,2 bis 0,35 g Nitrogen/kg/ Tag, entsprechend 1,25 bis 2,0 g Eiweiß/kg/Tag, zur enteralen und auch parenteralen Zufuhr empfohlen. Der Energieverbrauch onkologischer Patienten ist sehr unterschiedlich. Angaben zum Ruheenergiebedarf liegen zwischen weniger als 60% und über 150% des vorhergesagten Bedarfes. Longitudinalstudien in einem Modell mit kachektischen Ratten deuten daraufhin, daß die Tiere zunächst hypermetabol sind bevor sie durch eine Phase relativer Normometabolie präterminal in eine hypometabole Phase gelangen. Auch bei Tumorpatienten wurde trotz eines erhöhten Ruheumsatzes ein unveränderter Gesamtenergieverbrauch gefunden. Ursache ist eine adaptative Abnahme der

körperlichen Aktivität. In vielen Studien sind die Steigerungen des Energieverbrauches gering und liegen lediglich zwischen 10-15 %. Eine ausgewogene Verteilung von Glukose und Fett (0,5-1,0 g/kg/Tag) oder wenig mehr Glukose als Fett wird allgemein empfohlen sowie eine ausreichende Versorgung mit Elektrolyten, Spurenelementen und Vitaminen. Die verfügbaren Daten stützen die Meinung für einen spezifischen Vorteil von BCAA in der Ernährung von Tumorpatienten nicht, auch nicht von MCT gegenüber LCT. Kontrovers diskutiert wird derzeit die Zufuhr von Mineralstoffen und Vitaminen mit antioxidativer Wirkung, vor allem Vit C und Vit E, während Chemo- und Radiotherapie. Hintergrund für die Warnungen vor einer unkontrollierten Zufuhr, (nicht jedoch im Rahmen einer vitaminreichen Ernährung), ist der Umstand, daß viele Chemotherapeutika (Alkylantien, Anthracycline, Mitomycin, Bleomycin, Etoposid) Tumorzellen durch Radikalenbildung zerstören, Tumorzellen die zugeführten Antioxidantien jedoch als Schutz gegen die Radikale benutzen könnten. Untersuchungen zeigen, daß Tumorzellen in vitro Vitamin C schnell aufnehmen, und Tumorzellen in vivo im Vergleich zum umgebendem normalen Gewebe hohe Vitamin-C-Konzentrationen aufweisen.

Enterale und parenterale Ernährung sind beides sichere und effektive Methoden zur Ernährung von Tumorpatienten. Beide Techniken sind gleichwertig zur Verbesserung von Ernährungsparametern und Immunstatus, doch ist die enterale Ernährung für Tumorpatienten mit einem (relativ) intakten Gastrointestinaltrakt immer vorzuziehen. In der Praxis ergänzen sich enterale und parenterale Ernährung, und die Entscheidung zur Wahl der einen oder anderen Ernährungsform ist abhängig von der Tumoralage, möglichen ungünstigen Effekten der Behandlung und auch von der Erfahrung und dem Training des Ernährungsteams. Das häufigste Ergebnis einer Ernährungsintervention ist eher die Prävention einer weiteren Verschlechterung des Ernährungszustandes als eine tatsächliche Verbesserung. Obwohl in vivo eine Bewertung des Tumorwachstums technisch schwierig ist, legen die allgemeinen Ergebnisse in der klinischen Praxis nahe, daß während parenteraler Ernährung keine Änderungen des Tumorzellvolumens auftreten. Viele prospektive randomisierte kontrollierte Studien haben die Rolle der parenteralen und weniger intensiv der enteralen Ernährung als adjuvante Tumorthherapie bewertet. Die Qualität dieser Studien ist unterschiedlich und schränkt dadurch die Qualität der Schlussfolgerungen ein. Danach ist der wahllose Einsatz einer herkömmlichen enteralen oder parenteralen Ernährung bei gut ernährten Patienten oder bei Patienten mit mäßiger Mangelernährung nicht indiziert, wenn zu erwarten ist, daß die orale Nahrungsaufnahme innerhalb einer Woche wieder aufgenommen werden kann. Ein eindeutiger Nutzen eines Ernährungssupports scheint auf eine spezifische kleine

Untergruppe von Patienten begrenzt zu sein.

Auch nicht mangelernährte Patienten unter Chemo- und Radiotherapie profitieren von einer enteralen oder parenteralen Ernährung klinisch nicht, es sei denn, es bestehen lange Perioden gastrointestinaler Toxizität, wie z.B. bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation, für die eine enterale oder parenterale Ernährung das Langzeitüberleben verbessern und das Risiko eines Tumorrezidivs vermindern kann. Allerdings gibt es seit 1990 zur parenteralen Ernährung während Chemotherapie nur wenige Studien. Die aus den bisherigen Studien in einer amerikanischen Konsensuskonferenz 1997 formulierten Schlussfolgerungen, nach denen ein routinemäßiger Gebrauch enteraler und parenteraler Ernährung während Chemotherapie kontraindiziert ist, gelten nicht für mangelernährte Patienten und nicht für Patienten, die unfähig sind während einer Chemotherapie ausreichend zu essen. Außerdem konnte gezeigt werden, daß eine vor Beginn einer Radiotherapie begonnene enterale Ernährung eine stärkere Gewichtsabnahme während der Therapie verhindern und nach erfolgter Radiotherapie eine Gewichtszunahme zum Ausgangsgewicht nur von den enteral ernährten Patienten erreicht wurde. Zudem war die Lebensqualität unter enteraler Ernährung signifikant besser. Schwer mangelernährte Patienten vor großen abdominal chirurgischen Eingriffen profitieren von einer 7 bis 10 Tage präoperativ durchgeführten parenteralen Ernährung, an die sich ein postoperativer Ernährungssupport, bevorzugt via enterale Ernährung und für mindestens 5 Tage anschließt. Die Ernährungstherapie in der Palliativsituation sollte auf einer sorgfältigen Abwägung möglicher Risiken und Nutzen enteraler und parenteraler Ernährung basieren, außerdem auf den Wünschen des Patienten und seiner Familie.

Keine sicheren Empfehlungen können derzeit zur klinischen Indikation appetitstimulierender Substanzen wie Corticosteroiden und Megesterolacetat gemacht werden. Sie scheinen nur in der Palliativtherapie und für kurze Zeit hilfreich zu sein. Neue medikamentöse Therapiestrategien zur Beeinflussung von Anorexie und Kachexie haben antimetabole (Betablocker, Ibuprofen, Clenbuterol), antiinflammatorische und anticytokine (Ibuprofen, Pentoxifyllin, Melatonin, Thalidomid), anabole (Testosteron, Wachstumshormon,) und zentrale (Cannabinoide) Wirkprinzipien. Studien, auch mit Kombination einzelner Medikamente, zeigen teilweise deutliche Einflüsse auf Stoffwechseleränderungen und inflammatorische Parameter von Tumorpatienten.

Die Forschung zur Ernährungstherapie onkologischer Patienten ist derzeit bei einem zunehmend besseren Verständnis der metabolischen Alterationen von Tumorpatienten auf die Definition von Ernährungsregimen gerichtet, die den Wirt effizient ohne eine Förderung

des Tumorwachstums unterstützen sowie außerdem auf die Bedeutung der "Ernährungspharmakologie", auf die Wirt-Tumor-Beziehung. Immunmodulierende Substanzen - Glutamin, Arginin, Omega - 3 - Fettsäuren, Nukleotide, Vitamine, Spurenelemente - beeinflussen in pharmakologischen Dosierungen die mukosale Barrierefunktion, die zelluläre Abwehrreaktion und die lokale und systemische Inflammation. Die meisten Studien hierzu liegen bisher bei chirurgischen Patienten vor. Zwei kürzlich erschienene Metaanalysen legen nahe, daß Immundiäten die Rate infektiöser Komplikationen und die Krankenhausaufenthaltsdauer nach Tumoroperationen im Gastrointestinaltrakt reduzieren. Besonders die Ergebnisse von Studien mit der Gabe von Omega - 3 - Fettsäuren in pharmakologischen Dosen stützen die Hoffnung, den Ernährungszustand und damit das Langzeitüberleben von Tumorpatienten positiv beeinflussen zu können.

Nachdem eine Reihe von Untersuchungen ergeben hat, daß sowohl bestimmte Medikamente als auch spezielle Nährstoffe in pharmakologischen Dosen den Stoffwechsel von Tumorpatienten positiv beeinflussen, könnte in Zukunft Ernährung in Form von Ernährungspharmakologie und / oder eine Kombination bestimmter Medikamente mit Ernährungstherapie geeignet sein, Körpermagermasse aufzubauen mit der Möglichkeit der Verbesserung funktioneller Fähigkeiten, Lebensqualität und Überleben.

#### **Literatur:**

1. ARGILÉS JN, A. BÉLEN, FJ. LÓPEZ - SORIANO: The metabolic basis of cancer cachexia. *Medicinal Research Reviews* 17,5 (1997) 477-498
2. BARBER MD, JA ROSS, AC VOSS, MJ TISDALE, KCH FEARON. The effect of an nutritional supplement enriched with fish oil on weight-loss in patients with pancreatic cancer. *B. J. Cancer* 81 (1)(1999) 80-86
3. BARBER MD, JA ROSS, T. PRESTON, A. SHENKIN, KCH FEARON. Fish-oil enriched nutritional supplement attenuates progression of the acute-phase response in weight-losing patients with advanced pancreatic cancer. *J. Nutrition* 129 (1999) 1120-1125
4. BARBER MD, DC McMILLAN, T. PRESTON, JA ROSS, KCH FEARON. Metabolic responses to feeding in weight-losing pancreatic cancer patients and its modulation by a fish-oil-enriched nutritional supplement. *Clinical Science* 98(2000) 389-399
5. BARBER MD, JA ROSS, KCH FEARON. Disordered metabolic response with cancer and its management. *World J. Surg.* 24 (2000) 681-689
6. BEALE JB, DJ BRYG, DJ BIHARI. Immunonutrition in the critically ill: A systematic review of clinical outcome. *Crit. care Med.* 27(12)(1999) 2799-2803
7. BISTRIAN B.R.: Dietary treatment in secondary wasting and cachexia. (Review) *J. Nutr.* 129 (1999) 290S - 294S
8. BOZETTI F., C. GAVAZZI, L. MARIANI, F. GRIPPA. Artificial nutrition in cancer patients: which route, what composition? *World J. Surg.* 23(6)(1999) 577-583
9. BÜRGER, B., G. OLLENSCHLÄGER: Ernährungsberatung des Tumorpatienten. *Akt. Ernähr. Med.* 17 (1992) 293-299
10. DACH: Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Auflage 2000. Umschau Braus GmbH Frankfurt/Main. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE) Frankfurt/Main
11. FÜRST P., KS KUHN. Fish-oil emulsions: what benefits can they bring? *Clinical Nutrition*

19(1)(2000) 7-14

12. GAGNON B., E. BRUERA. A review of the drug treatment of cachexia associated with cancer. *Drugs* 55(5)(1998) 675-688
13. GOGOS Ch.A., O. GINOPOULOS, B. SALSÁ et al.: Dietary omega-3 polyunsaturated-rated fatty acids plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely ill patients with generalized malignancy. *Cancer* 82 (1998) 395-402
14. HEYS, S.D., L.G. WALKER, I. SCHMITH, V. EREMIN: Enteral Nutritional Supplementation with Key Nutrients in Patients with critical Illness and Cancer. A Meta-Analysis of Randomized controlled clinical Trials (Review). *Annals of Surgery* 229, 4 (1999) 467-477.
15. HYL TANDER A., P. DANERYD, R. SANDSTRÖM, U. KÖRNER, K. LUNDHOLM.  
b-adrenoceptor activity and resting energy metabolism in weight losing cancer patients. *European J.of Cancer* 36(2000) 330-334
16. IMBERDORF, R.: Immuno-nutrition: designer diets in cancer. *Support Care Cancer* 5 (1997) 381-386
17. KLEIN, S., R.L. KORETZ: Nutrition support in patients with cancer: What do the data really show? *Nutrition in Clin. Practice (NCP)* 9 (1994) 91-100
18. KÖRBER, J., S. PRICELIUS, M. HEIDRICH, M.J. MÜLLER: Increased lipid utilization in weight losing and weight stable cancer patient with normal body weight. *Eur J. Clin. Nutrition* 53 (1999) 740-745
19. LABIOLA D., R. LIVINGSTON. Possible interactions between dietary antioxidants and chemotherapy. *Oncology* 13(7)(1999)1003-1005. Article reviewed S.1008-1011 und S.1012
20. LAVIANO, A., T. RENVYLE, Z.-J. YANG: From laboratory to bedside: new strategies in the treatment of malnutrition in cancer patients. *Nutrition* 12 (1996) 112-122
21. MC CANN, R.M., W.J. HALL, A. GROTH-JUNCKER: Comfort care for terminally ill patients: the appropriate use of nutrition and hydration: *JAMA* 16 (1994) 1263-1266
22. MÜLLER, M.J.: Strategien der Ernährungsmedizin. *Akt. Ernähr.-Med.* 18: 87-96 (1993)
23. NITENBERG G., B. RAYNARD. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 34(2000) 137-168
24. OTTERY, FD.: Supportive nutrition to prevent cachexia and improve quality of life. *Semin. in. Oncology* 22(2), Suppl. 3 (1995) 98-111
25. OTTERY FD.: Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition* 12(1)(1996) 15-19
26. RIVADENEIRA D.E., D. EVOY, Th. J. FAHEY III, N.D. LIEBERMANN, J.M. DALY: Nutritional Support of the Cancer Patient. *Cancer Journal for Clinicians* 48 (2) (1998), 69-80
27. SCHUTZ, Y.: Bestimmung des Ernährungsstatus. S. 19-27. In H.K. BIESALSKI, P. FÜRST, H. KASPER, R. KLUTHE, W. PÖLERT, Chr. PUCHSTEIN und H.B. STÄHELIN (Hrsg.): *Ernährungsmedizin*. Thieme-Verlag, Stuttgart- New York, 2. überarbeitete und erweiterte Auflage 1999.
28. SOUBA, W.W. Nutritional support. *New Engl. J. Med.* 336(1997) 41-48
29. TISDALE MJ. Inhibition of lipolysis and muscle protein degradation by EPA in cancer cachexia. *Nutrition* 12(1)(1996) 31-33
30. TISDALE MJ.: Wasting in cancer: *J Nutr.* 129 (1999) 243S - 246S
31. WIGMORE SJ., JA. ROSS, JS. FALCONER et al.: The effect of polyunsaturated fatty acids on the progress of cachexia in patients with pancreatic cancer. *Nutrition* 12 (1996) 527-530