



Hochschule für Angewandte  
Wissenschaften Hamburg  
*Hamburg University of Applied Sciences*

**Fakultät Life Science**  
**Studiengang Ökotrophologie**

# L-Carnitin, Glutamin und Omega-3-Fettsäuren als Supplemente in der palliativen Ernährungstherapie kachektischer Tumorpatienten

---

Bachelorarbeit

**Tag der Abgabe:**

26. Februar 2013

**Betreuender Prüfer:**

Prof. Dr. Jürgen Lorenz

**Vorgelegt von:**

Cordula Siefke

**Zweite Prüferin:**

Prof. Dr. Christine Behr-Völtzer

## **Vorwort**

In der vorliegenden Arbeit wird aus Gründen der Lesbarkeit auf eine geschlechtsneutrale Formulierung verzichtet. Stellvertretend wird hier auf die kürzere männliche Schreibweise zurückgegriffen. Es sind jedoch immer beide Geschlechter im Sinne der Gleichbehandlung angesprochen. Geschlechtsspezifische Informationen hingegen werden durch entsprechende Zusätze klar gekennzeichnet und hervorgehoben.

Einen besonderen Dank möchte ich an Frau Dr. Jutta Hübner, Vorsitzende der Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V., richten. In einem wirklich interessanten und lehrreichen Gespräch mit Ihr habe ich einen guten Einblick über die Etablierung der Supplemente in der Praxis erhalten. Weiterhin geht mein Dank an Inga Robers, Mitbewohnerin und Freundin während des Studiums. Ihr Bemühen beim Korrekturlesen dieser Arbeit war von unschätzbarem Wert.

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Einführung .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Grundlagen .....</b>	<b>8</b>
2.1 Tumorbedingte Kachexie .....	8
2.1.1 Definition und Abgrenzung .....	8
2.1.2 Statistische Kennzahlen.....	10
2.1.3 Ursachen.....	11
2.1.4 Metabolische Pathophysiologie und Pathogenese.....	12
2.1.5 Therapie .....	20
2.2 Palliativmedizin .....	23
2.2.1 Definition.....	23
2.2.2 Ernährungstherapie.....	23
2.3 L-Carnitin.....	24
2.4 Glutamin .....	25
2.5 Omega-3-Fettsäuren.....	25
<b>3. Methoden .....</b>	<b>27</b>
3.1 Studienauswahl.....	27
3.2 Bewertung der Evidenz .....	28
<b>4. Ergebnisse.....</b>	<b>30</b>
4.1 L-Carnitin.....	36
4.2 Glutamin .....	37
4.3 Omega-3-Fettsäuren.....	37
<b>5. Diskussion.....</b>	<b>39</b>
5.1 L-Carnitin.....	39
5.2 Glutamin .....	40
5.3 Omega-3-Fettsäuren.....	42
5.4 Ethische Aspekte zum Einsatz der Supplemente in der Palliativpflege.....	43

5.5 Bewertung der Methodik in Hinblick auf die Ergebnisse .....	43
<b>6. Fazit und Ausblick .....</b>	<b>44</b>
<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>45</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>46</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>47</b>
<b>Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>54</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kachexie-Stadien und ihre Kennzeichen (nach Fearon et al., 2011) .....	9
Abbildung 2: Ursachen einer Mangelernährung bei Tumorpatienten als interagierendes Netzwerk mit sich gegenseitig verstärkenden Faktoren (Arends, 2012) .....	12
Abbildung 3: Unverhältnismäßigkeit der größeren Reproduktion von Fettgewebe in Relation zur fettfreien Körpermasse (Dulloo, 1997) .....	20
Abbildung 4: Ablauf der Studienausswahl .....	28

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stoffwechseleränderungen im Hungerzustand und bei Tumorkachexie (Arends, 2012) .....	13
Tabelle 2: Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels bei Krebs in den verschiedenen Erkrankungsstadien (nach Holm, 2010) .....	18
Tabelle 3: Therapieziele und -schritte bei tumorassoziierter Kachexie (nach Arends, 2012) .....	22
Tabelle 4: PubMed-Suchpfade und Anzahl der angezeigten Studien .....	27
Tabelle 5: Einteilung der Evidenz-Stärke von Therapiestudien (nach ÄZQ).....	29
Tabelle 6: Härtegradeinteilung der Evidenz (nach AWMF).....	29
Tabelle 7: Studienübersicht .....	30

## 1. Einführung

„Sie haben Krebs.“ – Diese Nachricht erhielten 2008 in Deutschland 469.800 Menschen von ihren Ärzten, Tendenz steigend (Kaatsch et al., 2012). Etwa die Hälfte von ihnen verstirbt, doch trotz der steigenden Neuerkrankungsrate bleibt die Sterberate insgesamt in etwa gleich (Kaatsch et al., 2012). Dies liegt sicherlich daran, dass Krebs heute früher erkannt wird und besser behandelbar ist. Das Spektrum der medikamentösen Therapie beschränkt sich nicht mehr nur auf Zytostatika, sondern umfasst in Zukunft auch immunologische Verfahren (Wessel, 2010). Doch trotz der immer besseren Therapiemöglichkeiten belegen bösartige Neubildungen auch 2011 mit 26,8 Prozent hinter den Erkrankungen des Kreislaufsystems (40,2 Prozent) den zweiten Platz der Todesursachen in Deutschland (Statistisches Bundesamt, 2012) .

Eine tumorassoziierte Mangelernährung (Kachexie) ist immer ein Zeichen für einen ungünstigen Krankheitsverlauf. Sie geht mit einer verminderten Lebensqualität und Leistungsfähigkeit sowie einer schlechteren Verträglichkeit der Tumorthherapie und herabgesetzten Überlebensdauer einher (Arends, 2012) . Darüber hinaus sind die Möglichkeiten der Ernährungsmedizin in der Krebstherapie begrenzt. Es gibt keine besondere Ernährungsweise oder Diät, die den Tumor heilen kann. Einige der früher empfohlenen Krebsdiäten können sogar schädlich sein, da die zum Teil sehr einseitigen Kostformen Mangelerscheinungen hervorrufen (Hetzenauer et al., 2010) . Dennoch ist nicht auszuschließen, dass eine gesunde Ernährung die Lebensqualität verbessert und vielleicht zur Lebensverlängerung beiträgt.

Die Bedeutung einer palliativen Betreuung von Tumorpatienten wird zunehmend erkannt. Schmerz, Atemnot, Verdauungsprobleme, Fatigue, Depressionen und Angstzustände stellen die grundlegenden Symptome in der letzten Lebensphase dar (Haberland, Müller-Busch, 2010). Die Linderung dieser Beschwerden sowie die Erhaltung beziehungsweise Steigerung der Lebensqualität der Sterbenden bilden daraufhin die Ziele der Palliativmedizin.

In dieser Arbeit sollen die Möglichkeiten und Grenzen der Ernährungsmedizin in der Palliativpflege untersucht werden. Die Verbesserung des physischen Zustands und der Lebensqualität stehen hierbei im Vordergrund. Da allgemeine Empfehlungen für die Ernährung in der Palliativsituation bereits festgelegt sind (Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V., 2012), soll der Fokus auf neue, alternative Ansätze gelegt werden. Dazu werden die in der Forschung immer wieder diskutierten Supplemente L-Carnitin, Glutamin und Omega-3-Fettsäuren näher betrachtet und hinsichtlich der aktuellen Studienlage als mögliche Therapeutika diskutiert.

Das Ziel dieser Arbeit ist, die in der Forschung untersuchten Wirkungen dieser Supplemente zu sammeln und mit der Physiologie zu verbinden sowie die Bewertung, ob daraus entsprechende Empfehlungen ableitbar sind. Dafür wird zunächst notwendiges Grundwissen vermittelt, die aktuelle Studienlage dargestellt und anschließend, so weit wie möglich, ihre Evidenz beurteilt.

## **2. Grundlagen**

Dieses Kapitel beschäftigt sich mit grundlegenden Informationen und aktuellen Forschungsansätzen im Bereich der tumorbedingten Kachexie. Weiterhin wird die Bedeutung der Palliativmedizin als elementarer Bestandteil in der Krebsbehandlung dargestellt und verdeutlicht. Zum Schluss wird noch ein kurzer biochemischer Überblick der zu diskutierenden Supplemente, L-Carnitin, Glutamin und Omega-3-Fettsäuren, gegeben.

### **2.1 Tumorbedingte Kachexie**

Der Tumorkachexie kommt aufgrund der negativen Auswirkungen auf die Heilungschance von Krebspatienten eine besondere Bedeutung zu. Im Folgenden wird nun genauer auf dieses Geschehen eingegangen, um die Relevanz der weiteren Forschung in diesem Bereich darzulegen.

#### **2.1.1 Definition und Abgrenzung**

Die tumorinduzierte Kachexie ist als multifaktorielles Syndrom definiert. Dieses ist durch einen fortschreitenden Abbau der Skelettmuskulatur, mit und ohne Verlust von Fettgewebe, gekennzeichnet. Die Atrophie ist nicht durch ernährungsmedizinische Maßnahmen vollständig wiederherstellbar und führt zu einer zunehmenden funktionellen Einschränkung. Der pathophysiologische Hintergrund basiert auf einem negativen Eiweiß- und Energiegleichgewicht, dem sowohl eine mangelnde Nahrungsaufnahme, als auch ein abnormer Stoffwechsel zugrunde liegt (Fearon et al., 2011).

Das Anorexie/Kachexie-Syndrom (ACS) kann in ein primäres und sekundäres ACS unterschieden werden. Das primäre tumorbedingte ACS ist durch einen metabolisch-katabolen Zustand aufgrund des Tumors sowie durch neuroendokrine Veränderungen infolge entzündlicher Prozesse gekennzeichnet. Proinflammatorische Zytokine regen den Muskelabbau an, hemmen Wachstumshormone, fördern die Appetitlosigkeit und verlangsamen die Magenperistaltik. Das sekundäre ACS tritt durch das Vorhandensein von Begleiterkrankungen oder Komplikationen auf. Entzündungen der Mundschleimhaut, Obstipation,

exokrine Pankreasinsuffizienz, Schmerzen, Depressionen oder eine ausgeprägte Dyspnoe sind mögliche Gründe für die sekundäre Form. Auch soziale und finanzielle Umstände können eine Rolle spielen. Im Gegensatz zu den Ursachen des primären ACS können die meisten des sekundären gut behandelt werden (Omlin, Strasser, 2007).

Die tumorbedingte Kachexie lässt sich außerdem in drei Stadien einteilen, Präkachexie, Kachexie und refraktäre Kachexie (Abbildung 1). Das Risiko des Fortschreitens variiert und ist von Faktoren wie Tumorart und -stadium, Anwesenheit systemischer Inflammation, niedriger Nahrungsaufnahme und dem Nichtansprechen auf die Therapie abhängig (Fearon et al., 2011).

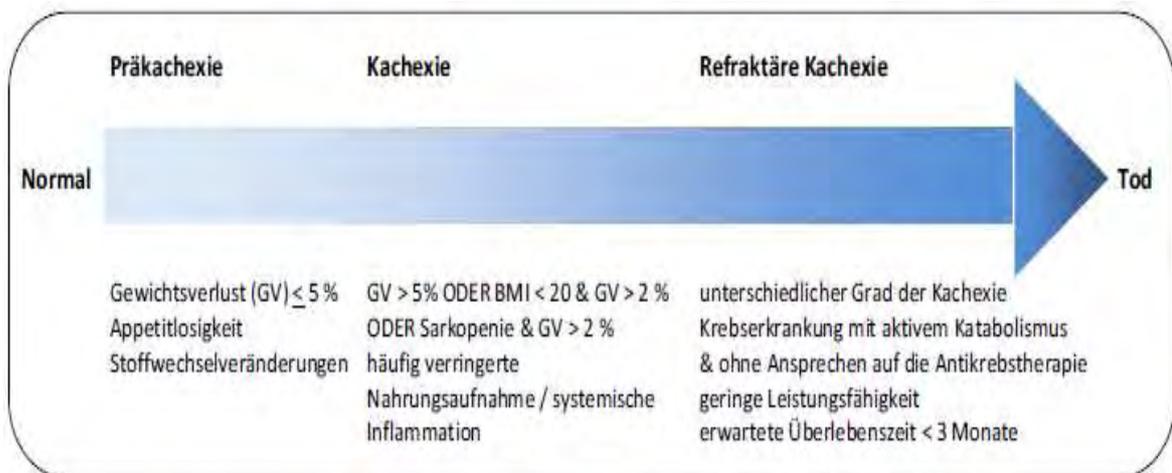


Abbildung 1: Kachexie-Stadien und ihre Kennzeichen (nach Fearon et al., 2011)

Der Schweregrad der Kachexie kann nach dem Ausmaß des andauernden Gewichtsverlustes in Kombination mit dem simultanen Grad des Verlustes der Energiedepots und der Proteinmenge gegliedert werden. Eine Abnahme von 5 kg/m<sup>2</sup> von einem Ausgangs-Body Mass Index (BMI) von 22 hat gravierendere Folgen als der gleiche Verlust bei einem Ausgangs-BMI von 35. Darüber hinaus ist ein übergewichtiger Patient mit Gewichtsverlust gefährdeter, wenn sich ein Muskelabbau ausprägt, als wenn die Muskelproteinmenge konstant bleibt (Fearon et al., 2011).

### Abgrenzung: Hungerzustand – Kachexie – Sarkopenie

Ein *Hungerzustand* ruft meist zunächst einen Verlust der Körperfettmasse und erst anschließend einen Abbau der Muskelmasse hervor. Er entsteht aufgrund einer unzureichenden Kalorien- und Proteinaufnahme (Tsai, 2012).

Die *Kachexie* ist durch den Verlust von Muskelmasse mit und ohne Verlust der Körperfettmasse gekennzeichnet. Anders als beim Hungerzustand steht nicht das energetische Nahrungsdefizit im Vordergrund, sondern ein noch nicht vollständig verstandener fehlgesteuerter kataboler Stoffwechsel der Muskelzellen. Die Kachexie tritt als zytokingesteuertes Verlustsyndrom aufgrund von Tumoren, Erkrankungen der Endorgane, wie Herz, Nieren, Gehirn und Augen, oder Infektionen auf (Tsai, 2012). Im Gegensatz zum Hungerzustand ist darüber hinaus bei kachektischen Patienten eine Verschiebung des Körperwassers aus dem intrazellulären in den extrazellulären Raum zu beobachten (Arends, 2010).

Der altersbedingte Abbau der Skelettmuskulatur, *Sarkopenie*, geht ohne einen Verlust an Körperfett einher. Dieses Phänomen bezieht sich lediglich auf den normalen Alterungsprozess und schließt weitere Ursachen für den Verlust von Muskelmasse aus (Tsai, 2012).

#### **2.1.2 Statistische Kennzahlen**

In deutschen Kliniken liegt der Anteil mangelernährter Tumorpatienten mit 38 Prozent hinter den Patienten mit altersbedingter Mangelernährung auf Platz 2 (Pirlich et al., 2006). Je nach Tumorentität weisen 30 bis 80 Prozent der Erkrankten einen Gewichtsverlust auf. Bei 15 Prozent ist dieser sogar massiv, wobei der Verlust über 10 Prozent im Vergleich zum Anfangsgewicht beträgt (DeWys, 1986). Die Anzahl von Patienten, die in den letzten 6 Monaten mindestens 5 Prozent ihres Gewichts verloren, steigt signifikant mit dem Tumorstadium. Je weiter fortgeschritten die Tumorerkrankung demnach ist, desto häufiger tritt auch eine Mangelernährung auf (Utech et al., 2012). Zudem ist bei unheilbarer Situation ein fortschreitender Gewichtsverlust eher die Regel als die Ausnahme (Arends, 2010). Eine tumorassoziierte Kachexie fällt bei schlanken Patienten früh auf. Bei Adipösen kann aber die zunächst günstig und wünschenswert erscheinende Gewichtsabnahme ein Trugschluss sein. Treten zusätzlich Appetitlosigkeit, chronische Erschöpfung (Fatigue), eingeschränkte Lebensqualität sowie Eiweiß- und Funktionsverluste auf, ist auch hier von einer Tumorkachexie auszugehen (Arends, 2012).

Bei mangelernährten Krebspatienten ist die Wirkung der Chemotherapie herabgesetzt und sie müssen in der Regel häufiger und länger klinisch betreut und behandelt werden (Arends, 2010). Weiterhin ist die Zeit bis zum Weiterwachsen des Tumors bei Patienten mit einer Kachexie herabgesetzt. Die Tumorkachexie ist ein unabhängiger und besserer Vorhersagefaktor für die Überlebenszeit als Tumorstadium, Tumorart, Leistungsindex oder die Wahl der Chemotherapie (Costa, Donaldson, 1979). Bei Krebspatienten unter 65 Jahren mit Kachexie liegt die Überlebenszeit deutlich unter der von gleichaltrigen Patienten ohne Kachexie. Der Unterschied beträgt hierbei etwa 6 Monate (Tsai, 2012).

Schätzungen zufolge sterben etwa 25 Prozent der Krebspatienten aufgrund der kachexiebedingten Körperschwächung, 40 Prozent infolge septischer Erkrankungen (Arends, 2012). Die Kachexie stellt demnach die zweithäufigste Todesursache bei Tumorpatienten dar.

### **2.1.3 Ursachen**

Die Ätiologie einer Kachexie ist derzeit noch nicht bis ins Detail geklärt. Vermutet wird, dass ein multifaktorielles Geschehen dieses Syndrom hervorruft. J. Arends hat mittels der verfügbaren Studien ein Modell entwickelt, welches die Interaktion der einzelnen Faktoren beinhaltet (Abbildung 2). Eine verringerte Nahrungsaufnahme und Mobilität sowie Entzündungsreaktionen im Körper (systemische Inflammation) bilden dabei die zentralen Komponenten. Vor allem der Einfluss der Zytokine ist immer wieder Thema der Forschung.

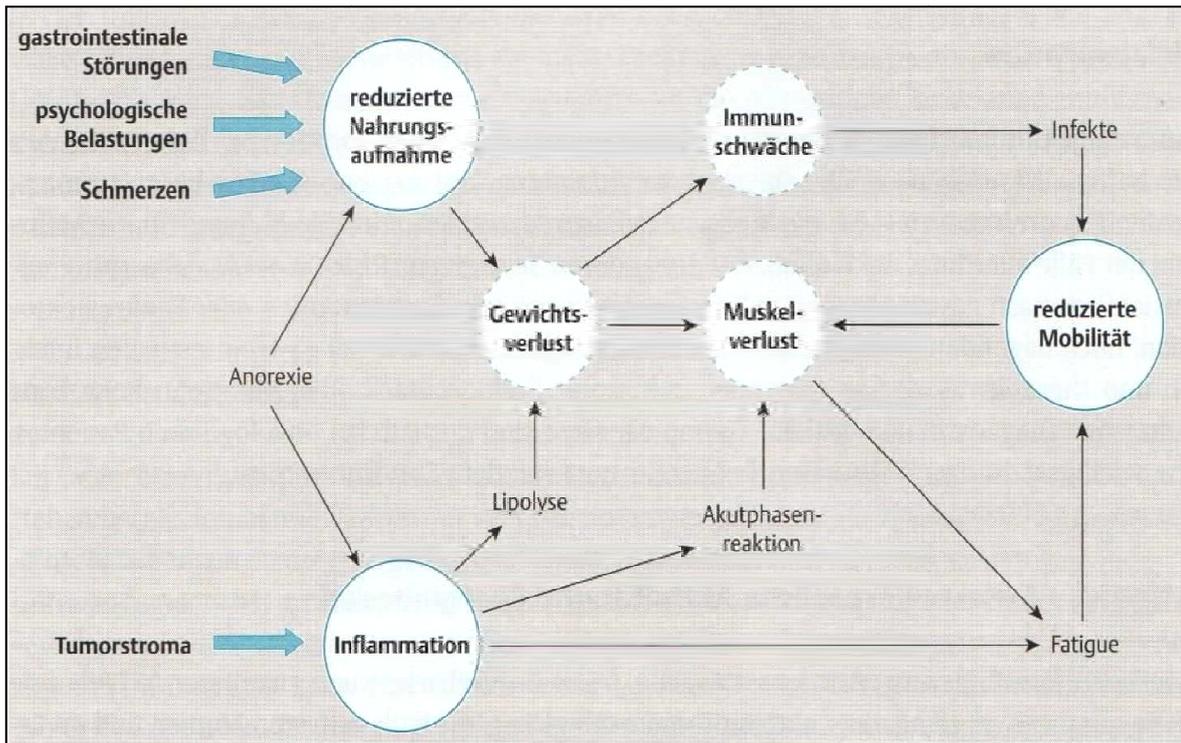


Abbildung 2: Ursachen einer Mangelernährung bei Tumorpatienten als interagierendes Netzwerk mit sich gegenseitig verstärkenden Faktoren (Arends, 2012)

Im Gegensatz zur reduzierten Nahrungsaufnahme und Mobilität weist die Inflammation nur einen sekundären Einfluss auf den Gewichts- und Muskelverlust auf. Erst durch das Entzündungsgeschehen aktivierte Prozesse, Lipolyse und Akutphasenreaktion, bewirken eine Abnahme an Körpermasse. Die hinter den Ursachen befindlichen pathophysiologischen Vorgänge sollen nun näher betrachtet werden.

#### 2.1.4 Metabolische Pathophysiologie und Pathogenese

Um die Wirkung von L-Carnitin, Glutamin und Omega-3-Fettsäuren auf den Stoffwechsel später beurteilen zu können, muss zunächst die Entgleisung des Metabolismus näher betrachtet werden. Die katabole Stoffwechsellage bei mangelernährten Krebspatienten ist bisher noch nicht endgültig verstanden. Im Folgenden werden demnach die aktuellen Forschungsergebnisse zu diesem Spektrum veranschaulicht und beschrieben. Als Grundlage für die einzelnen pathophysiologischen Hintergründe dient die von J. Arends entwickelte Tabelle, in der die Unterschiede zum Hungerstoffwechsel zusammengefasst sind (Tabelle 1).

Tabelle 1: Stoffwechseleränderungen im Hungerzustand und bei Tumorkachexie (Arends, 2012)

	Hungerstoffwechsel	Tumorkachexie
<b>Nahrungsaufnahme</b>	vermindert	vermindert
<b>Appetit</b>	erhalten	vermindert
<b>Mobilität</b>	erhalten	vermindert
<b>metabolisches Muster</b>	Ketose	systemische Inflammation
<b>Nüchterninsulin</b>	vermindert	erhöht
<b>Blutglukose</b>	vermindert	erhöht
<b>Eiweißverlust</b>	minimal	erhöht

### Verminderte Nahrungsaufnahme

Im Gegensatz zum Hungerstoffwechsel basiert die reduzierte Nahrungsaufnahme von Krebspatienten nicht auf Freiwilligkeit oder dem Nahrungsangebot. Neben der veränderten Stoffwechsellage bewirken sowohl die Tumorart, deren Lokalisation, Therapienebenwirkungen sowie psychische Belastungen eine verringerte Nahrungsaufnahme (Faber et al., 2011). Die in Abbildung 2 dargestellten Ursachen, gastroenterologische Störungen, Anorexie und Schmerzen, gehen dabei mit den oben erwähnten Faktoren einher.

### Appetitlosigkeit

Für die Anorexie von Krebserkrankten gibt es womöglich verschiedene Ursachen. Raumforderungen und Tumoreffekte auf den Magen-Darm-Trakt, Depressionen und veränderte Geschmacks- und Geruchsempfindungen zählen dazu (Tisdale, 2009). Zudem wird auch das Ausschütten bestimmter chemischer Stoffe durch den Tumor oder das Immunsystem diskutiert. Die folgenden Erläuterungen dazu wurden in einer umfangreichen Übersichtsarbeit von M. J. Tisdale zusammengefasst.

Viele Zytokine, wie Interleukin (IL)-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  und IL-6, sowie der Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) beeinflussen wahrscheinlich den Appetit. Diese Stoffe werden über die Blut-Hirnschranke transportiert und wirken auf die luminalen Endothelzellen des Gehirns, sodass appetitbeeinflussende Stoffe freigesetzt werden.

Ein Ungleichgewicht von appetitstimulierenden Signalen, wie Neuropeptin Y (NPY), und appetithemmenden, wie Proopiomelanocortin (POMC), stellt auch eine mögliche Ursache für die Appetitlosigkeit bei Krebspatienten dar. NPY-Neurone erhöhen die parasympathi-

sche Leistung und verringern den Grundumsatz. POMC hingegen regt den Sympathikus an und steigert den Grundumsatz. Eine Tierstudie zeigt, dass der NPY-Gehalt beziehungsweise dessen Ausschüttung aus dem Hypothalamus bei tumorerkrankten Tieren im Gegensatz zu fastenden Tieren bei gleichgroßer Nahrungsaufnahme verringert ist (Chance et al., 1994). Auch in einer Studie mit mangelernährten Krebspatienten weisen diese im Gegensatz zur Kontrollgruppe niedrigere NPY-Werte auf (Jatoi et al., 2001).

Melanocortin ( $\alpha$ -MSH), ein Produkt des POMC, ist am stärksten an der Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligt (Fan et al., 1997). Durch die Aktivierung zweier Melanocortin-Rezeptoren ruft das  $\alpha$ -MSH Appetitlosigkeit hervor. Bei einer tumorinduzierten Kachexie konnte in einer Tierstudie eine erhöhte Melanocortin-Übertragungsrate im Gehirn bestimmt werden. Zudem belegt diese Untersuchung die positive Wirkung der Blockierung der Melanocortin-Rezeptoren durch entsprechende Antagonisten. Zum einen zeigen sich eine erhöhte Nahrungsaufnahme und zum anderen eine signifikante Gewichtszunahme. Ob sich die Gewichtszunahme auf die fettfreie Masse, das Fettgewebe oder den Anteil an Körperwasser bezieht, geht aus dieser Studie jedoch nicht hervor (Wisse et al., 2001).

Das appetitregulierende Hormon Leptin leistet einen wichtigen Beitrag bei der Regulation der Körperfettdepots durch Hemmung der Nahrungsaufnahme und einer Erhöhung des Energiebedarfs durch den Informationsaustausch mit dem Hypothalamus. Die Leptinkonzentration im Blut ist von der Gesamtmenge an Körperfett abhängig (Tisdale, 2009). Der Leptingehalt sinkt proportional mit der bei einer Kachexie abnehmenden Körperfettmasse und steht im umgekehrten Verhältnis zur Intensität der Akutphasen-Antwort (Alemán et al., 2002).

### Eiweißverluste, Muskelatrophie und verringerte Mobilität

Eine verringerte Mobilität stellt für jeden Menschen eine Belastung und Einschränkung im Alltag dar und ist mit einer verringerten Lebensqualität verbunden. Bei Kachexiepatienten ist dieser Punkt besonders von Bedeutung, da sie in einer Art Teufelskreis stecken. Der Verlust an Muskelmasse mindert die Beweglichkeit, wobei diese wiederum zum weiteren

Abbau der Muskeln beiträgt. Aufgrund dieser wichtigen Bedeutung für Krebserkrankte, sollen auch hier die pathophysiologischen Hintergründe näher untersucht werden.

Bisher sind drei Hauptwege des Proteinabbaus bekannt, die für den Eiweißverlust in den Muskeln verantwortlich sind (Hasselgren et al., 2002).

- (1) Das lysosomale System einschließlich der Cystein-Proteasen Cathepsin B, H und L sowie die Aspartat-Protease Cathepsin D. Dieses ist vor allem für den Abbau von extrazellulären Proteinen und Zellrezeptoren verantwortlich.
- (2) Das Calcium-aktivierte System einschließlich der Caplain I- und II-Enzyme, welches vor allem bei Gewebeschäden, Nekrosen und bei der Autolyse beteiligt ist.
- (3) Das Ubiquitin-Proteasom-System, das ATP benötigt und zusammen mit dem Caplain-System die fadenförmigen Eiweißstrukturen (Myofilamente) der Muskeln zerlegt und abbaut.

Das Ubiquitin-Proteasom-System spielt vor allem bei Kachexiepatienten mit einem hohen Gewichtsverlust (> 10 Prozent) eine wichtige Rolle (Khal et al., 2005). Patienten mit einem geringen Gewichtsverlust (< 5 Prozent) zeigen hingegen ein erhöhtes Aufkommen der mRNA des Cathepsin B, welches das lysosomale System vorantreibt (Jagoe et al., 2002).

Auch von dem Tumor und Patienten ausgeschüttete biochemische Stoffe beeinflussen wahrscheinlich die Muskelmasse beim Kachexie-Syndrom. Diskutiert werden aktuell der Proteolyse-induzierende Faktor, Glucocorticoide, der Tumornekrosefaktor- $\alpha$ , Interleukin-6 und Angiotensin II.

Der Proteolyse-induzierende Faktor (PIF) ist ein sulfatiertes Glykoprotein, welches lediglich bei Krebspatienten mit einem Kachexie-Syndrom auftritt (Tisdale, 2009). Der PIF-induzierte Muskelabbau scheint sowohl auf einer Krise der Eiweißsynthese als auch auf einer erhöhten Proteolyse zu basieren (Lorite et al., 1997). Besonders Calcium spielt bei diesem Prozess womöglich eine entscheidende Rolle. Durch das Andocken des PIF an den Rezeptor wird vermehrt Calcium aus dem endoplasmatischen Retikulum freigesetzt. Dieses aktiviert wiederum die Cystein-Proteasen Caspase-3 und -8, welche über mehrere

Stoffwechselschritte den Proteinabbau steigern und die Proteinsynthese senken (Mirza, Tisdale, 2012).

Es wird vermutet, dass der Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) unter Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies, den Muskelabbau auf gleiche Weise bewirkt wie der PIF, obwohl die molekularen Mechanismen nicht zwingend identisch sind (Tisdale, 2009).

Glucocorticoide, Steroidhormone aus der Nebennierenrinde, beeinflussen wahrscheinlich durch die Hochregulierung des Ubiquitin-Proteasom-System die Muskelatrophie (Hasselgren, 1999).

Interleukin-6 (IL-6) hat womöglich einen wichtigen Einfluss auf die Regulation des Muskelabbaus (Carson, Baltgalvis, 2010). Die Wirkmechanismen dieses Zytokins sind dennoch umstritten. In einer Tierstudie von 1996 wurde unter anderem festgestellt, dass IL-6 mit erhöhten mRNA-Raten für Cathepsin B und L sowie für Ubiquitin einhergeht (Tsujinaka et al., 1996). Weiterhin zeigt eine In-vitro-Studie, dass IL-6 die Halbwertszeit lang lebender Proteine herabsetzt. Dies erfolgt wahrscheinlich durch eine erhöhte Aktivität des 26S Proteasom zusammen mit Cathepsin B und L (Ebisui et al., 1995). Andere Studien hingegen konnten keinen Atrophie-Effekt mit IL-6 in Verbindung bringen (Espat et al., 1996; Llovera et al., 1998).

Das Blutdruck und Wasserhaushalt beeinflussende Hormon Angiotensin II (ANG II) wirkt womöglich durch eine gesteigerte Aktivierung und Expression des Ubiquitin-Proteasom-Systems direkt auf den Proteinkatabolismus der Muskeln ein. Wirkungsort sind hier die Murin-Myotuben der Muskelfasern (Sanders et al., 2005). Weiterhin konnte in einer In-vitro-Studie festgestellt werden, dass neben der erhöhten Aktivierung des Ubiquitin-Proteasom-Systems, ANG II die Eiweißsynthese in den Murin-Myotuben hemmt (Russell et al., 2006).

### Systemische Inflammation

Die durch einen Tumor hervorgerufenen Entzündungsreaktionen im Körper sind für die Kachexie von besonderer Bedeutung und gelten, laut J. Arends Erkenntnissen aus der Literatur, heute als Auslöser dieses Syndroms. Das den Tumor umgebende gesunde Gewebe signalisiert dem Körper, dass dieser körperfremd und somit zu eliminieren ist. Daraufhin produzieren diese Wirtszellen entzündungsfördernde Peptide sowie Lipidbotenstoffe. Treten die Stoffe in den Blutkreislauf über, stellt sich der gesamte Körper auf eine Entzündungsreaktion ein. Diese Stoffwechsellage geht mit einer Ruhigstellung des Organismus sowie der Aktivierung der Muskeleiweißreserven einher. Zudem werden defektbegrenzende und reparaturfördernde Vorgänge angeregt (Arends, 2012).

### Kohlenhydratstoffwechsel

Laut E. Holm konnte in mehreren Studien festgestellt werden, dass die Glukoseaufnahme bei Tumorpatienten stets vermindert ist. Weiterhin konnte ermittelt werden, dass die reduzierte Aufnahme nicht nur bei mangelernährten Krebspatienten, sondern auch schon vor dem Eintreten einer Kachexie besteht. Diese Resultate bestätigen demnach eine Insulinresistenz bereits in frühen Stadien der Tumorerkrankung (Tabelle 2) (Holm, 2010). Die verminderte oder aufgehobene Wirkung des Hormons ist bei Tumoren von besonderer Bedeutung, da Insulin das wichtigste Hormon für die Regulierung der Muskelproteolyse ist. Erhöhte Blutglukosewerte regen die pankreatischen  $\beta$ -Zellen an Insulin zu produzieren und auszuschütten. Die erhöhte endogene Insulinkonzentration reduziert daraufhin die zirkulierende Blutglukose und unterdrückt den Proteinabbau (Cahill et al., 1972). Durch die bestehende Resistenz wird also nicht nur die Energiegewinnung aus der Glukose vermindert sondern auch die Muskelproteolyse verstärkt.

Tabelle 2: Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels bei Krebs in den verschiedenen Erkrankungsstadien (nach Holm, 2010)

Variablen	Stadium I	Stadium II	Stadium III
periphere Glukoseaufnahme, postabsorptiv	↓	↓↓	↓↓↓
periphere Glukoseaufnahme bei parenteraler Ernährung	(↓)		
Muskelglykogengehalt, postabsorptiv	↓	↓↓	↓↓
Glukoseproduktion, postabsorptiv	n	n	↑
Glukoneogenese, postabsorptiv	n	↑	↑↑
hepatische Glykogenbildungskapazität bei parenteraler Ernährung	↓		
Körpergewicht	n	n	↓

n = normal

↑ / ↓ = Grad der Erhöhung bzw. Verminderung der Variable

Tabelle 2 verdeutlicht, dass durch eine erhöhte Zufuhr von Kohlenhydraten mit der Nahrung keine bessere Ausnutzung gewährleistet werden kann (Holm, 2010). Dies könnte für die Verwendung von L-Carnitin, Glutamin und Omega-3-Fettsäuren von Bedeutung sein, da diese Substrate nicht auf Glukose basieren und demnach ohne Insulin verstoffwechselt werden können.

Neben der verringerten peripheren Glukoseaufnahme zeigt sich eine verminderte Fettsäureabgabe aus den Geweben. Da die Lipolyse bei Krebspatienten normal oder gesteigert vorliegt, lässt sich die verminderte periphere Abgabe auf einen vermehrten Fettsäurenverbrauch in den Muskeln zurückführen. Diese Annahme wird zudem durch die erhöhte Fettverbrennung bei Tumorpatienten bestärkt (Holm, 2010). Dadurch, dass Fette von Krebspatienten gut verwertet werden können, stellen Omega-3-Fettsäuren eine mögliche Komponente zur Muskelerhaltung dar.

### Hypermetabolismus

Ein erhöhter Energieverbrauch ist maßgeblich an den Abbauprozessen einer Kachexie beteiligt. Über 70 Prozent des Gesamtenergieverbrauchs von sitzenden Menschen geht auf den Grundumsatz (GU) zurück (Tisdale, 2009). Der GU von Krebspatienten hängt wo-

möglich stark mit der Tumorart zusammen. Untersuchungen zeigen, dass dieser bei Lungen- und Pankreastumoren erhöht, jedoch bei Magen- und Dickdarntumoren nicht erhöht ist (Falconer et al., 1994; Fredrix et al., 1991). L-Carnitin ist ein wichtiger Regulator für den Energiestoffwechsel und zeigt hier vielleicht positive Wirkungen.

Auch eine gesteigerte Akutphasenantwort erhöht, aufgrund der vermehrten Immunreaktionen, den Grundumsatz (Falconer et al., 1994). Die Akutphasenreaktion ist eine unspezifische Immunantwort, bei der eine Reihe von Veränderungen der Proteinsynthese in der Leber zu erkennen sind. Hierbei werden anstelle von Albuminen Akutphasen-Proteine produziert. Zu diesen zählen unter anderem das C-reaktive Protein, Fibrinogen, Serum-Amyloid A, 2-Macroglobulin und  $\alpha$ -1 Antitrypsin. Diese Synthese erfolgt aufgrund von Gewebeschädigungen, Infektionen oder Entzündungen (Tisdale, 2009). Hier könnten Omega-3-Fettsäuren als Entzündungshemmer womöglich positiv einwirken.

Das braune Fettgewebe ist als einzige Gewebeart in der Lage durch intramitochondriale Substratoxidation Wärme zu produzieren. Synonym wird dieser Prozess auch als zitterfreie Thermogenese bezeichnet. Diese Art der körpereigenen Wärmeproduktion ist vorwiegend im Säuglingsalter bedeutend, beim adulten Menschen kommt dieses Gewebe nur in sehr geringen Mengen vor (Rehner, Daniel, 2010). Eine erhöhte zitterfreie Thermogenese trägt wahrscheinlich entscheidend zum Hypermetabolismus der Krebspatienten bei (Tisdale, 2009). Eine Studie zeigt, dass 80 Prozent der verstorbenen kachektischen Krebspatienten und nur 13 Prozent der Kontrollgruppe (Tod aufgrund anderer Erkrankungen) über der Norm liegende Mengen an brauner Fettmasse aufweisen (Shellock et al., 1986).

### Fatigue-Syndrom

Das Fatigue-Syndrom ist durch eine verminderte körperliche Aktivität gekennzeichnet und ist auch unter dem Begriff chronische Erschöpfung bekannt. Zu den typischen Symptomen zählen Leistungsminderung, Antriebsschwäche, frühe Ermüdbarkeit und zunehmende Lethargie. Ausschlaggebend für die Entstehung dieses komplexen Systems sind die Verluste an Zell- und Muskelmasse, systemische Entzündungsreaktionen sowie eine damit ein-

hergehende entzündungsbedingte Anämie. Wer als Krebspatient ein Fatigue-Syndrom erleidet, befindet sich in einer Sackgasse. Denn ist der Patient dadurch nicht körperlich aktiv, entstehen weitere Verluste an Muskelmasse, Leistungsfähigkeit und Beweglichkeit (Arends, 2012). Interessant ist hier auch, ob L-Carnitin, Glutamin und Omega-3-Fettsäuren einen Beitrag zur Verbesserung leisten können.

### 2.1.5 Therapie

Die Behandlung eines Tumorpatienten verfolgt multimodale Ansätze. Neben der eigentlichen Anti-Krebstherapie werden unter anderem Psycho-, Ernährungs- und Physiotherapien angewendet. In Abbildung 3 ist zu erkennen, dass weitaus weniger fettfreie Körpermasse reproduziert wird als Fettgewebe (Dulloo, 1997). Diese Erkenntnis bekräftigt die Notwendigkeit einer optimalen Prävention und Behandlung der Mangelernährung bei Tumorerkrankungen.

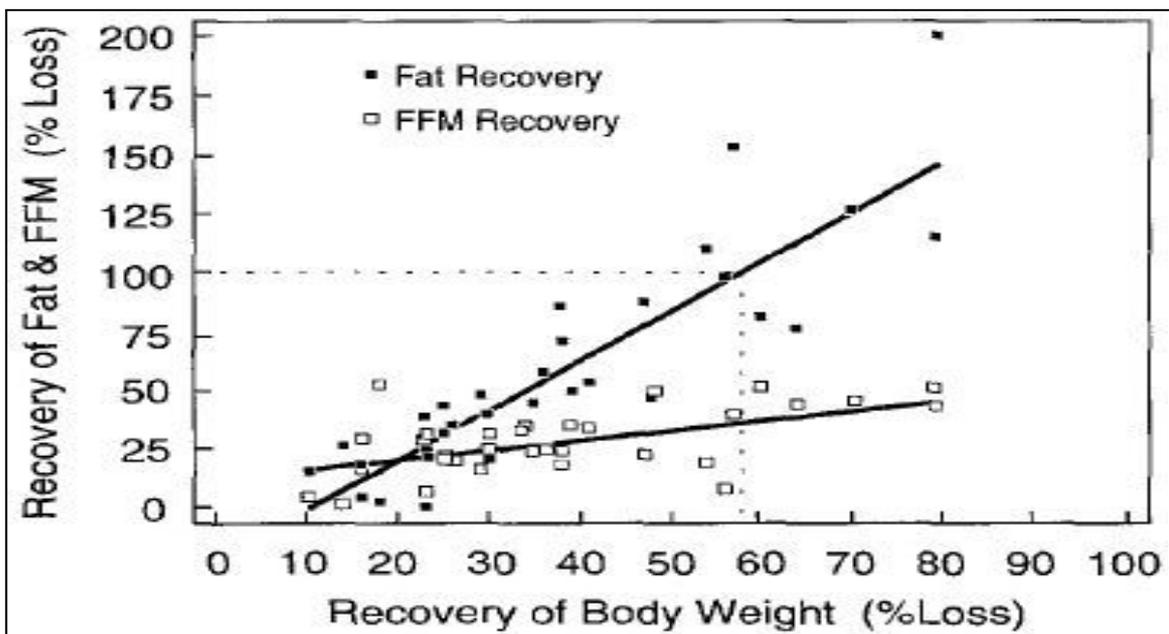


Abbildung 3: Unverhältnismäßigkeit der größeren Reproduktion von Fettgewebe in Relation zur fettfreien Körpermasse (Dulloo, 1997)

Wie eine Ernährungstherapie daraufhin erfolgen soll und wie die spezielle Behandlung eines kachektischen Patienten aussieht, ist im Folgenden dargestellt.

## Ernährungstherapie allgemein

Allgemeine Grundsätze zur Energie- und Nährstoffversorgung sind bereits bestimmt und in einer Leitlinie zusammengefasst worden (Arends et al., 2006). Informationen über spezielle Supplemente sind dabei noch nicht inbegriffen. Zu den ernährungstherapeutischen Zielen zählen speziell für Krebspatienten

- die Prävention und Behandlung von Unterernährung
- die Steigerung der Wirkung der Anti-Krebstherapie
- das Verringern der Nebenwirkungen der Anti-Krebstherapie
- und die Verbesserung der Lebensqualität.

Um den Energie- und Nährstoffbedarf von Tumorpatienten zu decken, empfehlen sich für aktive Patienten 30-35 kcal/kg Körpergewicht am Tag (kgKG/Tag) und für bettlägerige Patienten 20-25 kcal/kgKG/Tag. Die Eiweißzufuhr sollte 1 g/kgKG/Tag nicht unterschreiten, optimal sind hier 1,2-2 g/kgKG/Tag. Für Kohlenhydrate und Fette gibt es keine gesonderten Zufuhrempfehlungen. Empfinden die Patienten ein frühes Sättigungsgefühl und neigen sie zu Appetitlosigkeit, sollte eine energie- und proteinreiche Kost angestrebt werden. Falls nötig, können Mineralstoffe, Spurenelemente und Vitamine substituiert werden. Eine über dem Bedarf liegende Nahrungsergänzung dieser Mikronährstoffe bringt jedoch keine positiven Effekte und ist deshalb nicht sinnvoll. Krebspatienten sollten so weit wie möglich oral ernährt werden, um die Lebensqualität und die Freude am Essen zu erhalten. Eine enterale Ernährung sollte deshalb nur durchgeführt werden, wenn

- eine Unterernährung bereits besteht
- vorausgesetzt werden kann, dass der Patient mehr als 7 Tage keine Nahrung zu sich nehmen kann
- oder vorausgesetzt werden kann, dass der Patient mehr als 10 Tage nur eine unzureichende Nahrungsmenge aufnehmen kann (unter 60 Prozent des Energiebedarfs).

Laut der ESPEN-Leitlinie für parenterale Ernährung bei Krebspatienten (Bozzetti et al., 2009) ist die Ernährung über die Blutbahn hingegen nur durchzuführen, wenn

- die Bedingungen für eine enterale Ernährung zutreffen und aus irgendeinem Grund eine enterale Ernährung nicht möglich ist

- oder der Patient weniger als 50 Prozent der üblichen Nahrungsmenge zu sich nimmt.

Parenterale Supplemente sollten nur verabreicht werden, wenn durch orale beziehungsweise enterale Ernährung Mikro-/Nährstoffdefizite auftreten.

### Therapie bei Tumorkachexie

Die Therapie der Tumorkachexie beinhaltet die Sicherung der Nahrungszufuhr, die Reduktion der Inflammation und antikatabole Ansätze. In Tabelle 3 sind zu den jeweiligen Therapiezielen die einzelnen Bestandteile dargestellt.

Tabelle 3: Therapieziele und -schritte bei tumorassoziierter Kachexie (nach Arends, 2012)

<b>Nahrungszufuhr sichern</b>	<b>Reduktion der Inflammation *</b>	<b>antikatabole Ansätze</b>
individuelle professionelle Ernährungsberatung	nicht steroidale Antirheumatika (NSRA)	körperliche Aktivität
gesteuerte Wunschkost	Omega-3-Fettsäuren als Nahrungsbestandteil	Muskelaufbautraining auch während der Therapiezeit
Energieanreicherung, Energie-Shakes, Eiweißsupplemente	tägliche Injektion des Hormons Ghrelin	β-Agonisten, Androgene, Androgenanaloga, Insulin, Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1), Wachstumshormone**
fettbetonte Kost	Antioxidantien	
Trinksupplemente		
Therapie gastrointestinaler Symptome		
Schmerztherapie		
psychoonkologische Betreuung		
Einsatz von Appetitmodulatoren		
ggf. enterale und/oder parenterale Ernährung		

\* Die Wirksamkeit der Substanzen wurde geprüft, jedoch ist keines dieser Mittel für die Behandlung der Tumorkachexie zugelassen.

\*\* Diese Mittel werden als antikatabole Substanzen immer wieder diskutiert, allerdings aufgrund ihrer unerwünschten Nebenwirkungen nicht eingesetzt. Neue Androgenanaloga, wie Ostarine und GLPG0492, werden aktuell in klinischen Studien überprüft.

In den Therapieansätzen ist zu erkennen, dass Omega-3-Fettsäuren bereits als Entzündungshemmer in Diskussion stehen, jedoch deren Einsatz noch nicht für die Behandlung zugelassen ist. Inwiefern vielleicht eine Zulassung in naher Zukunft möglich ist, soll im späteren Verlauf dieser Arbeit untersucht werden.

## **2.2 Palliativmedizin**

Da bezüglich der Krebsbekämpfung und -heilung bisher keine ernährungsmedizinischen Verbesserungen bestätigt werden konnten, soll in dieser Arbeit die Wirkung dreier Supplemente auf die Steigerung der Lebensqualität in der letzten Lebensphase untersucht werden. Gemeint ist vor allem die Behandlung der Patienten, die keine Chance auf Heilung mehr aufweisen und bei denen die Antikrebstherapie erfolglos blieb. In diesem Kapitel werden dafür die Grundsätze einer palliativen Betreuung dargestellt, die auch für den Einsatz von L-Carnitin, Glutamin und Omega-3-Fettsäuren als Supplemente von Bedeutung sind.

### **2.2.1 Definition**

Die Palliativmedizin beinhaltet medizinische Maßnahmen, welche die Lebensqualität von Patienten und deren Familien, die dem Problem einer lebensbedrohlichen Krankheit gegenüberstehen, verbessern. Dies geschieht durch die Prävention und Linderung des Leidens mittels einer frühen Identifikation sowie der einwandfreien Einschätzung und Behandlung von Schmerzen und anderen Problemen auf physikalischer, psychosozialer und spiritueller Ebene (World Health Organization, 2013).

### **2.2.2 Ernährungstherapie**

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE) hat sich umfassend mit dem Thema Ernährung in der Palliativpflege auseinandergesetzt und sowohl Regeln als auch Empfehlungen für die Praxis formuliert.

In der palliativen Ernährungstherapie stehen die Verbesserung der Lebensqualität und die Wünsche des Patienten an erster Stelle. Bei jeglicher Überlegung ist abzuwägen, ob eine

Verbesserung der Lebensqualität oder lediglich eine Verlängerung des Sterbeprozesses zu erwarten ist. Außerdem ist für jede ernährungstherapeutische Maßnahme die Einwilligung des Patienten einzuholen. Die allgemeinen Ernährungsempfehlungen für Gesunde sowie spezielle Referenzwerte gelten hier nicht. Die Nahrungsauswahl richtet sich allein nach den Wünschen des Patienten. Eine künstliche Ernährung sollte weitgehend vermieden werden, da sie eine zusätzliche Belastung für den Patienten darstellt. Nur wenn eine Lebensverlängerung um mindestens 2 bis 3 Monate zu erwarten ist und der Patient einwilligt, ist eine künstliche Ernährung vorzunehmen (Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V., 2012).

Aufgrund der vorgegebenen Richtlinien der DGE sind in der Diskussion auch die ethischen Aspekte einer Supplementierung mit L-Carnitin, Glutamin und Omega-3-Fettsäuren abzuwägen. Soweit die Substituierung oral erfolgt und vom Patienten gewollt ist, dürfte dem jedoch nichts entgegenzusetzen sein.

### **2.3 L-Carnitin**

Bei dem vitaminähnlichen L-Carnitin handelt es sich chemisch gesehen um ein Aminosäurederivat namens  $\beta$ -Hydroxy- $\gamma$ -Trimethylaminobutyrate. R. Silvério und Kollegen haben sich mit dem physiologischen Hintergrund und dem Vorkommen dieser Substanz näher beschäftigt. Demnach erleichtert L-Carnitin die Aufnahme von aktivierten langkettigen Fettsäuren (Acyl-CoA) aus dem Zytoplasma in die Mitochondrien, wo sie anschließend durch Oxidation zur ATP-Gewinnung verarbeitet werden. Weiterhin spielt es eine Rolle bei dem Transfer von Produkten der peroxisomalen  $\beta$ -Oxidation in die Mitochondrien sowie bei der Ausscheidung kurz- und mittelkettiger Fettsäuren aus diesen Organellen. Das wiederum ist für die Aufrechterhaltung des Coenzym A (CoA)-Levels von Bedeutung. L-Carnitin spielt demnach eine wesentliche Rolle im Fettsäure- und Energiestoffwechsel durch Regulation des Verhältnisses von freiem CoA und Acyl-CoA. Die Skelettmuskulatur und der Herzmuskel sind auf die Fettsäureoxidation als Hauptenergielieferant angewiesen und somit vom L-Carnitin besonders abhängig. Über 95 Prozent des gesamten L-Carnitins befinden sich in den Muskeln. Etwa 75 Prozent des L-Carnitins im Körper stammt aus der

Nahrung, vor allem aus rotem Fleisch und Milchprodukten. Die restlichen 25 Prozent werden in der Leber und Niere aus Lysin und Methionin synthetisiert.

Krebspatienten sind für einen Carnitinmangel besonders gefährdet. Zum einen zeigen sie eine verminderte Energieaufnahme und zum anderen weisen sie einen erhöhten Energiebedarf auf. Zudem beeinträchtigt die medikamentöse Therapie die Resorption, Synthese und Ausschüttung von L-Carnitin (Silvério et al., 2011). Mehrere Studien seit 1989 weisen auf niedrige Carnitinwerte im Blut bei Krebspatienten hin (Dodson et al., 1989; Graziano et al., 2002; Cruciani et al., 2004; Vinci et al., 2005; Malaguarnera et al., 2006; Hockenberry et al., 2009).

## **2.4 Glutamin**

Glutamin ist eine nicht essentielle Aminosäure mit dem chemischen Namen 2-Amino-4-Carbamoylbutansäure. Im menschlichen Körper erfüllt es viele verschiedene Funktionen (Kim, 2011). Glutamin versorgt beispielsweise die sich schnell teilenden Zellen (Lymphozyten, Enterozyten) sowie die Epithelzellen des Darms. Darüber hinaus trägt es zur Bildung von Schleimstoffen und dem Schutz der Darmoberfläche bei, wodurch die Barrierefunktion aufrechterhalten wird. Glutamin spielt weiterhin eine wichtige Rolle beim Stickstofftransport im Körper und dient der Niere als Substrat für die Ammoniogenese. Metabolischer Stress, beispielsweise durch Chemo- oder Radiotherapie, kann die Glutaminspeicher im Körper entleeren und zu einem Mangel führen. Vermutlich können Supplemente vor einem septischen Schock schützen und die Produktion einzelner proinflammatorischer Zytokine vermindern (Lu et al., 2011; O'Riordain et al., 1996; Singleton et al., 2005).

## **2.5 Omega-3-Fettsäuren**

Omega-3-Fettsäuren sind eine Untergruppe der mehrfach ungesättigten Fettsäuren. Besondere Bedeutung hat hierbei die  $\alpha$ -Linolensäure. Als essentielle Fettsäure ist sie der Ausgangspunkt für die Bildung weiterer essentieller Omega-3-Fettsäuren, wie Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) (Schlieper, 2004). Langkettige Omega-3-Fettsäuren spielen in der menschlichen Physiologie eine große Rolle. Sie sind zum einen

strukturelle Komponenten des zentralen Nervensystems und tragen wahrscheinlich zur Regulierung folgender Mechanismen bei (Calder, 2008):

- Blutdruck
- Plättchenfunktion
- Blutgerinnung
- Plasma-Triglyceridkonzentration
- Gefäßfunktion
- Herzrhythmus
- Entzündungen
- Immunfunktion
- Knochenumbau
- Insulinsensitivität
- Tumorzellwachstum
- visuelle Signalbildung

### 3. Methoden

#### 3.1 Studienauswahl

Ausgangspunkt für diese Arbeit war die Fragestellung, inwieweit mit der Ernährung das Befinden kachektischer Tumorpatienten in der letzten Lebensphase beeinflusst werden kann. Erste stichpunktartige Recherchen führten zu der Erkenntnis, dass vor allem die ausgewählten Supplemente, L-Carnitin, Glutamin und Omega-3-Fettsäuren, möglicherweise positive Wirkungen zeigen. Die Suche nach geeigneten Studien erfolgte daraufhin in der englischsprachigen Meta-Datenbank PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Um eine möglichst große Auswahl zu haben und Verluste von relevanten Studien zu vermeiden, wurden verschiedene Suchpfade gewählt (Tabelle 4). Damit darüber hinaus die Studienauswahl aktuell und mit einer hohen Aussagekraft gekennzeichnet ist, wurde allen Suchpfaden der Zeitraum 01.01.2007 bis heute sowie eine Eingrenzung auf Meta-Analysen, Reviews und Systematische Reviews zugrunde gelegt.

Tabelle 4: PubMed-Suchpfade und Anzahl der angezeigten Studien

Eingabe in die Suchleiste	Anzahl angezeigte Studien
<b>L-Carnitin</b>	
carnitine AND cancer cachexia	13
carnitine AND quality of life AND cancer	13
carnitine AND advanced cancer	10
carnitine AND palliative care	5
<b>Glutamin</b>	
glutamine AND palliative care	3
glutamine AND cancer cachexia	16
glutamine AND quality of life AND cancer	11
glutamine AND advanced cancer	27
glutamine AND radiotherapy	41
<b>Omega-3-Fettsäuren</b>	
omega 3 fatty acids AND cancer cachexia	37
omega 3 fatty acids AND quality of life AND cancer	27
omega 3 fatty acids AND advanced cancer	28
omega 3 fatty acids AND palliative care	12

Innerhalb eines Themenfeldes kam es zwischen den einzelnen Suchpfaden zu Überschneidungen. Daraufhin wurden die Untersuchungen genauer betrachtet und die Anzahl unterschiedlicher Studien durch Ergebnisvergleiche festgestellt. In Abbildung 4 ist das weitere Vorgehen zur Auswahl der Studien für diese Arbeit dargestellt. Aus den insgesamt 170 Untersuchungen sind letztendlich 18 zur genaueren Betrachtung gewählt worden.

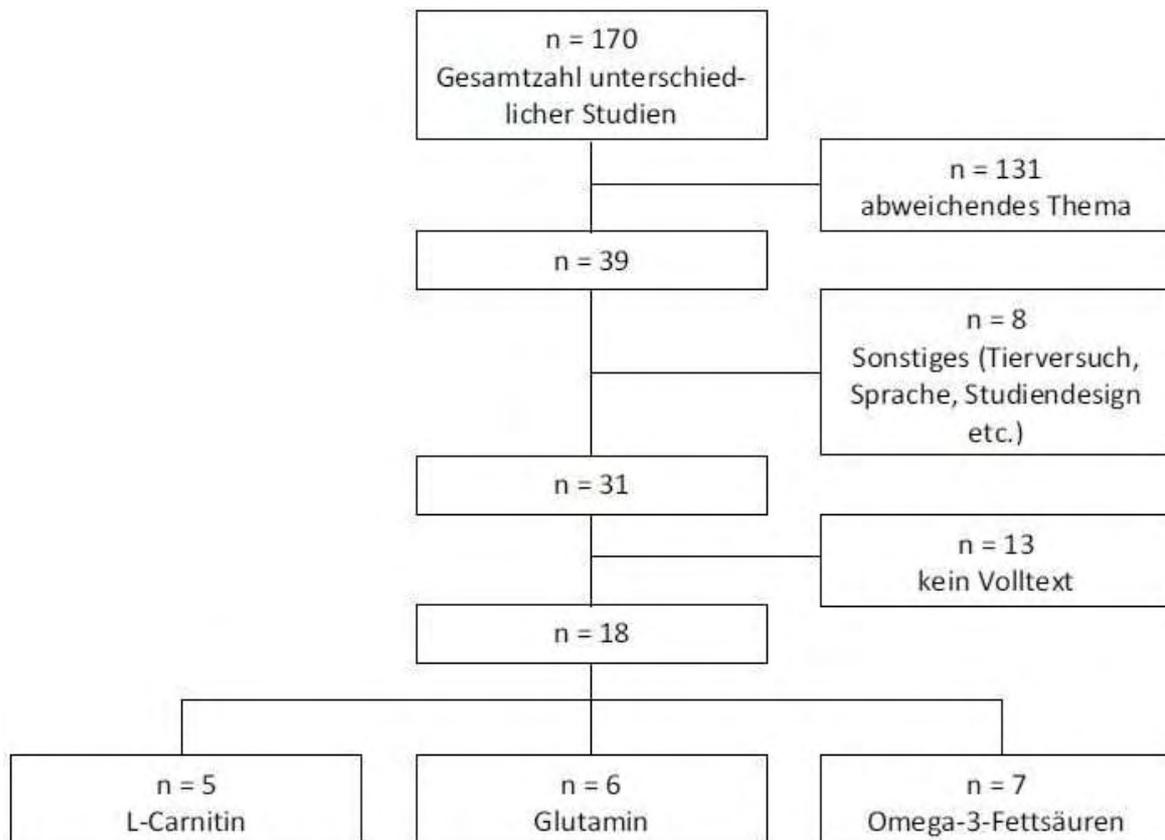


Abbildung 4: Ablauf der Studienausswahl

### 3.2 Bewertung der Evidenz

Um aus den Untersuchungen mögliche Empfehlungen ableiten zu können, ist es sinnvoll diese hinsichtlich ihrer Aussagekraft zu beurteilen. Die Evidenz-Bewertung der ausgewählten Studien erfolgt auf Grundlage der Einteilung der Evidenz-Stärke von Therapiestudien des Ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin (Tabelle 5) (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, 2001).

Tabelle 5: Einteilung der Evidenz-Stärke von Therapiestudien (nach ÄZQ)

Evidenz-Stärke	Bedingung
<b>Ia</b>	Systematisches Review oder Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien
<b>Ib</b>	mindestens eine randomisierte, kontrollierte Studie
<b>IIa</b>	mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung
<b>IIb</b>	mindestens eine gut angelegte, experimentelle Studie
<b>III</b>	gut angelegte, nicht experimentelle deskriptive Studien (z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien, Fall-Kontrollstudien)
<b>IV</b>	Berichte/Meinungen von Expertenkreisen, Konsensus-Konferenzen und/oder klinischer Erfahrungen anerkannter Autoritäten

Für das Ableiten entsprechender Empfehlungen werden darüber hinaus die untersuchten Studien mit Härtegraden gewichtet. Die Basis für die Beurteilung bildet hierbei die Einteilung der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., 2011).

Tabelle 6: Härtegradeinteilung der Evidenz (nach AWMF)

Härtegrad	Zugrundeliegende Evidenz
<b>A</b>	Evidenzklassen Ia, Ib
<b>B</b>	Evidenzklassen IIa, IIb, III
<b>C</b>	Evidenzklasse IV

## 4. Ergebnisse

Tabelle 7: Studienübersicht

Autor/ Jahr/Studientyp	Thema	Studiendaten	Ergebnisse	Evidenz / Härtegrad
<b>4.1 L-CARNITIN</b>				
<b>Cruciani et al.</b>  <b>2009</b>  randomisierte, kontrollierte Studie	Auswirkungen von L-Carnitin (LC) auf das Fatigue-Syndrom (FS), das physische und psychische Befinden	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LC-Gabe über 2 Wochen (Erhöhung von 0,5 über 1 bis 2 g/Tag)</li> <li>▪ 29 Probanden mit Carnitinmangel (12 Placebo, 17 L-Carnitin)</li> <li>▪ diverse Krebsarten, fortgeschritten</li> <li>▪ Frauen und Männer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ erhöht signifikant (sign.) die Blutwerte von LC</li> <li>▪ keine sign. Verbesserung des FS und des Befindens</li> </ul>	Ib, A
<b>Kraft et al.</b>  <b>2012</b>  randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie	Auswirkungen von LC auf die Kachexie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LC-Gabe über 12 Wochen (4 g/Tag)</li> <li>▪ 72 Probanden (34 Placebo, 38 L-Carnitin)</li> <li>▪ Pankreaskrebs, fortgeschritten</li> <li>▪ Frauen und Männer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ gute Toleranz der Dosis</li> <li>▪ sign. Erhöhung der Carnitin-Level, des BMI, der Fettmasse und der Körperzellmasse (KZM)</li> <li>▪ sign. Verbesserung der Lebensqualität (LQ) nur bei der kognitiven Funktion, des Gesundheitsstatus und gastrointestinaler Symptome</li> <li>▪ keine sign. Verbesserung des FS, der Überlebensdauer (ÜD) und der Krankenhausverweildauer (KVD)</li> </ul>	Ib, A
<b>Macciò et al.</b>	Auswirkungen von Mestrolacetat (MA) allein	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wirkstoffgabe über 4 Monate (320 mg/Tag MA ± 906,7</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ sehr gute Compliance (Einnahmetreue)</li> </ul>	nicht eindeutig be-

Autor/ Jahr/Studientyp	Thema	Studiendaten	Ergebnisse	Evidenz / Härtegrad
<b>2012</b>  randomisierte, kontrollierte, prospektive Open-Label- Studie	(1) oder in Kombination mit LC, Celecoxib und An- tioxidantien (2) auf Kache- xie-Symptome	mg/Tag andere Wirkstoffgabe) ▪ 144 Probanden (72 (1), 72 (2)) ▪ gynäkologische Krebsarten, fortgeschritten ▪ Frauen	▪ sign. Verbesserung der fettfreien Masse (FFM), des Grundumsat- zes, des FS und der LQ in der Kombinationsgruppe	wertbar
<b>Madeddu et al.</b>  <b>2012</b>  Phase III-, ran- domisierte, Nicht- Unterlegenheits- Studie	Auswirkung von LC + Cele- coxib ± MA auf Kachexie	▪ Wirkstoffgabe über 4 Monate (4 g/Tag LC + 300 mg/Tag Celeco- xib ± 320 mg/Tag MA) ▪ 60 Probanden (31 ohne MA, 29 mit MA) ▪ diverse Krebsarten, fortge- schritten ▪ Frauen und Männer	▪ sehr gute Compliance ▪ keine sign. Unterschiede zwi- schen beiden Gruppen	nicht ein- deutig be- wertbar
<b>Silvério et al.</b>  <b>2011</b>  Review	Auswirkung von LC auf Kachexie	▪ schätzungsweise 12 Studien, 1990 bis 2006 ▪ diverse Krebsarten	▪ LC reduziert chronische Inflam- mation und oxidativen Stress ▪ beeinflusst wahrscheinlich die Energieaufnahme kachektischer Patienten	nicht ein- deutig be- wertbar
<b>4.2 GLUTAMIN</b>				
<b>Crowther</b>  <b>2008</b>  Review	Auswirkung von Glutamin auf die Nebenwirkungen von Radio-, Chemothera- pie und Knochenmark- transplantation	▪ 9 randomisierte, kontrollierte Studien, 1994 bis 2006 ▪ 664 Probanden insgesamt ▪ diverse Krebsarten ▪ Frauen und Männer	▪ keine eindeutige Evidenz über die Verbesserung der Nebenwirkun- gen	Ia, A

Autor/ Jahr/Studientyp	Thema	Studiendaten	Ergebnisse	Evidenz / Härtegrad
<b>Gibson et al.</b>  <b>2013</b>  systematisches Review	Auswirkungen diverser Wirkstoffe auf gastrointes- tinale Mukositis	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 146 Studien, 1969 bis 2011</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine Richtlinie für Glutamin möglich</li> <li>▪ sign. verbesserte Darmwerte nach Stammzelltransplantation</li> <li>▪ Aufrechterhaltung des Ernährungszustands</li> <li>▪ beugt der intestinalen Permeabilität und der chemotherapieinduzierten Darmvergiftung vor</li> </ul>	Ia, A
<b>Kucuktulu et al.</b>  <b>2012</b>  kontrollierte Studie	protektive Wirkung von Glutamin auf strahlungs- bedingte Diarrhoe	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Glutamingabe 3x täglich, 1 Woche vor und 1 Woche nach Radiotherapie (15 g/Tag)</li> <li>▪ 36 Probanden (13 Placebo, 23 Glutamin)</li> <li>▪ diverse Krebsarten der unteren Bauchregion</li> <li>▪ Frauen und Männer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ gute Toleranz</li> <li>▪ kein Unterschied in der Präsenz</li> <li>▪ Glutamin verbessert den Grad der Diarrhoe (&lt; 7 Entleerungen/Tag)</li> </ul>	IIa, B
<b>Kuhn et al.</b>  <b>2010</b>  systematisches Review	diverse Wirkungen von Glutamin als Supplement in der Onkologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 36 klinische Studien, 1992 bis 2008</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ sicher und gut verträglich</li> <li>▪ verbessert die LQ</li> <li>▪ verbessert Stoffwechsel und Krankheitszustand ohne Tumorzunahme</li> <li>▪ dient womöglich der Instandhaltung der Mukosa</li> <li>▪ kann die Risiken der Chemo- und Radiotherapie mindern</li> <li>▪ kann wahrscheinlich den Erfolg einer Knochenmarktransplantation</li> </ul>	Ia, A

Autor/ Jahr/Studientyp	Thema	Studiendaten	Ergebnisse	Evidenz / Härtegrad
<b>Strasser et al.</b>  <b>2008</b>  randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie	Prävention von Docetaxel- oder Paclitaxel- assoziierten Geschmacks- veränderungen durch Glu- tamin	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Glutamingabe ab ersten Che- motherapietag, insgesamt über 2 Monate (30 g/Tag in 2-3 Do- sen)</li> <li>▪ 41 Probanden (20 Placebo, 21 Glutamin)</li> <li>▪ diverse Krebsarten</li> <li>▪ Frauen und Männer</li> </ul>	<p>on positiv beeinflussen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine Verbesserung der Ge- schmacksveränderungen</li> </ul>	Ib, A
<b>Topkan et al.</b>  <b>2012</b>  kontrollierte Stu- die	Einfluss von Glutamin auf die ÜD bei zeitgleicher Chemo- und Radiothera- pie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Glutamingabe 1 Woche vor und 2 Wochen nach der Therapie (10 g alle 8 Stunden)</li> <li>▪ 104 Probanden (48 Placebo, 56 Glutamin)</li> <li>▪ Lungenkrebs, fortgeschritten</li> <li>▪ Frauen und Männer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ vermindert die Häufigkeit der schweren akuten radiotherapie- bedingten Ösophagitis (RBÖ) und der späten RBÖ</li> <li>▪ reduziert die Häufigkeit von The- rapieabbrüchen und Gewichts- verlusten</li> <li>▪ kein Einfluss auf die ÜD</li> </ul>	Ila, B
<b><u>4.3 OMEGA-3-FETTSÄUREN</u></b>				
<b>Arshad et al.</b>  <b>2011</b>  Review	Anwendungsbereiche von omega-3-Fettsäure (n-3-Fs)-reichen Fischö- len in der Palliativmedi- zin	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 23 experimentelle Studien, 11 klinische Studien, 1988 bis 2009</li> <li>▪ Dauer der Supplementierung: 1 bis 12 Wochen</li> <li>▪ 474 Probanden insgesamt</li> <li>▪ Pankreaskrebs, fortgeschritten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wahrscheinlich sign. Verbesse- rung von Kachexie und LQ</li> <li>▪ begrenzte Evidenz für die opti- male Dosierung</li> <li>▪ Probleme bei der Compliance der Patienten</li> </ul>	Ia, A
<b>Colomer et al.</b>  <b>2007</b>	Einfluss von n-3-Fs auf klinische, biochemische und funktionelle Para-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 17 Studien, 1996 bis 2004</li> <li>▪ Dauer der Supplementierung: 1 Woche bis 10 Monate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Supplemente mit n-3-Fs sind wahrscheinlich mit einer Verbes- serung diverser klinischer, bio-</li> </ul>	Ia, A

Autor/ Jahr/Studientyp	Thema	Studiendaten	Ergebnisse	Evidenz / Härtegrad
systematisches Review	meter von Krebs und Kachexie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1.087 Probanden insgesamt</li> <li>▪ diverse Krebsarten, teilweise fortgeschritten</li> </ul>	<p>chemischer und LQ-Parameter assoziiert</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ die Evidenz zur Dauer der Supplementierung ist widersprüchlich, doch Daten deuten darauf hin, dass eine andauernde Substitution gute Ergebnisse bringt (&gt; 8 Wochen)</li> </ul>	
<b>Mazzotta, Jeney</b>  <b>2008</b>  systematisches Review	Einfluss von n-3-Fs auf Symptome, ÜD und LQ der Kachexie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 7 gut angelegte, randomisierte, kontrollierte Studien, 1998 bis 2006</li> <li>▪ Dauer der Supplementierung: 2 bis 8 Wochen</li> <li>▪ 1.319 Probanden insgesamt</li> <li>▪ diverse Krebsarten teilweise fortgeschritten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ n-3-Fs allein haben keinen sign. Einfluss</li> <li>▪ gastrointestinale und Pankreastumore sprechen besser auf mehrfach ungesättigte Fettsäuren (MUFs) an</li> <li>▪ Dauer der Supplementierung wahrscheinlich zu kurz</li> <li>▪ die Auswirkung verbesserter biochemischer Marker auf Physiologie, LQ und ÜD ist ungeklärt</li> <li>▪ eine Kombinationstherapie ist meist die sinnvollste Methode</li> </ul>	Ia, A
<b>Murphy et al.</b>  <b>2011</b>  Minireview	Einfluss von n-3-Fs auf FFM	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 4 Studien, 2009 bis 2011</li> <li>▪ Dauer der Supplementierung: 26 Tage bis 10 Wochen</li> <li>▪ 157 Probanden insgesamt</li> <li>▪ diverse Krebsarten, teilweise fortgeschritten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Compliance ist schwach</li> <li>▪ wahrscheinlich positive Effekte auf Zunahme, Aufrechterhaltung und geringeren Verlust an FFM</li> </ul>	Ia, A
<b>Read et al.</b>	Einfluss von EPA auf Er-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ EPA-Gabe 3 Wochen vor und</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ kleine sign. Verbesserungen des</li> </ul>	nicht ein-

Autor/ Jahr/Studientyp	Thema	Studiendaten	Ergebnisse	Evidenz / Härtegrad
<b>2007</b>  Phase II-, Open- Label-Studie	nährungs- und Entzündungszustand	<ul style="list-style-type: none"> <li>bei weiteren 3 Chemotherapie-Zyklen (480 ml täglich, oral)</li> <li>▪ 23 Probanden (15 vervollständigten Studie)</li> <li>▪ Kolorektalkrebs, z.T. mangelernährt, fortgeschritten</li> <li>▪ Frauen und Männer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>C-reaktiven Proteins, klinisch irrelevant</li> <li>▪ Auswirkung auf LQ unschlüssig</li> <li>▪ keine sign. Verbesserung der FFM und des Ernährungszustands</li> <li>▪ Erhaltung des Gewichts</li> </ul>	deutlich bewertbar
<b>van der Meij et al.</b>  <b>2012</b>  randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie	Einfluss von n-3-Fs auf LQ, LF, Handgriff-Kraft und körperliche Aktivität	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ n-3-Fs-Gabe 2x täglich über 5 Wochen (2,94 g/Tag, flüssig)</li> <li>▪ 40 Probanden (20 Placebo, 20 n-3-Fs)</li> <li>▪ Lungenkrebs, fortgeschritten, multimodale Behandlung</li> <li>▪ Frauen und Männer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Compliance niedriger als erwartet</li> <li>▪ wahrscheinlich sign. Verbesserung der LQ, LF, kognitiven Funktion, sozialen Funktion bei multimodaler Therapie</li> <li>▪ sign. Verminderung von Übelkeit und Erbrechen</li> <li>▪ trägt zur Erhaltung des Gewichts und der LQ, nicht jedoch zum Überleben bei</li> </ul>	Ib, A
<b>van der Meij et al.</b>  <b>2011</b>  systematisches Review	Einfluss von n-3-Fs auf den klinischen Verlauf bei Krebs	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 36 randomisierte, kontrollierte Studien, 1996 bis 2010</li> <li>▪ Dauer der Supplementierung: 2 Wochen bis 2 Jahre</li> <li>▪ 2.665 Probanden insgesamt</li> <li>▪ diverse Krebsarten, teilweise fortgeschritten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ reduziert wahrscheinlich die KVD nach Operationen</li> <li>▪ positive Effekte auf klinische Parameter während der Intensivpflege</li> <li>▪ orale und enterale Supplemente können Diarrhoe oder fischigen Geschmack auslösen</li> </ul>	Ia, A

In allen oben aufgeführten Studien ist zu erkennen, dass die Forschung im Bereich der Onkologie sehr häufig nur kleine Probandengruppen aufweist. Bei allen drei Substraten konnte eine Verlängerung der Überlebensdauer sowie eine auf bestimmte Tumorarten begrenzte Wirkung ausgeschlossen werden.

#### **4.1 L-Carnitin**

Die Studienlage zu L-Carnitin in der Krebstherapie ist zurzeit noch sehr dürftig und nicht aussagekräftig. Die Toleranz und Compliance für dieses Substrat scheint jedoch sehr gut zu sein. Anhand der untersuchten Studien ist zu erkennen, dass L-Carnitin bereits nach kurzer Zeit die Blutwerte erhöht (Cruciani et al., 2009; Kraft et al., 2012). Andere positive Effekte zeigen sich jedoch erst nach einer länger andauernden Supplementierung (> 12 Wochen). Bei fortgeschrittenen Krebsstadien ist L-Carnitin womöglich in der Lage, das Gewicht sowie die Lebensqualität zu verbessern (Kraft et al., 2012; Macciò et al., 2012). Weiterhin ist zu erkennen, dass L-Carnitin in Kombination mit Megestrolacetat und Celecoxib bei Frauen mit gynäkologischen Tumoren wahrscheinlich einen Einfluss auf das Fatigue-Syndrom hat (Macciò et al., 2012). In einer ähnlichen Studie mit beiden Geschlechtern konnten keine positiven Auswirkungen der kombinierten Supplementierung auf die Kachexie festgestellt werden (Madeddu et al., 2012). Das von Silvério et al. durchgeführte Review zeigt, dass L-Carnitin vermutlich in der Lage ist die systemische Inflammation sowie den oxidativen Stress zu verringern und wahrscheinlich die Energieaufnahme der Kachexiepatienten zu verbessern (Silvério et al., 2011). Der mögliche Einfluss von L-Carnitin auf den Energiestoffwechsel wurde nur in zwei Studien berücksichtigt (Macciò et al., 2012; Silvério et al., 2011). So verzeichnet die Untersuchung von Macciò et al. Verbesserungen des Grundumsatzes und das Review von Silvério et al. weist auf einen möglichen Einfluss auf die Energieaufnahme hin.

## **4.2 Glutamin**

Erste Recherchen zu Glutamin führten zu dem Ergebnis, dass dieses Supplement keinen direkten Beitrag zur Verbesserung der Lebensqualität leistet. Jedoch ging aus anderen Studien hervor, dass diese Aminosäure eine positive Wirkung auf die Nebenwirkungen von Radio- und Chemotherapie hat. Da diese beiden Therapiearten auch zur Schmerzbehandlung in der Palliativmedizin eingesetzt werden (Hanekop et al., 2000), wurde der Einfluss von Glutamin auf die Verbesserung des Befindens während einer solchen Therapiephase untersucht.

Die Datenlage zu Glutamin in der Behandlung therapiebedingter Nebenwirkungen ist umstritten (Crowther, 2009; Kuhn et al., 2010). Die Richtlinie zur Glutamingabe für die Prävention und Therapie der chemo- und strahlentherapiebedingten Entzündung der Schleimhaut im Verdauungstrakt, Mukositis, ist aus solchen Gründen zurückgezogen worden (Gibson et al., 2013). Einige Studien zeigen jedoch durchaus positive Effekte auf die Gesundheit und Funktionalität des Verdauungstraktes. So reduziert Glutamin wahrscheinlich den Grad der strahlungsinduzierten Diarrhoe (Kucuktulu et al., 2012) sowie die Häufigkeit von schweren akuten und späten Entzündungen der Speiseröhre infolge der Radiotherapie (Topkan et al., 2012). In mehreren Studien konnte zudem festgestellt werden, dass Glutamin den Ernährungszustand aufrechterhält, indem es den Stoffwechsel positiv beeinflusst (Gibson et al., 2013; Kuhn et al., 2010; Topkan et al., 2012). Eine Verbesserung der chemotherapiebedingten Geschmacksveränderungen durch Glutamin konnte nicht bestätigt werden (Strasser et al., 2008).

## **4.3 Omega-3-Fettsäuren**

Die Untersuchungen dieses Supplements weisen die beste Evidenz auf. Trotz dessen ist die Compliance der Patienten sehr niedrig und eine optimale Dosierung noch nicht bestimmt worden. Die Bedeutung der Omega-3-Fettsäuren in der Krebstherapie wird dennoch durch die umfangreiche Datenlage bekräftigt. Nahezu alle Untersuchungen zeigen, dass die essentiellen Fettsäuren die Kachexie sowie die Lebensqualität wahrscheinlich verbessern (Arshad et al., 2011; Colomer et al., 2007; Murphy et al., 2011; Read et al., 2007; van der Meij et al., 2012; van der Meij et al., 2011). Lediglich die Ergebnisse aus

dem von Mazzotta und Jeney durchgeführten Review stehen im leichten Widerspruch. Hier sind für Omega-3-Fettsäuren allein keine positiven Effekte zu verzeichnen. In Kombination mit anderen Substraten zeigen sie jedoch eine Wirkung auf das Gewicht und die Lebensqualität (Mazzotta, Jeney, 2009). Weiterhin ist zu erkennen, dass Omega-3-Fettsäuren vermutlich die kognitive und physikalische Leistungsfähigkeit stärken (Colomer et al., 2007; van der Meij et al., 2012), systemische Entzündungsreaktionen herabsetzen (Colomer et al., 2007; Read et al., 2007) sowie die Häufigkeit und das Ausmaß von Komplikationen verringert (Colomer et al., 2007; van der Meij et al., 2012; van der Meij et al., 2011).

## 5. Diskussion

Die Bedeutung einer palliativen Behandlung kachektischer Tumorpatienten tritt immer mehr in den Vordergrund. Die Patienten sprechen aufgrund des Ernährungszustandes weniger auf die Krebstherapie an und weisen eine niedrigere Überlebenszeit auf. Da zudem das Leiden in der letzten Lebensphase steigt, liegt das Ziel einer solchen Behandlung in der Verbesserung der Lebensqualität.

Die tumorassoziierte Kachexie geht mit abnormen Stoffwechselveränderungen einher. Appetitlosigkeit, Eiweißverluste, Entzündungsreaktionen, Hypermetabolismus und das Fatigue-Syndrom stellen dabei sowohl mögliche Ursachen als auch Folgen dar. Die Erkrankten sind aufgrund dieser Veränderungen in ihrer Mobilität eingeschränkt, chronisch erschöpft und begrenzt in der Lage ihren Alltag aktiv zu gestalten. Die spezifischen Hintergründe dafür sind bisher noch nicht im Detail geklärt. Jedoch zeigt sich, dass die systemische Inflammation sowie vom Tumor ausgeschüttete Stoffe womöglich einen großen Beitrag leisten.

Das Ziel dieser Arbeit war, die Möglichkeiten einer Supplementierung von L-Carnitin, Glutamin und Omega-3-Fettsäuren zu untersuchen und daraufhin Empfehlungen für die palliative Ernährungstherapie abzuleiten. Die Verbesserung der Lebensqualität stand dabei stets im Vordergrund. Darüber hinaus sollen nun in der Diskussion die Wirkungen dieser Substrate mit der Pathophysiologie in Verbindung gebracht und vermutliche Schlüsseffekte aufgezeigt werden.

### 5.1 L-Carnitin

Die Ergebnisse der untersuchten Studien machen L-Carnitin für die Palliativpflege interessant. Vor allem die gute Verträglichkeit und hohe Compliance sind hierbei entscheidende Kriterien. Die Steigerung der Lebensqualität und des Gewichts sind, physiologisch gesehen, vermutlich auf die Rolle des L-Carnitins im Energie- und Fettsäurestoffwechsel zurückzuführen. Die erleichterte Aufnahme von Acyl-Coenzym A in die Mitochondrien (Silvério et al., 2011) ermöglicht eine bessere Verwertung der Nahrungsenergie, wodurch die

Patienten möglicherweise wieder aktiver ihren Alltag gestalten können und daraufhin neuen Mut fassen sowie Lebensfreude erfahren. Darüber hinaus kann aufgrund der wahrscheinlich verbesserten Körperzusammensetzung (Verhältnis von Fettmasse zu fettfreier Masse) und positiven Effekte auf die systemische Inflammation sowie den oxidativen Stress, den Einsatz von L-Carnitin bereits vor einer Palliativsituation zur Prävention einer Kachexie in Erwägung gezogen werden. Die elementare Rolle von L-Carnitin im Fettsäure- und Energiestoffwechsel ist auch hierbei ausschlaggebend.

Da die Datenlage bei diesem Substrat jedoch recht schwach ist und keine hohe Evidenz aufweist, sind Empfehlungen zur Substituierung derzeit nicht realisierbar. Um die Möglichkeiten und Grenzen des L-Carnitins in der Komplementärmedizin der Onkologie festzustellen und diese Substanz als Interventionsmöglichkeit zuzulassen, sind weitere Studien nötig. Damit einschlägige Empfehlungen ermittelt werden können, sollten diese Untersuchungen eine möglichst hohe Probandenzahl aufweisen, randomisiert und Placebo-kontrolliert gestaltet sein. Notwendige Forschungsansätze sind dabei die Bestätigung oder Verwerfung der positiven Wirkung auf die Kachexie sowie die Lebensqualität, das Auffinden von eventuellen Nebenwirkungen, die Interaktion des L-Carnitins mit dem Tumorstoffwechsel, die Eignung zur oralen Applikation und die Bestimmung einer optimalen Dosierung.

## **5.2 Glutamin**

Glutamin wurde bisher als geeignetes Mittel zur Prävention der Nebenwirkungen einer Chemo- und/oder Radiotherapie vermutet. Die aktuelle Studienlage lässt jedoch keine Empfehlungen für dessen Einsatz als Supplement zu. Ein Aspekt, der die Konzession derzeit nicht ermöglicht, ist die Uneinigkeit bezüglich der Toxizität. So raten frühere Untersuchungen von einer Glutamingabe aufgrund starker Giftigkeit ab. Neuere Studien weisen hingegen darauf hin, dass Glutamin nicht toxisch ist. Die Anzahl der Probanden in diesen Studien ist jedoch gering, sodass sich die Ergebnisse nicht zur Erstellung einer Leitlinie eignen (Gibson et al., 2013). Eine aktuelle Studie zum Tumorstoffwechsel zeigt zudem, dass Krebsgewebe sowohl Glukose als auch Glutamin zur Energiegewinnung heranzieht (Qu et al., 2012). Aufgrund dessen steht die positive Wirkung auf die Therapienebenwir-

kungen mit einem wahrscheinlichen Tumorwachstum durch Glutamin im Widerspruch. Weiterhin wird darauf hingewiesen, dass Glutamin die Wirkung bestimmter Zytostatika herabsetzt und somit die effektive Krebsbekämpfung mindert. So gilt Glutamin als Hemmstoff für Doxorubicin, MTX, Paclitaxel und Vincristin (Praxis für Hämatologie und Onkologie, o. J.).

Trotz der bestehenden Unstimmigkeiten und der daraus resultierenden Ablehnung für den Einsatz in der Praxis, legen vereinzelte Ergebnisse nahe, dass Glutamin vielleicht das Befinden kachektischer Patienten verbessern kann. So sind die Verbesserung der Darmwerte, die Prävention der intestinalen Permeabilität und der chemotherapieinduzierten Darmvergiftung mit den physiologischen Funktionen von Glutamin vereinbar. Da diese Aminosäure die Epithelzellen im Darm ernähren und dadurch das Immunsystem aufrechterhalten, ist eine Verringerung therapieassoziierter Schädigungen wahrscheinlich. Die Erhaltung des Ernährungszustands, möglicherweise durch eine effizientere Nährstoffresorption, sowie das verminderte Ausmaß strahlungsbedingter Diarrhoen gehen damit einher.

Die in der Palliativpflege eingesetzte Radio- oder Chemotherapie zur Schmerzbehandlung hat keine Nebenwirkungen, wie beispielsweise eine Mukositis, zur Folge (Dr. Jutta Hübner, 08.02.2013). Aufgrund dessen ist eine Supplementierung von Glutamin zur Prävention und Behandlung der unerwünschten Folgen in diesem Fall nicht notwendig. Allerdings zeigt das Review von K. S. Kuhn et al., dass Verbesserungen der Lebensqualität denkbar sind. Dieses Ergebnis verweist vielleicht doch auf einen möglichen Einsatz des Glutamins in der Palliativpflege kachektischer Krebspatienten.

Um die Relevanz von Glutamin für die palliative Behandlung zu ermitteln, sind weitere Forschungen nötig. In diesen sind zunächst die Unstimmigkeiten bezüglich der Toxizität und des Tumorwachstums zu klären, da sie einen entscheidenden Einfluss auf das Überleben und die Lebensqualität haben können. Weitergehende Untersuchungen sollten sich explizit mit der Verbesserung der Lebensqualität beschäftigen. Dazu sind Analysen zu den Wirkungsbereichen, den Möglichkeiten einer oralen Applikation, eventuellen Nebenwirkungen sowie die Findung einer optimalen Dosierung notwendig.

### 5.3 Omega-3-Fettsäuren

Die entzündungshemmende Wirkung der Omega-3-Fettsäuren kann in der Komplementärtherapie von Krebspatienten von großem Nutzen sein. So besteht die Möglichkeit, dass sich die systemische Inflammation lindert und somit auch der Appetit gesteigert sowie das Fatigue-Syndrom, der Muskelverlust und der Hypermetabolismus reguliert oder reduziert werden. Vereinzelt Studien haben den physiologischen Aspekt bereits aufgegriffen (Cerchiatti et al., 2007; Silva et al., 2012).

Einige der hier untersuchten Studien zur Wirkung der Omega-3-Fettsäuren auf die Kachexie und Lebensqualität von Krebspatienten zeigen bereits eine hohe Evidenz. Dennoch scheitert deren Einsatz in der Palliativmedizin noch an der Umsetzung. So zeigen nahezu alle Studien eine extrem niedrige Compliance. Derzeitige Fischölkapseln sind relativ groß, liegen lange im Magen und lösen zum Teil Aufstoßen aus, wodurch über lange Zeit ein fischiger Geschmack verbleiben kann. Flüssige Nahrungsergänzungen als Trinknahrung hingegen sättigen schnell (Dr. Jutta Hübner, 08.02.2013). Da Kachexiepatienten häufig unter Appetitlosigkeit leiden, ist es verständlich, dass die Erkrankten diese Produkte ablehnen. Sie nutzen stattdessen den geringen Appetit für Nahrung, die ihnen schmeckt. Eine enterale oder parenterale Applikation wäre hierbei eine Alternative, doch in der Palliativpflege nicht zu realisieren. Diese Ernährungsformen stellen für Patienten in der letzten Lebensphase eine zusätzliche Belastung dar, mindern das Gefühl der Selbstständigkeit und somit auch die Lebensqualität. Was ist nun der Schlüssel zum Erfolg? Die Entwicklung von Omega-3-Fettsäure-reichen Kapseln, die kleiner sind und sich erst im Darm auflösen, könnte eine Möglichkeit sein. Mit solchen Präparaten können die Trigger für die Ablehnung eliminiert werden. Neuere Forschungen zur Compliance und Wirkkraft sind im Anschluss an die Entwicklung solcher Kapseln notwendig. Bestätigen sich die positiven Effekte auf die Kachexie und/oder Lebensqualität und ist die Compliance stark, steht einem Einsatz von Omega-3-Fettsäuren als Supplement in der Palliativpflege nichts mehr im Weg.

Die derzeit bestehende Uneinigkeit über die optimale Dosierung ist ein weiterer elementarer Bestandteil künftiger Studien. So muss sowohl die wirksamste und zugleich möglichst nebenwirkungsfreie Menge bestimmt werden. Zu den wichtigsten Nebenwirkungen

zählen die erhöhte Blutungsneigung sowie Übelkeit und Erbrechen bei Aufnahme größerer Mengen. Bei einer täglichen Zufuhr von maximal 3 g Omega-3-Fettsäuren sind erwartungsgemäß keine unerwünschten Wirkungen zu verzeichnen (Bundesinstitut für Risikobewertung, 2006).

#### **5.4 Ethische Aspekte zum Einsatz der Supplemente in der Palliativpflege**

Sollten L-Carnitin, Glutamin und Omega-3-Fettsäuren in Zukunft als Supplemente in der palliativen Betreuung kachektischer Krebspatienten Anwendung finden, sind dennoch die Grundsätze der Ernährungstherapie voranzustellen. Das Ziel der Verbesserung der Lebensqualität kann nämlich nur erreicht werden, wenn der Patient sich wohlfühlt und keinen zusätzlichen Belastungen ausgesetzt ist. So darf zum einen kein Patient zur Einnahme gezwungen werden und zum anderen ist die Supplementierung nur oral anzuwenden. Künftige Studien sollten diese Aspekte bereits in die Planung mit einbeziehen. Wahrscheinlich auftretende Nebenwirkungen sind durch entsprechende Dosierungen auszuschließen.

#### **5.5 Bewertung der Methodik in Hinblick auf die Ergebnisse**

Die in der Arbeit verwendeten Studien ermöglichen nur einen begrenzten Einblick in die Thematik. Durch fehlende Volltexte und die zeitlich eingeschränkte Suche fielen wahrscheinlich gut angelegte Studien aus der Wertung heraus. Diese hätten vielleicht die eine oder andere Wirkung noch verdeutlicht beziehungsweise widerlegt. Zu diesen Studien zählen unter anderem:

- Cruciani et al. (2012) „L-Carnitine supplementation for the management of fatigue in patients with cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial“ (kein Volltext)
- Fearon et al. (2003) “Effect of a protein and energy dense n-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia” (Zeitpunkt)

Trotzdem gibt diese Arbeit einen grundlegenden Überblick des aktuellen Stands der Wissenschaft und die für die Zukunft erforderlichen Forschungsansätze.

## 6. Fazit und Ausblick

Mangelernährte Krebspatienten erfahren in der letzten Lebensphase aufgrund ihrer physiologischen und psychologischen Lage Einschränkungen ihrer Lebensqualität. L-Carnitin, Glutamin und Omega-3-Fettsäuren sind bezüglich der Verbesserung des Befindens von Tumorpatienten immer wieder Thema in der Forschung.

In den hier untersuchten Studien zeigt sich, dass L-Carnitin und Omega-3-Fettsäuren wahrscheinlich einen Einfluss auf die Verbesserung der Kachexiesymptome sowie Lebensqualität haben. Die Wirkung des Glutamins in diesem Bezug wurde bisher nicht explizit untersucht. Hingegen waren dessen Effekte auf die Nebenwirkungen der Krebstherapie Thema der Studien. In diesen ist zu erkennen, dass die Wirkung von Glutamin umstritten ist.

Basierend auf den Ergebnissen und dem Grad der Evidenz, sind aktuell keine Empfehlungen für den Einsatz von L-Carnitin, Glutamin und Omega-3-Fettsäuren als Supplemente in der Palliativmedizin möglich. Wo bei L-Carnitin und Glutamin aussagekräftige Studien fehlen, liegt das Problem bei den Omega-3-Fettsäuren, aufgrund schwacher Compliance, in der praktischen Umsetzung. Aus diesem Grund ist in zukünftigen Studien bei Glutamin der Aspekt der Lebensqualitätsverbesserung überhaupt aufzugreifen. Bei L-Carnitin hingegen sollten auf Grundlage der bisherigen Untersuchungen qualitativ hochwertige und aussagekräftige Studien erfolgen. Zur Verbesserung der Compliance von Omega-3-Fettsäure-Supplementen stellt die Entwicklung neuer Präparate den notwendigen Inhalt künftiger Forschungsansätze dar.

In der gesamten Arbeit spiegelt sich der Forschungsbedarf im Bereich der bösartigen Neubildungen wieder. So sind die pathophysiologischen Hintergründe nicht geklärt, kein Heilmittel gefunden und auch die komplementärmedizinischen Möglichkeiten der Ernährung nicht ausschöpfend erfasst worden. Obwohl die Diagnose und Behandlung von Krebserkrankungen immer besser werden, ist ein Ende der Forschungsarbeit in diesem Bereich noch nicht abzusehen.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die tumorbedingte Kachexie ist als multifaktorielles Syndrom definiert und geht mit einer verminderten Lebenserwartung einher. Da die Kachexie nicht heilbar ist und die Lebensqualität der Krebspatienten herabsetzt, strebt die Palliativmedizin eine Linderung der Beschwerden an. Das Ziel der Bachelorarbeit ist daher, die aktuelle Studienlage zur Wirkung von L-Carnitin, Glutamin und Omega-3-Fettsäuren in der Palliativpflege zu diskutieren und mögliche Empfehlungen abzuleiten.

**Methoden:** Die Studiensuche erfolgte über die Datenbank PubMed. Die ausgewählten Studien wurden hinsichtlich ihrer Evidenz bewertet und nach Härtegraden gewichtet.

**Ergebnisse:** L-Carnitin und Omega-3-Fettsäuren verbessern wahrscheinlich die Kachexiesymptome sowie die Lebensqualität bei Krebspatienten. Dies äußert sich in Gewichtszunahme und Reduktion der systemischen Inflammation. Glutamin zeigt hingegen positive Wirkung auf die Gesundheit und Funktionalität des Verdauungstraktes.

**Diskussion und Fazit:** Aufgrund der niedrigen Evidenz einiger Studien und schwacher Compliance der Omega-3-Fettsäure-Supplemente sind derzeit keine Empfehlungen für den Einsatz der Substrate in der Palliativpflege möglich. Daher sind weitere qualitative und aussagekräftige Forschungen notwendig.

## Abstract

**Background:** Cancer cachexia is a multifactorial syndrome which includes a loss of expectation of life. Since cachexia is incurable and reduces patient quality of life, palliative care aspires to an abatement of the symptoms. The aim of the bachelor thesis is the discussion of current studies which describe the effect of l-carnitine, glutamine and omega 3 fatty acids in palliative care and to deduce possible recommendations.

**Methods:** The database PubMed was used for the research. Selected studies were assessed concerning their evidence and rated by recommendation grades.

**Results:** L-carnitine and omega 3 fatty acids probably improve cachexia symptoms and quality of life in cancer patients. Weight gain and diminution of systematic inflammation are the results. Whereas glutamine shows positive effect on health and functionality of the digestive tract.

**Discussion and conclusion:** Due to the low evidence of the studies and poor compliance of omega 3 fatty acid supplements at present, there is no possibility for a recommendation to use these substrates in palliative care. More qualitative and significant investigations are necessary and should be done.

## Literaturverzeichnis

- Alemán, M. R., Santolaria, F., Batista, N., La Vega, M. de, González-Reimers, E., Milena, A., Llanos, M., Gómez-Sirvent, J. L. (2002). Leptin role in advanced lung cancer. A mediator of the acute phase response or a marker of the status of nutrition? *Cytokine*, 19 (1), S. 21–26.
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (2011). Leitlinienreport. Düsseldorf. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (2001). Systematische Evidenz-Recherche. *Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualität*, 95 (Suppl. 1), S. 35–43.
- Arends, J. (2010). Prognostische Bedeutung der Mangelernährung in der Onkologie, in: Weimann, A., Schütz, T., Lochs, H. (Hrsg.), *Krankheitsbedingte Mangelernährung. Eine Herausforderung für unser Gesundheitswesen?*, Lengerich: Pabst Science Publishers.
- Arends, J. (2012). Ernährung von Tumorpatienten. *Aktuelle Ernährungsmedizin*, 37 (02), S. 91–106.
- Arends, J., Bodoky, G., Bozzetti, F., Fearon, K., Muscaritoli, M., Selga, G., van Bokhorst-de Schueren, M., Meyenfeldt, M. von, Zürcher, G., Fietkau, R., Aulbert, E., Frick, B., Holm, M., Kneba, M., Mestrom, H., Zander, A. (2006). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clinical Nutrition*, 25 (2), S. 245–259.
- Arshad, A., Al-Leswas, D., Stephenson, J., Metcalfe, M., Dennison, A. (2011). Potential applications of fish oils rich in n-3 fatty acids in the palliative treatment of advanced pancreatic cancer. *British Journal of Nutrition*, 106 (06), S. 795–800.
- Bozzetti, F., Arends, J., Lundholm, K., Micklewright, A., Zürcher, G., Muscaritoli, M. (2009). ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clinical Nutrition*, 28 (4), S. 445–454.
- Bundesinstitut für Risikobewertung (2006). Müssen Fischverzehrer ihre Ernährung durch Fischöl-Kapseln ergänzen? Information Nr. 034/2006 des BfR. Berlin. Bundesinstitut für Risikobewertung.
- Cahill, G. F., Aoki, T. T., Brennan, M. F., Müller, W. A. (1972). Insulin and muscle amino acid balance. *Proceedings of the Nutrition Society*, 31 (2), S. 233–238.
- Calder, P. C. (2008). Omega-3-Fettsäuren. *Schweizer Zeitschrift für Ernährungsmedizin* (5), S. 23–28.
- Carson, J. A., Baltgalvis, K. A. (2010). Interleukin 6 as a Key Regulator of Muscle Mass during Cachexia. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 38 (4), S. 168–176.
- Cerchiatti, L. C. A., Navigante, A. H., Castro, M. A. (2007). Effects of eicosapentaenoic and docosahexaenoic n-3 fatty acids from fish oil and preferential Cox-2 inhibition on systemic syndromes in patients with advanced lung cancer. *Nutrition and cancer*, 59 (1), S. 14–20.

- Chance, W., Balasubramaniam, A., Dayal, R., Brown, J., Fischer, J. (1994). Hypothalamic concentration and release of neuropeptide Y into microdialysates is reduced in anorectic tumor-bearing rats. *Life Sciences*, 54 (24), S. 1869–1874.
- Colomer, R., Moreno-Nogueira, J. M., García-Luna, P. P., García-Peris, P., García-de-Lorenzo, A., Zarazaga, A., Quecedo, L., del Llano, J., Usán, L., Casimiro, C. (2007). N-3 Fatty acids, cancer and cachexia: a systematic review of the literature. *British Journal of Nutrition*, 97 (05), S. 823.
- Costa, G., Donaldson, S. S. (1979). Effects of Cancer and Cancer Treatment on the Nutrition of the Host. *New England Journal of Medicine*, 300 (26), S. 1471–1474.
- Crowther, M. (2009). Symposium 4: Hot topics in parenteral nutrition A review of the use of glutamine supplementation in the nutritional support of patients undergoing bone-marrow transplantation and traditional cancer therapy. *Proceedings of the Nutrition Society*, 68 (03), S. 269.
- Cruciani, R. A., Dvorkin, E., Homel, P., Culliney, B., Malamud, S., Lapin, J., Portenoy, R. K., Esteban-Cruciani, N. (2009). L-Carnitine Supplementation in Patients with Advanced Cancer and Carnitine Deficiency: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Journal of Pain and Symptom Management*, 37 (4), S. 622–631.
- Cruciani, R. A., Dvorkin, E., Homel, P., Culliney, B., Malamud, S., Shaiova, L., Fleishman, S., Lapin, J., Klein, E., Lesage, P., Portenoy, R., Esteban-Cruciani, N. (2004). L-carnitine supplementation for the treatment of fatigue and depressed mood in cancer patients with carnitine deficiency: a preliminary analysis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1033, S. 168–176.
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (2012). Ernährung in der Palliativmedizin. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. <http://dge.de/modules.php?name=News&file=article&sid=1223>. Stand: 15.2.2013.
- DeWys, W. D. (1986). Weight loss and nutritional abnormalities in cancer patients: incidence, severity and significance. *Clinics in Oncology*, 5 (2), S. 251–261.
- Dodson, W. L., Sachan, D. S., Krauss, S., Hanna, W. (1989). Alterations of serum and urinary carnitine profiles in cancer patients: hypothesis of possible significance. *Journal of the American College of Nutrition*, 8 (2), S. 133–142.
- Dr. Jutta Hübner (08.02.2013). L-Carnitin, Glutamin und Omega-3-Fettsäuren als Supplemente in der Palliativpflege. direktes Gespräch.
- Dulloo, A. G. (1997). Regulation of body composition during weight recovery: integrating the control of energy partitioning and thermogenesis. *Clinical Nutrition*, 16 (Suppl. 1), S. 25–35.
- Ebisui, C., Tsujinaka, T., Morimoto, T., Kan, K., Iijima, S., Yano, M., Kominami, E., Tanaka, K., Monden, M. (1995). Interleukin-6 induces proteolysis by activating intracellular proteases (cathepsins B and L, proteasome) in C2C12 myotubes. *Clinical science (London, England : 1979)*, 89 (4), S. 431–439.
- Espat, N. J., Auffenberg, T., Rosenberg, J. J., Rogy, M., Martin, D., Fang, C. H., Hasselgren, P. O., Copeland, E. M., Moldawer, L. L. (1996). Ciliary neurotrophic factor is catabolic

and shares with IL-6 the capacity to induce an acute phase response. *The American journal of physiology*, 271 (1 Pt 2), S. R185-90.

Faber, G., Beinert, T., Hass, H., Lotze, C. (2011). Krebs und Ernährung. *Der Onkologe*, 17 (10), S. 906–912.

Falconer, J. S., Fearon, K. C. H., Plester, C. E., Ross, J. A., Carter, D. C. (1994). Cytokines, the Acute-Phase Response, and Resting Energy Expenditure in Cachectic Patients with Pancreatic Cancer. *Annals of Surgery*, 219 (4), S. 325–331.

Fan, W., Boston, B. A., Kesterson, R. A., Hruby, V. J., Cone, R. D. (1997). Role of melanocortinergergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome. *Nature*, 385 (6612), S. 165–168.

Fearon, K., Strasser, F., Anker, S. D., Bosaeus, I., Bruera, E., Fainsinger, R. L., Jatoi, A., Loprinzi, C., MacDonald, N., Mantovani, G., Davis, M., Muscaritoli, M., Ottery, F., Radbruch, L., Ravasco, P., Walsh, D., Wilcock, A., Kaasa, S., Baracos, V. E. (2011). Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *The Lancet Oncology*, 12 (5), S. 489–495.

Fredrix, E. W., Soeters, P. B., Wouters, E. F., Deerenberg, I. M., Meyenfeldt, M. F. von, Saris, W. H. (1991). Effect of different tumor types on resting energy expenditure. *Cancer research*, 51 (22), S. 6138–6141.

Gibson, R. J., Keefe, D. M. K., Lalla, R. V., Bateman, E., Blijlevens, N., Fijlstra, M., King, E. E., Stringer, A. M., Velden, W. J. F. M., Yazbeck, R., Elad, S., Bowen, J. M. (2013). Systematic review of agents for the management of gastrointestinal mucositis in cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, 21 (1), S. 313–326.

Graziano, F., Bisonni, R., Catalano, V., Silva, R., Rovidati, S., Mencarini, E., Ferraro, B., Canestrari, F., Baldelli, A. M., Gaetano, A. de, Giordani, P., Testa, E., Lai, V. (2002). Potential role of levocarnitine supplementation for the treatment of chemotherapy-induced fatigue in non-anaemic cancer patients. *British journal of cancer*, 86 (12), S. 1854–1857.

Haberland, B., Müller-Busch, H. C. (2010). Leitlinien in der Palliativmedizin. Ein Überblick zum Stand von Empfehlungen. *Angewandte Schmerztherapie und Palliativmedizin*, 10 (Sonderheft 2), S. 6–11.

Hanekop, G. G., Ensink, F. B. M., Bautz, M. T., Kettler, D. (2000). Schmerztherapie in der Palliativmedizin. *Der Internist*, 41, S. 633–640.

Hasselgren, P. O. (1999). Glucocorticoids and muscle catabolism. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 2 (3), S. 201–205.

Hasselgren, P.-O., Wray, C., Mammen, J. (2002). Molecular regulation of muscle cachexia: it may be more than the proteasome. *Biochemical and biophysical research communications*, 290 (1), S. 1–10.

Hetzenauer, G., Pall, C., Willenbacher, W., Gastl, G. (2010). Ernährung bei onkologischen Patienten, in: Ledochowski, M. (Hrsg.), *Klinische Ernährungsmedizin* (1. Aufl.), Wien: Springer Verlag.

- Hockenberry, M. J., Hooke, M. C., Gregurich, M., McCarthy, K. (2009). Carnitine plasma levels and fatigue in children/adolescents receiving cisplatin, ifosfamide, or doxorubicin. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 31 (9), S. 664–669.
- Holm, E. (2010). Besonderheiten des Stoffwechsels beim Tumorpatienten, in: Weimann, A., Schütz, T., Lochs, H. (Hrsg.), *Krankheitsbedingte Mangelernährung. Eine Herausforderung für unser Gesundheitswesen?*, Lengerich: Pabst Science Publishers.
- Jagoe, R. T., Redfern, C. P. F., Roberts, R. G., Gibson, G. J., Goodship, T. H. J. (2002). Skeletal muscle mRNA levels for cathepsin B, but not components of the ubiquitin-proteasome pathway, are increased in patients with lung cancer referred for thoracotomy. *Clinical science (London, England : 1979)*, 102 (3), S. 353–361.
- Jatoi, A., Loprinzi, C. L., Sloan, J. A., Klee, G. G., Windschitl, H. E. (2001). Neuropeptide Y, leptin, and cholecystokinin 8 in patients with advanced cancer and anorexia. *Cancer*, 92 (3), S. 629–633.
- Kaatsch, P., Spix, C., Katalinic, A., Hentschel, S. (2012). *Krebs in Deutschland 2007/2008. Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.* Berlin: Robert-Koch-Institut.
- Khal, J., Hine, A. V., Fearon, K. C. H., Dejong, C. H. C., Tisdale, M. J. (2005). Increased expression of proteasome subunits in skeletal muscle of cancer patients with weight loss. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 37 (10), S. 2196–2206.
- Kim, H. (2011). Glutamine as an Immunonutrient. *Yonsei Medical Journal*, 52 (6), S. 892.
- Kraft, M., Kraft, K., Gärtner, S., Mayerle, J., Simon, P., Weber, E., Schütte, K., Stieler, J., Koula-Jenik, H., Holzhauer, P., Gröber, U., Engel, G., Müller, C., Feng, Y.-S., Aghdassi, A., Nitsche, C., Malfertheiner, P., Patrzyk, M., Kohlmann, T., Lerch, M. M. (2012). L-Carnitine-supplementation in advanced pancreatic cancer (CARPAN) - a randomized multicentre trial. *Nutrition Journal*, 11 (1), S. 52.
- Kucuktulu, E., Guner, A., Kahraman, I., Topbas, M., Kucuktulu, U. (2012). The protective effects of glutamine on radiation-induced diarrhea. *Supportive Care in Cancer*.
- Kuhn, K. S., Muscaritoli, M., Wischmeyer, P., Stehle, P. (2010). Glutamine as indispensable nutrient in oncology: experimental and clinical evidence. *European Journal of Nutrition*, 49 (4), S. 197–210.
- Llovera, M., Carbó, N., López-Soriano, J., García-Martínez, C., Busquets, S., Alvarez, B., Agell, N., Costelli, P., López-Soriano, F. J., Celada, A., Argilés, J. M. (1998). Different cytokines modulate ubiquitin gene expression in rat skeletal muscle. *Cancer letters*, 133 (1), S. 83–87.
- Lorite, M. J., Cariuk, P., Tisdale, M. J. (1997). Induction of muscle protein degradation by a tumour factor. *British journal of cancer*, 76 (8), S. 1035–1040.
- Lu, C.-Y., Shih, Y.-L., Sun, L.-C., Chuang, J.-F., Ma, C.-J., Chen, F.-M., Wu, D.-C., Hsieh, J.-S., Wang, J.-Y. (2011). The inflammatory modulation effect of glutamine-enriched total parenteral nutrition in postoperative gastrointestinal cancer patients. *The American surgeon*, 77 (1), S. 59–64.
- Macciò, A., Madeddu, C., Gramignano, G., Mulas, C., Floris, C., Sanna, E., Cau, M. C., Panzone, F., Mantovani, G. (2012). A randomized phase III clinical trial of a combined

- treatment for cachexia in patients with gynecological cancers: Evaluating the impact on metabolic and inflammatory profiles and quality of life. *Gynecologic Oncology*, 124 (3), S. 417–425.
- Madeddu, C., Dessì, M., Panzone, F., Serpe, R., Antoni, G., Cau, M. C., Montaldo, L., Mela, Q., Mura, M., Astara, G., Tanca, F. M., Macciò, A., Mantovani, G. (2012). Randomized phase III clinical trial of a combined treatment with carnitine + celecoxib ± megestrol acetate for patients with cancer-related anorexia/cachexia syndrome. *Clinical Nutrition*, 31 (2), S. 176–182.
- Malaguarnera, M., Risino, C., Gargante, M. P., Oreste, G., Barone, G., Tomasello, A. V., Costanzo, M., Cannizzaro, M. A. (2006). Decrease of serum carnitine levels in patients with or without gastrointestinal cancer cachexia. *World journal of gastroenterology : WJG*, 12 (28), S. 4541–4545.
- Mazzotta, P., Jeney, C. M. (2009). Anorexia-Cachexia Syndrome: A Systematic Review of the Role of Dietary Polyunsaturated Fatty Acids in the Management of Symptoms, Survival, and Quality of Life. *Journal of Pain and Symptom Management*, 37 (6), S. 1069–1077.
- Mirza, K. A., Tisdale, M. J. (2012). Role of Ca<sup>2+</sup> in proteolysis-inducing factor (PIF)-induced atrophy of skeletal muscle. *Cellular Signalling*, 24 (11), S. 2118–2122.
- Murphy, R. A., Yeung, E., Mazurak, V. C., Mourtzakis, M. (2011). Influence of eicosapentaenoic acid supplementation on lean body mass in cancer cachexia. *British Journal of Cancer*, 105 (10), S. 1469–1473.
- Omlin, A., Strasser, F. (2007). Tumorkachexie. *Der Onkologe*, 13 (7), S. 577–583.
- O'Riordain, M. G., Beaux, A. de, Fearon, K. C. (1996). Effect of glutamine on immune function in the surgical patient. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 12 (11-12 Suppl), S. S82-4.
- Pirlich, M., Schütz, T., Norman, K., Gastell, S., Lübke, H. J., Bischoff, S. C., Bolder, U., Frieling, T., Gülden-zoph, H., Hahn, K., Jauch, K.-W., Schindler, K., Stein, J., Volkert, D., Weimann, A., Werner, H., Wolf, C., Zürcher, G., Bauer, P., Lochs, H. (2006). The German hospital malnutrition study. *Clinical Nutrition*, 25 (4), S. 563–572.
- Praxis für Hämatologie und Onkologie (o. J.). Wechselwirkungen. Langen. Stand: 11.2.2013. <http://www.onkologie-langen.de/media/onkologie-langen-wechselwirkungen.pdf>.
- Qu, W., Oya, S., Lieberman, B. P., Ploessl, K., Wang, L., Wise, D. R., Divgi, C. R., Chodosh, L. P., Thompson, C. B., Kung, H. F. (2012). Preparation and Characterization of L-[5-11C]-Glutamine for Metabolic Imaging of Tumors. *Journal of Nuclear Medicine*, 53 (1), S. 98–105.
- Read, J. A., Beale, P. J., Volker, D. H., Smith, N., Childs, A., Clarke, S. J. (2007). Nutrition intervention using an eicosapentaenoic acid (EPA)-containing supplement in patients with advanced colorectal cancer. Effects on nutritional and inflammatory status: a phase II trial. *Supportive Care in Cancer*, 15 (3), S. 301–307.
- Rehner, G., Daniel, H. (2010). *Biochemie der Ernährung* (3. Aufl.). Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.

- Russell, S. T., Sanders, P. M., Tisdale, M. J. (2006). Angiotensin II directly inhibits protein synthesis in murine myotubes. *Cancer Letters*, 231 (2), S. 290–294.
- Sanders, P. M., Russell, S. T., Tisdale, M. J. (2005). Angiotensin II directly induces muscle protein catabolism through the ubiquitin–proteasome proteolytic pathway and may play a role in cancer cachexia. *British Journal of Cancer*, 93 (4), S. 425–434.
- Schlieper, C. A. (2004). *Grundfragen der Ernährung*. Hamburg: Dr. Felix Büchner - Handwerk und Technik.
- Shellock, F. G., Riedinger, M. S., Fishbein, M. C. (1986). Brown adipose tissue in cancer patients: possible cause of cancer-induced cachexia. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 111 (1), S. 82–85.
- Silva, J. d. A. P., Trindade, E. B. S. d. M., Fabre, M. E. d. S., Menegotto, V. M., Gevaerd, S., Buss, Z. d. S., Frode, T. S. (2012). Fish oil supplement alters markers of inflammatory and nutritional status in colorectal cancer patients. *Nutrition and cancer*, 64 (2), S. 267–273.
- Silvério, R., Laviano, A., Rossi Fanelli, F., Seelaender, M. (2011). I-carnitine and cancer cachexia: Clinical and experimental aspects. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2 (1), S. 37–44.
- Singleton, K. D., Serkova, N., Beckey, V. E., Wischmeyer, P. E. (2005). Glutamine attenuates lung injury and improves survival after sepsis: role of enhanced heat shock protein expression. *Critical care medicine*, 33 (6), S. 1206–1213.
- Statistisches Bundesamt (2012). *Gesundheit. Todesursachen in Deutschland*. Wiesbaden. Statistisches Bundesamt.
- Strasser, F., Demmer, R., Bohme, C., Schmitz, S.-F. H., Thuerlimann, B., Cerny, T., Gillesen, S. (2008). Prevention of Docetaxel- or Paclitaxel-Associated Taste Alterations in Cancer Patients with Oral Glutamine: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study. *The Oncologist*, 13 (3), S. 337–346.
- Tisdale, M. J. (2009). Mechanisms of Cancer Cachexia. *Physiological Reviews*, 89 (2), S. 381–410.
- Topkan, E., Parlak, C., Topuk, S., Pehlivan, B. (2012). Influence of oral glutamine supplementation on survival outcomes of patients treated with concurrent chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*, 12 (1), S. 502.
- Tsai, S. (2012). Importance of Lean Body Mass in the Oncologic Patient. *Nutrition in Clinical Practice*, 27 (5), S. 593–598.
- Tsujinaka, T., Fujita, J., Ebisui, C., Yano, M., Kominami, E., Suzuki, K., Tanaka, K., Katsume, A., Ohsugi, Y., Shiozaki, H., Monden, M. (1996). Interleukin 6 receptor antibody inhibits muscle atrophy and modulates proteolytic systems in interleukin 6 transgenic mice. *The Journal of clinical investigation*, 97 (1), S. 244–249.
- Utech, A. E., Tadros, E. M., Hayes, T. G., Garcia, J. M. (2012). Predicting survival in cancer patients: the role of cachexia and hormonal, nutritional and inflammatory markers. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, S. 245–251.

- van der Meij, B. S., Langius, J. A. E., Spreeuwenberg, M. D., Slootmaker, S. M., Paul, M. A., Smit, E. F., van Leeuwen, P. A. M. (2012). Oral nutritional supplements containing n-3 polyunsaturated fatty acids affect quality of life and functional status in lung cancer patients during multimodality treatment: an RCT. *European Journal of Clinical Nutrition*, 66 (3), S. 399–404.
- van der Meij, B. S., van Bokhorst-de Schueren, M. A. E., Langius, J. A. E., Brouwer, I. A., van Leeuwen, P. A. M. (2011). n-3 PUFAs in cancer, surgery, and critical care: a systematic review on clinical effects, incorporation, and washout of oral or enteral compared with parenteral supplementation. *The American journal of clinical nutrition*, 94 (5), S. 1248–1265.
- Vinci, E., Rampello, E., Zanolì, L., Oreste, G., Pistone, G., Malaguarnera, M. (2005). Serum carnitine levels in patients with tumoral cachexia. *European journal of internal medicine*, 16 (6), S. 419–423.
- Wessel, R. (2010). GANYMEDs Antikörper iMAB362 zeigt hervorragende Verträglichkeit in klinischer Phase I Studie. Mainz.
- Wisse, B. E., Frayo R. S., Schwartz M. W., Cummings D. E. (2001). Reversal of Cancer Anorexia by Blockade of Central Melanocortin Receptors in Rats. *Endocrinology* (142), S. 3292–3301.
- World Health Organization (2013). WHO Definition of Palliative Care. World Health Organization. <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>. Stand: 15.2.2013.

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Hamburg, den 25. Februar 2013

---

Unterschrift