Update: Künstliche Ernährung bei onkologischen Patienten

E. Holm 10.10.2003

Der vorliegende Beitrag verfolgt in erster Linie das Ziel, für Tumorpatienten das Konzept einer „metabolisch adaptierten Ernährung“ pathophysiologisch und durch die Ergebnisse einer randomisierten klinischen Studie zu begründen. Da indessen ein „Update“ gegeben werden soll, bringt der erste Teil dieses Beitrags statistische Angaben zur Handhabung der bislang fast ausschließlich üblichen „konventionellen“ künstlichen Ernährung und kennzeichnet deren Effektivität bzw. Ineffektivität.

A. Konventionelle künstliche Ernährung

1. Patientenpopulationen in Europa bzw. Deutschland

Aus einer 2003 erschienenen Zusammenstellung (Hebuterne et al.) ergibt sich, daß unter den Krankheiten, die 1998 in Europa bzw. Deutschland zu einer **heimenteralen Ernährung** führten, die Kopf-Hals-Tumoren eine Inzidenz von 27 % bzw. 57 % hatten. Schon 1999 (van Gossum et al.) war publiziert worden, daß unter den Krankheiten, die 1997 in Europa bzw. Deutschland eine **heimparenterale Ernährung** veranlaßten, die Gesamtheit der Malignome auf eine Inzidenz von 39 % bzw. 80 % kam. Die heute in Deutschland bestehende Prävalenz der zu Hause enteral ernährten Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren dürfte mit 25 bis 30 % weitgehend dem europäischen Durchschnitt gleichen, während die der zu Hause parenteral ernährten Malignomkranken mit ca. 80 % den europäischen Durchschnitt weiterhin erheblich überschreitet. Von einem Berliner Team erhielten bis zum September dieses Jahres 366 Karzinompatienten eine heimparenterale Ernährung; es handelte sich dabei in 75 % d.F. um Karzinome des Magen-Darm-Trakts incl. des Pankreas (Thul, mündl. Mitteilung). Die Kranken mit einem Magenkarzinom wiesen die längste Behandlungsdauer auf (291 Tage).

2. Technik und Ernährungsregime

Die **enterale Ernährung** wurde in Europa 1998 bei knapp 60 % der Patienten über eine PEG und bei knapp 30 % über eine nasogastrale Sonde appliziert. Zwischen den europäischen Ländern variierte die Entscheidung für eine PEG aber von < 10 % bis > 90 %. Ähnlich variabel war die Benutzung einer Pumpe. Die Zufuhr bilanzierter

Diäten, die in 65 % d.F. ein Standard-Regime darstellten oder energiereich waren, erfolgte meist zyklisch. Ziemlich oft, nämlich in 34 % d.F. wurde jedoch die Bolus-Applikation bevorzugt. Der **parenteralen Ernährung** (Europa 1997) dienten in 69 % d.F. getunnelte Katheter und in 29 % d.F. implantierte Port-Systeme. Hier dominierte mit 93 % die zyklische Zufuhr über Nacht. In 77 % d.F. war eine orale Zusatzernährung möglich.

3. Erwünschte und unerwünschte Effekte

Grundsätzlich gilt, daß die künstliche Ernährung bei Tumorkranken weniger effektiv ist als bei metabolisch Gesunden. Unter der parenteralen Ernährung trat dieser Unterschied deutlicher hervor als unter der enteralen. Vergleicht man nun in Kollektiven von Karzinompatienten die parenterale Ernährung mit der enteralen, dann fallen hinsichtlich des Körpergewichts, des Körperfetts, der Stickstoffbilanz und des Ganzkörper-Stickstoffs (nicht jedoch des Ganzkörper-Kaliums) marginale Vorteile der parenteralen Ernährung auf, die aber deren Bevorzugung nicht rechtfertigen, zumal der ZVK in ca. 25 % d.F. Komplikationen mit sich brachte. Das (seltenere) Eintreten einer TPE-induzierten Leberschädigung kommt noch hinzu. Günstige Auswirkungen der künstlichen Ernährung wurden auch bei bestrahlten und chemotherapierten Patienten objektiviert; sie betrafen das Körpergewicht, das Körperfett, die Stickstoffbilanz und die Muskelmasse. Unbeeinflußt blieben bei den betreffenden Kranken der Ganzkörper-Stickstoff und das Serum-Albumin.

Die zuletzt gemachten Angaben sind Übersichtsarbeiten von Bozzetti et al. (1999 und 2002) entnommen. Die Autoren forderten programmatisch, daß die angebotene Ernährung dem Wirtsstoffwechsel bei allenfalls nur minimaler Stimulation des Tumorwachstums entgegenkommen solle. Nun sind bei Patienten mit Malignomen schon vor dem Eintritt einer klinischen Mangelernährung erhebliche metabolische Abweichungen nachgewiesen worden. Da in mehrere Kollektiven zwischen Nahrungsaufnahme und Malnutrition keine Beziehung bestand, liegt es nahe, in erster Linie die Besonderheiten des postabsorptiven und postprandialen Stoffwechsels als wahrscheinliche Ursache oder zumindest als dominante Mitursache des nachfolgenden Gewichtsverlustes in Betracht zu ziehen. Hier kann ein „Konzept der metabolisch adaptierten Ernährung“ ansetzen, welches außer dem Stoffwechsel des Patienten freilich auch den des Tumors berücksichtigen muß.

B. Adaptierte (künstliche) Ernährung

1. Regionaler Substrataustausch, metabolische Hinweise

Auf der beigefügten Abbildung ist die postabsorptiv und während Nährstoffzufuhr gemessene Netto-Aufnahme der Haupt-Nährsubstrate seitens maligner Tumoren, der peripheren Gewebe (insbesondere der Muskulatur) und der splanchnischen Organe durch dreierlei Pfeile als „exzessiv bzw. gesteigert", „normal" oder „vermindert" gekennzeichnet. Die Freisetzung von Substraten wurde nicht angegeben. Zu beachten ist aber, daß das Fehlen eines vielleicht vermuteten Pfeils auf eine nettomäßige Nicht-Einbehaltung hinweist. Dies gilt (global) etwa für die Nicht-Retention von freien Fettsäuren und Aminosäuren durch Malignome. Obgleich nun die Aufnahme eines Substrates im Allgemeinen auch dessen „Utilisation" in irgendeiner Form bedeutet, ist doch durch die Aufnahme per se über die nachfolgenden metabolischen Wege noch gar nichts gesagt. Auf diese wird aber, soweit sie bekannt sind, im Vortrag vereinzelt hingewiesen. Alle im Folgenden mitgeteilten Unterschiede der Substratbilanzen zwischen Tumor und Periphrie bzw. zwischen Patienten und Kontrollpersonen waren signifikant ($p < 0{,}05$-$0{,}001$).

1.1 **Malignome** (Abbildung)

Wir analysierten bei insgesamt 59 Patienten intraoperativ den Substrataustausch von Magen- und Kolonkarzinomen sowie von Hypernephromen. Die transtumoralen Bilanzen wurden mit den peripheren verglichen. **Postabsorptiv** überstieg die Netto-Aufnahme der Glukose seitens der Karzinome die periphere Aufnahme um den Faktor 25 bis 30. Die Laktatfreisetzung war 23 bis 43 mal größer als in der Peripherie. Demgegenüber wurden die Fettsäuren und Ketonkörper netto kaum ausgetauscht. Zu den ernährungsphysiologisch sicher relevanten Befunden gehörte die Feststellung, daß bei den untersuchten Karzinompatienten die Ketonkörper-Extraktionsrate (Aufnahme in Prozent des Angebots) peripher weit höher lag als tumoral und in der Peripherie die Glukose-Extraktionsrate mehr als dreifach überstieg. Die meisten Aminosäuren wurden postabsorptiv von den Tumoren nicht einbehalten. Ausnahmen waren Serin und die verzweigtkettigen Aminosäuren, die von den gastrointestinalen Tumoren retiniert wurden. Eine Tracer-Studie zeigte, daß das von Kolonkarzinomen aufgenommene Leuzin zu 24% oxidiert wurde, zu 56% der Aufrechterhaltung einer positiven Proteinbilanz diente und nur zu 20% als alpha-Ketoisokaproat tumorvenös

erschien. Hier sei angemerkt, daß Malignome den von ihnen benötigten Stickstoff fast ausschließlich in Form ganzer Proteine, vor allem von Albumin inkorporieren. Während einer **TPE** (Lipidsystem) erreichte die tumorale Glukoseaufnahame ähnliche Werte wie postabsorptiv. Fettsäuren wurden signifikant freigesetzt, offensichtlich in Folge einer tumoralen Hydrolyse der zugeführten Lipomikronen. Unter den Aminosäuren zeigte während der TPE nur Serin durchweg eine Retention. Ernährungsmedizinisch beachtenswert dürfte der Befund sein, daß Glutamin von kleinen Karzinomen (<25 g) in hohem Maße utilisiert wurde, von großen (>25 g) aber gar nicht. Glutamin soll in kleinen Tumoren gegenüber Glukose als Energielieferant dominieren.

1.2 **Periphere Gewebe** (Abbildung)

Bei 60 **postabsorptiv** untersuchten und mit gesunden Probanden verglichenen, nicht mangelernährten Tumorpatienten betrug die periphere Glukoseaufnahme +267 (vs +1550) nmol/100 ml x min. Die auf das arterielle Insulin bezogene Einbehaltung der Glukose war erheblich reduziert. Die Freisetzung der Fettsäuren belief sich bei den Tumorkranken auf -120 (vs -600) nmol/100 ml x min (vermehrte muskuläre Einbehaltung). Teilkollektive, nämlich Patienten mit GI-Karzinomen und solche mit einem Hypernephrom glichen in ihren Substratbilanzen dem Gesamtkollektiv fast völlig. Maligne Tumoren bedingen schon im Beginn der Krankheit direkt und indirekt, nämlich durch Bildung einer oder mehrerer diabetogener Substanzen sowie durch Vermittlung von TNF (nicht immer aus dem Tumor) und Interleukin-6 eine Insulinresistenz, die in den peripheren Geweben eine massive Störung der postabsorptiven Glukoseaufnahme und der Glykogensynthese verursacht. Messungen des muskulären Glykogengehalts ergaben stark herabgesetzte Werte. Die periphere Glukoseoxidation ist ebenfalls beeinträchtigt, aber in geringem Maße. In späteren Krankheitsstadien findet sich dann auch eine gesteigerte Glykolyse. Die mangelhafte intrazelluläre Verfügbarkeit der Glukose ist mit einer Bevorzugung der Fettoxidation verbunden. Eine simultane Imbalance zwischen Lipolyse und Lipogenese führt zu einem Verlust an Körperfett.

In einer unter **TPE** durchgeführten Studie an Tumorpatienten erreichte die periphere Glukoseretention den Wert 577 nmol/l100 ml x min (vs 1106 nmol/100 ml x min bei Kontrollpersonen). Der respiratorische Quotient stieg – bei leicht positivierter Fettsäurenbilanz – von dem postabsorptiven Wert 0,68 auf 0,80 (also immer noch

mehr Fett- als Kohlenhydratoxidation, was einer Mitteilung von Barber et al. aus dem Jahr 2000 entspricht).

1.3 Splanchnische Organe (Abbildung)

Der splanchnische Substrataustausch wurde bei ebenfalls nicht mangelernährten Karzinompatienten und metabolisch gesunden Kontrollen untersucht (Lebervenenkatheter). **Postabsorptiv** fand sich (frühe Krankheitsphase) weder eine Steigerung des Glukose-Outputs noch eine vermehrte Retention von Glukosepräkursoren. In einem zweiten Stadium wird nach Tayek et al. die Glukoneogenese bei noch normaler Glukoseproduktion intensiviert, was besagt, daß weniger Glukose aus dem Leberglykogen stammt. Auch in diesem Stadium besteht noch keine Malnutrition. Erst das dritte Stadium der postabsorptiven Glukosestoffwechselstörung wird bei mangelernährten Patienten angetroffen; es ist durch eine noch ausgeprägtere Glukoneogenese und eine Zunahme der hepatischen Glukoseproduktion gekennzeichnet.
Gravierende Unterschiede zwischen unseren Karzinompatienten und Vergleichspersonen ließen sich bezüglich der splanchnischen Verwertung der Aminosäuren ausmachen. Die Tumorkranken nahmen nämlich bei Nüchternheit splanchnisch fast doppelt so viel Aminosäuren-N auf wie die Kontrollen und setzten in die Lebervene wesentlich weniger Harnstoff frei, sodaß die splanchnische Proteinbilanz +162 (vs –775) µmol/min betrug (Bildung von Akut-Phase-Proteinen).
Unter der **TPE** erwies sich die hepatische Glykogenbildungskapazität, wenn sie auf den Insulin/Glukagon-Quotienten bezogen wurde, als reduziert. Somit erbrachte erst die parenterale Nährstoffzufuhr für das erste Stadium der Glukose-Stoffwechselstörung (in welchem peripher bereits eine Insulinresistenz besteht) den Nachweis einer auch hepatischen Beeinträchtigung der Glukoseutilisation.

2. Empfehlungen und kontrollierte klinische Studie

Die Besonderheiten des tumoralen, peripheren (zumal muskulären) und splanchnischen Stoffwechsels bei Karzinompatienten legen es nahe, im Ernährungsregime Fett auf Kosten der Kohlenhydrate stark anzureichern und im Übrigen viel Protein zu geben. Mit der Bevorzugung von Fett gegenüber Kohlenhydraten kommt man den metabolischen Limitierungen (Glukose) und Möglichkeiten (Fett) der Peripherie wie auch der splanchnischen Organe entgegen, ohne eine Stimulation des Tumorwachstums befürchten zu müssen. Letzteres wird durch Fett eher verringert. Die Ü-

berlegenheit einer fettreichen Ernährung hinsichtlich des Wirtsorganismus und des Tumorwachstums ist zunächst tierexperimentell nachgewiesen worden. Sodann war in einer randomisierten klinischen Studie unserer Arbeitsgruppe an 23 Tumorpatienten eine achtwöchige fettreiche Kost (Sockelbetrag: 20 kcal/kg x Tag in Form einer fettreichen Trinknahrung) gegenüber einer isokalorischen Normalkost mit einer im Gruppenvergleich signifikanten Verbesserung des Körpergewichts und der Körperzellmasse verbunden. Diese positive Wirkung einer fettreichen Ernährung wird durch eine arterielle Konzentrationssteigerung der Ketonkörper und hier besonders von Azetazetat vermittelt. In den vorliegenden Zusammenhang gehört noch der Befund, daß eine „ketogene Diät" die Glukoseaufnahme maligner Tumoren um 22 % reduzierte (Nebeling et al. 1995).

Auf die Frage nach einer optimalen Auswahl der Fette sind bislang nur vorläufige Antworten möglich. Fettsäuren können auf das Tumorwachstum und die Metastasierung mindestens auf zwei Wegen Einfluß nehmen, erstens durch eine direkte, metabolische Wirkung und zweitens indirekt durch Immunmodulation. Gesättigte Fettsäuren können das Tumorwachstum metabolisch hemmen. Was die ungesättigten Fettsäuren betrifft, so ist die Literatur bezüglich der Ölsäure widersprüchlich. Eindeutig ungünstige Daten resultierten dagegen für die Linolsäure. Mittelkettige Fettsäuren und omega 3-Fettsäuren haben tierexperimentell die Proliferation maligner Zellen reduziert und den Ernährungszustand positiv beeinflußt. Man sollte u. E. beim heutigen Kenntnisstand für Tumorkranke mit subklinischer oder klinischer Malnutrition generell eine sehr fettreiche Ernährung empfehlen und dabei auf einen relativ großen Anteil an MCT und omega-3-Fettsäuren hinarbeiten.

Das Postulat eines hohen Proteinangebots gründet sich auf die gesteigerte Stickstoffavidität des Splanchnikusgebietes, die mit der notwendigen Bildung von Akut-Phase-Proteinen in Verbindung gebracht wird. Von einer Anregung des Tumorwachstums braucht man insofern nicht auszugehen, als Karzinome während bzw. nach Nährstoffzufuhr Aminosäuren netto nicht einbehalten, wenn man von Serin und teilweise von den verzweigtkettigen Aminosäuren absieht. Eine Einschränkung ergibt sich aber generell im Hinblick auf Glutamin, welches von kleinen Tumoren - und somit auch von kleinen Metastasen - immer (also auch postabsorptiv) aufgenommen wird. So verbietet sich zumindest eine Anreicherung dieser Aminosäure im Ernährungsregime, wobei immunologische Aspekte allerdings nicht berücksichtigt sind.

C. Omega- 3-Fettsäuren als Nährstoffpharmakon

Den ersten Hinweis auf eine mögliche „Anti-Karzinom-Wirkung“ des Fischöls lieferte die Beobachtung einer niedrigen Krebs-Inzidenz in Grönland. Nachfolgende Tierexperimente sprachen dann zusätzlich für eine „Anti-Kachexie-Wirkung“. Die beiden Effekte sind wahrscheinlich voneinander weitgehend unabhängig.

1. Antineoplastische Wirkung

Omega-3-Fettsäuren und unter ihnen besonders die Eikosapentaensäure (EPA) hemmten in vitro die Proliferation maligner Zellen und in vivo tierexperimentell das Tumorwachstum, wobei man allerdings nicht von einem uniformen Effekt sprechen kann. Für den Menschen sind solche tumoralen Reaktionen noch nicht nachgewiesen, wohl aber eine Verlängerung der Überlebenszeit (Gogos et al. 1998).

2. Wirkung auf den Ernährungszustand

Nachdem Studien an malignomtragenden Tieren die omega-3-Fettsäuren und hier vor allem EPA als „antikachektisch“ ausgewiesen hatten, resultierten parallele Befunde auch in klinischen Untersuchungen. So zeigten Patienten mit Pankreaskarzinom, die vor der Verabreichung von Fischöl pro Monat 2,9 kg an Gewicht verloren hatten, nach dreimonatiger Behandlung eine mediane Gewichtszunahme von 0,3 kg pro Monat (Wigmore et al. 1996). Eine Therapie mit gereinigter EPA (6 g/Tag) stoppte bei gleichartigen Patienten einen ähnlichen Gewichtsverlust und war über 4-12 Wochen hinweg mit einer Gewichtszunahme von 0,2 bis 0,5 kg pro Monat assoziiert (Wigmore et al. 2000). Wenn EPA mit einem konventionellen Nahrungssupplement zugeführt wurde, ließ sich innerhalb von 3 bzw. 7 Wochen eine mediane Gewichtszunahme von 1 bzw. 2 kg erreichen, wobei es sich im Wesentlichen um einen Gewinn an „lean body mass“ handelte (Barber et al. 1999). Bislang stehen mindestens drei Mechanismen dieser Effekte zur Diskussion. Erstens wird die bei gewichtsverlierenden Tumorpatienten häufige, besonders durch Eikosanoide und Zytokine vermittelte, energieverbrauchende Akut-Phase-Reaktion durch EPA partiell unterdrückt. Für EPA wurde zweitens ein Antagonismus gegen den „Proteolysis-Inducing-Factor“ (PIF) festgestellt. Drittens schließlich steht EPA auch der Lipolysesteigerung durch den „Lipid-Mobilizing-Factor“ (LMF) entgegen. Debatiert werden somit durchweg Wirkungsmechanismen, die eher für fortgeschrittene als für frühe Stadien der Tumorkrankheit relevant sind.