

Ernährungstherapie beim duktalem Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) – what matters?

Dr. med. Matthias Kraft

Einleitung

Ogleich duktales Adenokarzinome des Pankreas (PDAC) weltweit hinsichtlich Ihrer Inzidenz deutlich hinter den Tumorentitäten Prostata, Lunge, Brust und Kolon rangieren, stehen sie bezüglich der Mortalitätsraten mit an oberster Stelle und die Zahlen deuten auf einen stetigen Anstieg der Fall- und Mortalitätszahlen hin, insbesondere bei Frauen und einem Alter > 50 Jahren (Abb. 1) [1]. Ursächlich hierfür sind neben dem geringen therapeutischen Ansprechen auf Grund der begrenzten verfügbaren therapeutischen Optionen sicherlich auch der konsumierende Charakter dieser Tumorentität. Während z.B. bei Tumoren der Prostata und der Brust, je nach Krankheitsstadium, im Rahmen einer Ernährungsberatung meist die Frage nach der optimalen Auswahl der Nährstoffe im Vordergrund steht, stellt sich diese Frage beim Pankreaskarzinom häufig zunächst nicht. Hier geht es oft primär um die essentielle Frage, wie es gelingt, den ungewollten Gewichtsverlust aufzuhalten

und somit ggf. die Lebensqualität der Patienten zu sichern. Eine Tumorkachexie verschlechtert bekannterweise die Prognose und die Gesamtüberlebenszeit. Beim PDAC ist die Kachexie am häufigsten, und fast 80% der Patienten weisen sie im Endstadium auf [2]. Sie steht in engem Zusammenhang mit 33% der PDAC-Todesfälle und kann in Kombination mit Anämie und/oder chronischen Entzündungen zu Müdigkeit und einem verminderten Ansprechen auf die Tumorthherapie führen (3). Darüber hinaus führt eine Kachexie zu vermehrten Nebenwirkungen im Rahmen der Chemotherapie und beeinträchtigt die postoperative Rekonvaleszenz. Die Ursachen für den meist rapiden Gewichtsverlust beim PDAC sind vielfältig. Ziel dieser Übersichtsarbeit soll sein, wesentliche Aspekte der Pathophysiologie der Tumorkachexie sowie z. T. auch darauf basierende ernährungstherapeutische Interventionsmöglichkeiten zu erörtern.

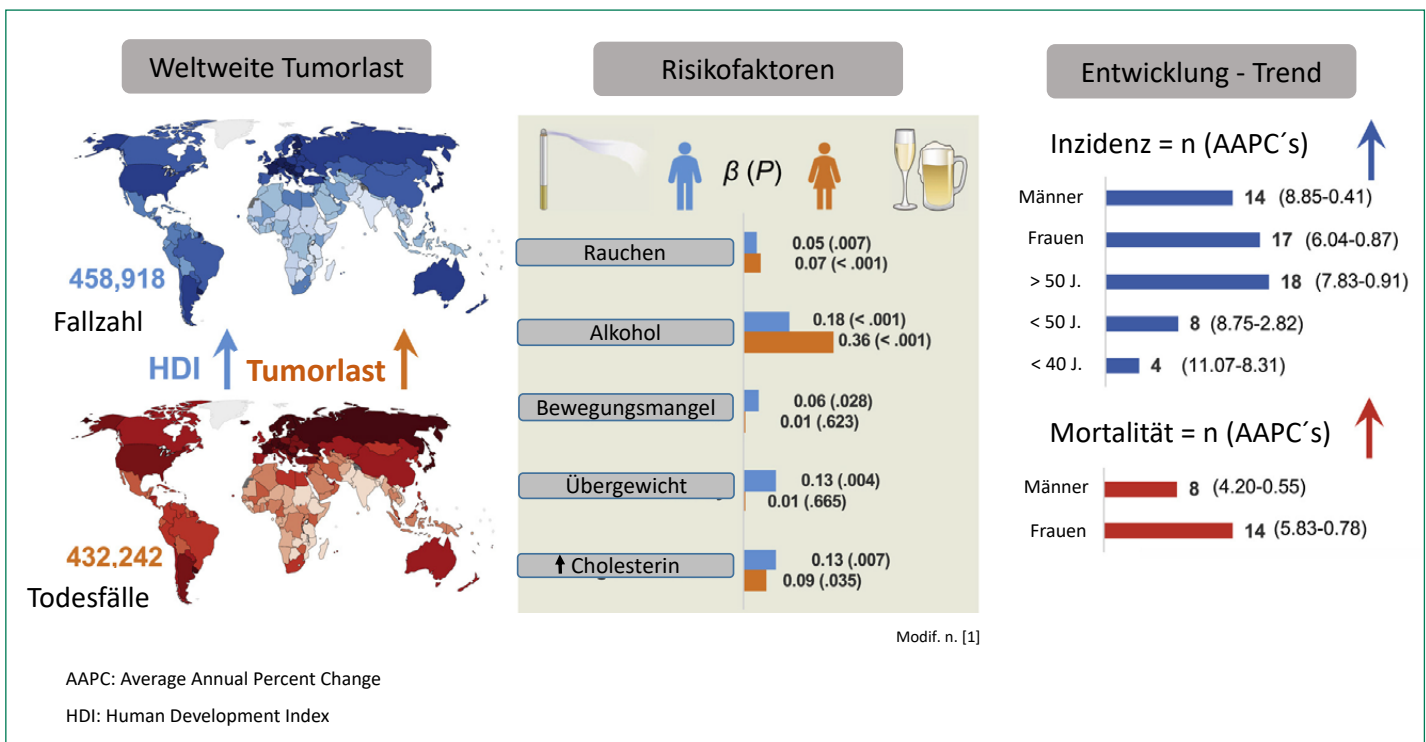


Abb. 1

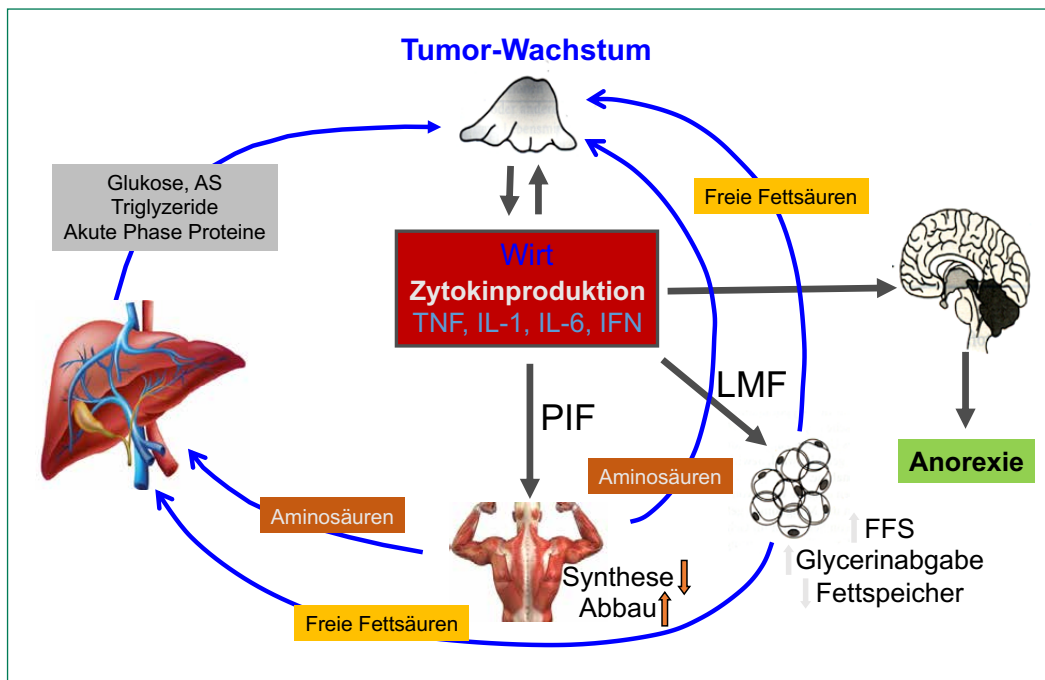


Abb. 2 Pathophysiologie der Tumor-assoziierten Kachexie

Hintergründe

Bei einer Kachexie liegt der Gedanke nahe, dem langsamen, aber stetigen körperlichen Verfall durch eine erhöhte Energiezufuhr entgegenzuwirken. Doch kann ein solcher Ansatz bei Patienten mit PDAC zielführend sein? Die Tumorkachexie wird durch eine verringerte Nahrungsaufnahme ausgelöst, die begleitet ist von einer ausgeprägten hormonellen Dysregulation des Stoffwechsels. In der Bilanz kommt es zu einem deutlich erhöhten Energieverbrauch und übermäßigem Katabolismus auf dem Boden chronischer Entzündungsprozesse. Hierin unterscheidet sich die Kachexie von einem Gewichtsverlust im Rahmen einer Nahrungskarenz, welche meist keine systemische Reaktion im Sinne einer Entzündung aufweist. Während bei einem reinen Kaloriendefizit der Organismus zunächst auf die Fettreserven zurückgreift, kommt es bei einer Tumorkachexie meist initial direkt zum Abbau von Muskelmasse, was auch treffend als „Autokannibalismus“ bezeichnet wird. Der pathophysiologische Hintergrund einer Tumorkachexie muss somit in der Therapie Berücksichtigung finden [2, 4].

Pathophysiologische Aspekte der Tumorkachexie

Die Entstehung der Tumorkachexie ist multifaktoriell. Neben Tumor bedingten mechanischen Ursachen (z. B. Stenosen, Cholestase, Sub-/Ileus), exogen induzierten Nebenwirkungen der Therapie (z. B. Mukositis, Geschmackstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Inappetenz, Mikronährstoffverluste) sind hieran, wie bereits angerissen, vor allem auch endogene Faktoren beteiligt. Zu diesen zählen vor allem eine systemische Ent-

zündungsreaktion, die Ausbildung einer peripheren Insulinresistenz, erhöhter oxidativer Stress, Anorexie, der Abbau von Muskelproteinen sowie Veränderungen im Kohlenhydrat-, Protein- und Fettstoffwechsel [5]. Vermittelt wird dies vornehmlich durch proinflammatorische Zytokine und Chemokine, welche aktiv vom Tumor selbst oder Tumor vermittelt vom Organismus gebildet werden [5] (Abb. 2). Letztendlich findet sich eine dysregulierte Überschwemmung des Körpers mit Entzündungsmediatoren, vergleichbar mit einem Zytokinsturm bei der SARS-Covid-19-Erkrankung oder einer Sepsis. Auch in diesen Fällen ist die Behandlung extrem schwierig [6]. Die bekanntesten Zytokine sind der Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), die Interleukine (IL) -1, -6, -8, das Interferon- γ (IFN- γ) und der Wachstums-Differenzierungsfaktor 15 (MIC-1) [7]. Pro-inflammatorische Zytokine wie TNF- α und IL-1 wirken direkt im zentralen Nervensystem (ZNS). Hier führen sie zu einer ausgeprägten Anorexie. Es wird postuliert, dass diese beiden Moleküle eine synergistische Rolle spielen, da TNF- α die IL-1-Sekretion hochreguliert und zusammen kaskadenartig die Produktion weiterer Zytokine wie IL-6 stimulieren [8,9]. Diese Zytokine interferieren wiederum mit gewichtsregulierenden Signalen im zentralen Nervensystem (ZNS), vor allem im vorderen Hypothalamus, mit Auswirkungen auf die neurohumoral vermittelte Appetitregulation. Zwei Arten von Neuronen sind dabei involviert: POMC-(Proopiomelanocortin-) und NPY-(Neuropeptid-Y-)/AgRP-(Agouti-Related-Peptide-)Neuronen [10]. In letzter Konsequenz kommt es zu einer Dysregulation dieser Neuronennetzwerke durch Beeinflussung der NPY-/AgRP-Neuronen (Abb. 2). Diese nehmen Einfluss

auf die Sekretion wesentlicher, zentral an der Appetitregulation beteiligter Hormone [19]. Die Hormone Ghrelin, Adiponektin, Leptin, Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1), Glukokortikoide sowie das Neuropeptid Y (NPY) spielen hier die Hauptrolle [11, 12]. Darüber hinaus aktivieren Sie in den peripheren Organen die Transkription von Genen, die katabole Prozesse wie die Autophagozytose oder den Proteinabbau durch das Ubiquitin-Proteasom-System im Muskel aktivieren [13]. Dadurch kommt es zur Ausschüttung von Stresshormonen wie u. a. Adrenalin, Cortisol und Glukagon. Der durch Stresshormone induzierte hyperkatabole Metabolismus führt zu einer peripheren Insulin- und Wachstumshormon-Resistenz. Diese Signalmoleküle setzen normalerweise die Proteinsynthese in Gang. Die durch den Tumor vermittelte Hormonresistenz führt zu einer verminderten Proteinsynthese [12].

Die Veränderungen des Stoffwechsels finden sich auf allen Ebenen. So zeigt sich bezüglich des Lipidstoffwechsels eine reduzierte Aktivität der Lipoprotein-Lipase (LPL) bei gleichzeitiger, jedoch etwas geringer ausgeprägter Erhöhung der Aktivität der hormonsensitiven Lipase (HSL). Eine daraus resultierende gesteigerte Lipolyse und Fettsäureoxidation führt zu einem übermäßigen Abbau der endogenen Fettspeicher. Konsekutiv kommt es zu einer Erhöhung freier Fettsäuren, Triglyceriden und Cholesterol im peripheren Blut. Bei kachektischen Patienten mit PDAC waren die Spiegel von Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1), Apolipoprotein C-II und III erhöht. GLP-1 scheint das Sättigungsgefühl auszulösen und die Nahrungsaufnahme durch Modulation im Hypothalamus zu hemmen [14, 15]. Beide Lipoproteine regulieren den Fettstoffwechsel und sind eng mit der Hemmung der Lipogenese und einer negativen Energiebilanz verbunden. Darüber hinaus wurden in einer aktuellen Studie auch erhöhte Werte von Zink- α 2-Glykoprotein (ZAG), einem Stimulator der Lipolyse, festgestellt [16, 17]. Das von den Tumorepithelzellen produzierte IL-6 (s.u.) verschlimmert sowohl den Fett- als auch den Muskelabbau und führt zu Myosteatose und systemischen Entzündungen als Folge der erhöhten Lipolyse und der Produktion und Freisetzung von IL-6 und freien Fettsäuren [18, 19].

Wesentliche Stoffwechseleränderungen betreffen auch den Kohlenhydratstoffwechsel. Normalerweise wird Glukose im Zytosol über den Embden-Meyerhof-Weg (Glykolyse) unter Bildung von - 2 Molekülen ATP pro Molekül Glukose metabolisiert. Das dabei entstehende Pyruvat wird unter aeroben Bedingungen über den Citrat-Zyklus zu Kohlendioxid und in der Atmungskette zu Wasser abgebaut (oxidative Phosphorylierung). Hierbei entstehen weitere 36 Moleküle ATP pro Molekül Glukose. Unter anaeroben Bedingungen hingegen wird Pyruvat im Zytosol zu Laktat, dem Anion der Milchsäure reduziert. Dieser Stoffwechsel-

weg wird als Milchsäuregärung bezeichnet. Bereits 1923 erkannte Otto Heinrich Warburg, dass Tumoren auch in Gegenwart von Sauerstoff Glukose zu Laktat vergären [20, 21]. Hierzu sind in den Mitochondrien die Enzyme des Citrat-Zyklus und die Enzymkomplexe der Atmungskette notwendig (Ubichinon, Cytochrom C, Coenzym Q, Häm, Fe, Schwefel). Die bioenergetische Besonderheit von Tumorzellen, Laktat auch in Gegenwart von Sauerstoff zu bilden, wurde von O. Warburg als „aerobe Glykolyse“ bzw. von seinem Umfeld als „Warburg-Effekt“ bezeichnet. Aufgrund der geringen Energieausbeute der Milchsäuregärung weisen Tumorzellen einen erhöhten Verbrauch von Glukose auf [22]. Es resultiert hieraus regelhaft eine erhöhte Produktion von Laktat sowohl systemisch wie auch im Tumorgewebe, insbesondere im desmoplastischen Stromagewebe (TME). In der Leber wird das zirkulierende Laktat unter energetisch ungünstigen Bedingungen über die Glukoneogenese wieder zu Glukose verstoffwechselt, wodurch ein hoher Energieverlust beobachtet werden kann [5]. Neueste Studien weisen darauf hin, dass Laktat über den Citrat-Zyklus der wesentliche Energielieferant für Tumore darstellt und speziell beim Pankreaskarzinom L-Glutamin ein wichtiges Ausgangssubstrat für die Energiegewinnung zu sein scheint [23]. Dies vor allem im Rahmen von anaerobischen Reaktionen des Citratzyklus. Die Blockade der Glutaminneosynthese via Hemmung der Glutamat-Ammonium Ligase (GLUL), welche für die de novo Synthese von Glutamin zuständig ist, wäre ein wirkungsvoller Ansatz, um die Stickstoff vermittelten anabolen Prozesse im PDAC zu hemmen [24].

Neben den Veränderungen im Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel stellt insbesondere die aus dem ausgeprägten Proteinkatabolismus resultierende Sarkopenie ein großes Problem bei Pankreaskarzinompatienten dar. Eine Reihe von Studien konnten die zum Tumor assoziierten Muskelschwund beitragenden Mechanismen und Signalwege zumindest partiell aufzeigen. Insgesamt sind diese sehr vielfältig und durchaus verwirrend. Die vielleicht auffälligsten Merkmale sind auch hier eine systemische Entzündung und konsekutive Stoffwechselstörungen. Weitere Charakteristika des Muskelschwundes sind eine verstärkte Autophagie, die Hemmung der Myoblastendifferenzierung, Störungen im Renin-Angiotensin-System, zentralnervöse Veränderungen sowie exogen induzierte Veränderungen (durch Chemotherapie, Immuntherapie, Bewegungsmangel etc.) die alle zum Muskelabbau beitragen (Abb. 1). Wie nicht anders zu erwarten, sind diese Prozesse miteinander verknüpft und machen die therapeutischen Entscheidungen sowie die Wahl der optimalen Therapiestrategie nicht leichter. Die wesentlichen inflammatorischen Mediatoren des Tumor Wasting-Syndroms sind CRP, IL-1 β , IL-8 sowie TNF- α , MCP-1 und IL-6 [25]. Die Rolle von

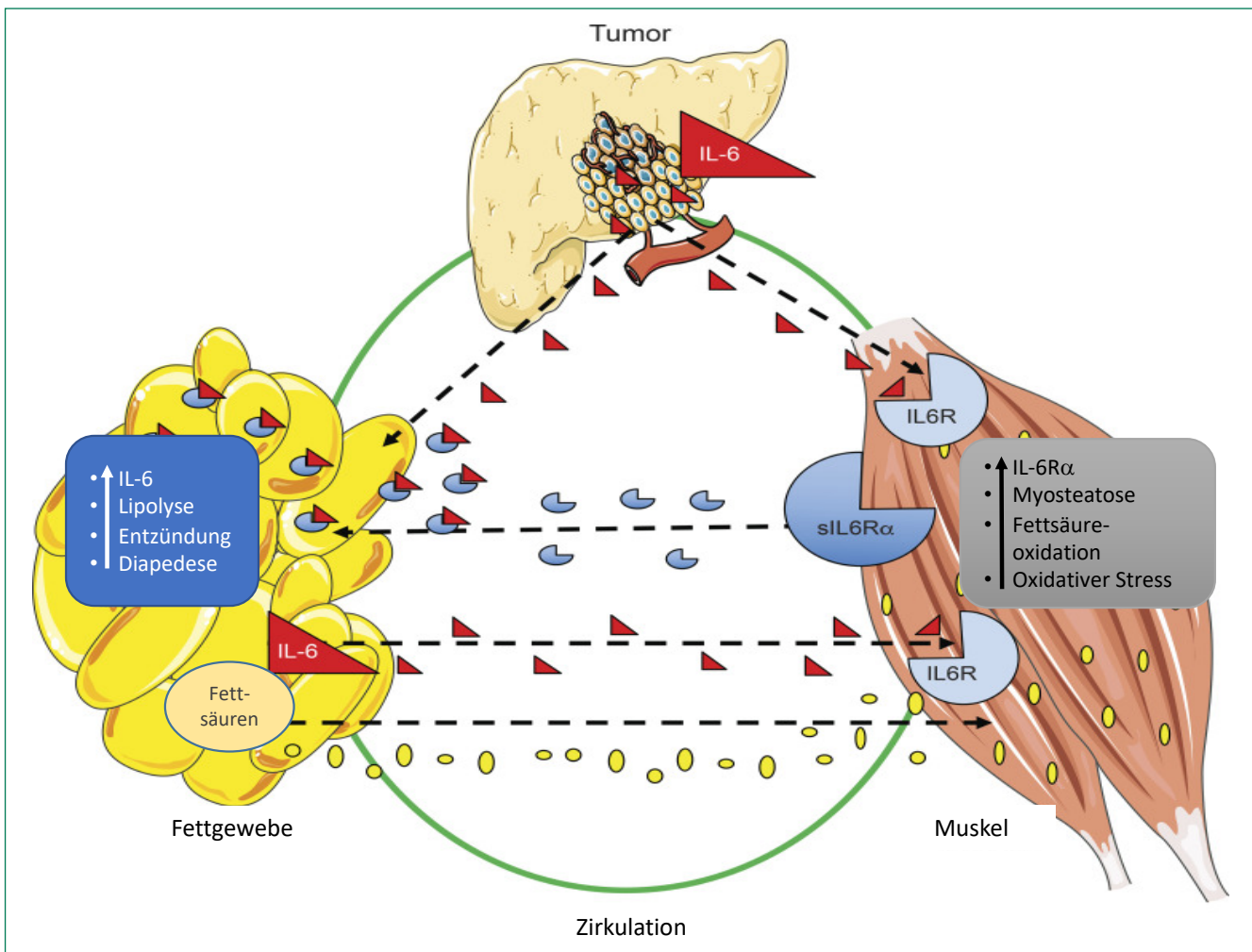


Abb. 3 Tumor, Muskel und Fett bei PDAC-assoziiierter Kachexie - die Rolle von Interleukin 6 (IL-6)

IL-6 konnte eindrucksvoll im Mausmodell von der Arbeitsgruppe von Rupperts gezeigt werden. PDAC-Zellen aktivieren Adipozyten zur Sekretion von IL-6, wodurch es in den Muskelfasern zu einer Degeneration derselbigen kommt. Gleichzeitig aktivieren PDAC Zellen über den löslichen IL-6 Rezeptor (sIL-6R) aus Muskelfasern die Lipolyse in Adipozyten. Die PDAC vermittelte Kachexie ist somit das Ergebnis eines Gewebe-Crosstalks, der über eine IL-6 Signalschleife vermittelt wird, bei der auch der lösliche IL-6 Rezeptor (sIL-6R) und freie Fettsäuren (FAs) als wesentliche Mediatoren fungieren [26] (Abb. 3). Die Signalübertragung durch den Liganden TWEAK (TNF-like weak inducer of apoptosis) und seinen Rezeptor Fn14 (Fibroblast Growth Factor-inducible 14) der Tumornekrose-Faktor (TNF)-Superfamilie hat tiefgreifende Auswirkungen auf den Zustand der Skelettmuskulatur, insbesondere als Reaktion auf akute und chronische Gewebeverletzungen. TWEAK wird in verschiedenen Geweben konstitutiv exprimiert; die Fn14-Expression wird durch pro-inflammatorische Zytokine induziert, die als Folge einer Verletzung freigesetzt werden. TWEAK führt bei Mäusen zu Muskelschwund [27].

Altersbedingte Sarkopenie ist mit erhöhten zirkulierenden TWEAK-Spiegeln verbunden, die durch ein intensives Lebensstilprogramm normalisiert werden können [28]. Johnston und Mitarbeiter wiesen nach, dass bei Brust-, Kopf- und Hals-, Lungen-, Darm- und Magenkrebs die Expression von pro-inflammatorischen Zytokinen (IL-1, IL-1, IL-6, IL-8 und TNF) positiv mit der Expression von Fn14 korrelieren [29]. Sowohl TNF- α als auch IL-6 können den Transkriptionsfaktor nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of B cells (NF- κ B) aktivieren, der bekanntermaßen die Differenzierung von Muskelzellen hemmt [30, 31]. Ein auffälliges Merkmal des Muskelschwunds ist eine erhöhte Proteolyse, die auf eine gesteigerte Autophagie und die Induktion von Ubiquitin-Ligasen zurückzuführen ist. Diese bewirken den Abbau von Muskelproteinen über den proteasomalen Ubiquitin-Weg [32]. Zu den E3-Ubiquitin-Ligasen, die an der Pathogenese der Kachexie beteiligt sind und zur Proteolyse beitragen, gehören Atrogin1 (Fbxo32) und MuRF1 (Trim63) [33, 34]. Frühere Studien haben die Rolle der mitogen-aktivierten Proteinkinasen (MAPKs) p38 und ERK (extrazelluläre signalregulierte Kinase) identifiziert, die zum erhöh-

ten Proteinabbau bei Kachexie beitragen, indem sie die Expression von Trim63 und Fbxo32 induzieren [35, 36]. Eine weitere MAPK, die c-Jun N-terminalen Kinase (JNK), spielt bekannterweise eine große Rolle in der normalen Muskelphysiologie. Die Aktivierung von JNK-Signalen reguliert die Differenzierung der Skelettmuskulatur negativ und wird während der Myogenese herunterreguliert [37]. Außerdem reguliert JNK den Muskelumbau durch Hemmung von Myostatin und SMAD2 [38]. Die JNK-Hemmung mildert die Krebskachexie im Mausmodell zumindest teilweise, indem sie die Expression von Proteolyse-induzierenden E3-Ubiquitin-Ligasen reduziert [39]. Studien haben gezeigt, dass der p38 β MAPK-C/EBP β -Signalweg eine zentrale Rolle bei der Aktivierung des Muskelabbaus in Tiermodellen der Krebskachexie spielt [40, 41], während der Akt-FoxO1/3-Signalweg, der die Proteolyse als Reaktion auf Fasten, Immobilität und Denervierung reguliert, aufgrund der Aktivierung von Akt nicht wesentlich ist [40, 42]. Eine Akt-Aktivierung wurde auch in kachektischen Muskeln von Krebspatienten beobachtet [43, 44]. Somit scheint Akt nicht für den durch Krebs induzierten Muskelabbau verantwortlich zu sein. In der Hemmung von MAPK könnte ein therapeutischer Ansatz zur Hemmung der Proteinolyse beim PDAC liegen. Erst kürzlich konnte darüber hinaus der Einfluss von Hitzeschockproteinen (HSP70/90) im Rahmen des Skelettmuskelunterganges bei Tumorpatienten, welcher hier Toll-like Rezeptor (TLR-4) vermittelt war, aufgezeigt werden. Eine Blockade der HSP konnte den Skelettmuskelzerfall zumindest im Tiermodell aufhalten und verhindern [45]. Der Zink-Transporter ZIP4 wurde als Regulator des Wachstums und der Metastasierung von Bauchspeicheldrüsentumoren identifiziert [46–48]. Die Expression von ZIP4 korreliert auch mit der Tumorprogression und dem Überleben im Mausmodell für PDAC [46, 47, 49–54] im orthotopen Mausmodell, was darauf hindeutet, dass die funktionelle Rolle von ZIP4 dem Tumorgewebe eigen ist. In einer kürzlich publizierten Studie konnte gezeigt werden, dass ZIP4 auch eine bedeutende Rolle bei PDAC assoziierten Kachexie spielt. Es fördert durch eine gesteigerte Freisetzung von HSP 70 und HSP 90, vermittelt über extrazelluläre Vesikel (EV), den Muskelabbau. Die Ausschaltung von ZIP4 verringerte das Körpergewicht und den Verlust an Muskelmasse und erhöhte die Überlebensrate. Darüber hinaus verbesserte die Senkung der Spiegel dieses Zinktransporters den Muskelschwund, indem die Tumorfreesetzung von HSP70 und HSP90 über EVs durch die Unterdrückung der CREB-regulierten Expression von RAB27B, einer GTPase, die für die EV-Freisetzung erforderlich ist, abgeschwächt wurde [55, 56]. Auch im Zusammenhang mit Dickdarm-, Brust- und Lungenkrebs spielt der Metallionentransporter ZIP14 eine entscheidende Rolle bei der Kachexie. ZIP14 erhöht den Gehalt an

intrazellulärem Zink in Muskelzellen und stört somit deren Zinkhomöostase [57]. Überschüssiges Zink in reifen Muskelfasern fördert den Muskelabbau, indem es den Verlust der schweren Myosinkette induziert. Zudem führen erhöhte Zinkspiegel in Muskelvorläuferzellen zu einer Hemmung der Differenzierung von Muskelzellen und verhindern die kompensatorische Neubildung von Muskelfasern [58].

Praxis der Ernährungstherapie beim Pankreaskarzinom

Wie die Ausführungen zeigen, kommt es im Rahmen einer Krebserkrankung zu multiplen metabolischen Veränderungen, deren Ursachen zuvor nur oberflächlich angerissen wurden ohne die Komplexität aller Prozesse verstehen zu können. Zudem führen viele Tumorthérapien zu Symptomen wie Übelkeit, Appetitlosigkeit und Schmerzen. Dies hat eine niedrige Nahrungsaufnahme der Patienten zur Folge [59,60]. Kommt es dadurch zu einem Nährstoffmangel, mündet dieser konsequent in ein Fortschreiten des Muskelabbaus. Bestimmte Aminosäuren, insbesondere verzweigt-kettige Aminosäuren wie Leucin, sind physiologischerweise proteinanabol, während ein Mangel dieser verzweigt-kettigen Aminosäuren zur Aktivierung des Ubiquitin-Proteasom-Systems, Autophagie sowie Apoptose und somit zum Abbau von Muskelmasse führt [13]. Studien haben gezeigt, dass die Differenz zwischen der benötigten und der aufgenommenen Energie bei Krebspatienten bis zu 800 kcal/Tag entsprechen kann [59], was den Mangel bestimmter Nährstoffe fördert. Bei gastrointestinalen Krebserkrankungen kommt erschwerend hinzu, dass die Tumore die physiologische Funktion des Verdauungstrakts beeinträchtigen können. So betreffen Tumore des Pankreas in 90 % der Fälle den exokrinen Teil des Organs. Dadurch ist die Sekretion wichtiger Verdauungsenzyme beeinträchtigt und es kommt zu einer exokrinen Pankreasinsuffizienz [61]. Bei Einbeziehung des Magenausgangs und des Duodenums kommen Transportstörungen der Nahrung durch Stenosen oder Motilitätsstörungen hinzu. Der Energiebedarf von Tumorpatienten orientiert sich an den Empfehlungen für gesunde Patienten und sollte mittels etablierter Methoden bestimmt werden. Wichtig ist jedoch, dass der Energiebedarf dauerhaft gedeckt wird, um der Gefahr einer Mangelernährung entgegenzuwirken. Eine hyperkalorische Ernährung sollte hingegen möglichst vermieden werden, da sie zu Hyperglykämie führen kann, die wiederum entzündliche Prozesse intensiviert.

Die Tumorkachexie wirkt sich negativ auf die Lebensqualität und die Prognose der Patienten aus. So lagen die erreichten Werte für körperliches, emotionales und funktionelles Wohlbefinden bei Krebspatienten in einer Spezialklinik für Tumorkachexie unterhalb des

25%-Quartils der Werte, die Krebspatienten im Allgemeinen erreichen [62]. Bei Patienten mit PDAC beeinflusste die Tumorkachexie postoperativ nicht nur den Performance Status, sondern wirkte sich auch negativ auf das Überleben der Patienten aus [63]. Die Prognose beim PDAC hängt vom Stadium der Kachexie ab. Insbesondere bei der refraktären Kachexie ist sie so stark vermindert, dass eine gezielte (Ernährungs-) Intervention in diesem Stadium sehr kritisch hinterfragt werden sollte, da sie nicht Ziel führend erfolgsversprechend scheint [64].

Die Behandlung der multifaktoriell bedingten Tumorkachexie erfordert ein multimodales Therapiekonzept, welches neben der Ernährungstherapie mit erhöhter Eiweiß- und Kalorienzufuhr körperliches Training sowie eine individualisierte Nahrungsergänzung mit Vitaminen, Spurenelementen, ausreichender Zufuhr sekundärer Pflanzenstoffe und ggf. eine Therapie mit Pharmakonutrients umfassen kann [65]. Im Rahmen von ernährungstherapeutischen Maßnahmen sollte eine Ernährungsberatung mit dem Ziel, die Energie- und Proteinzufuhr des Patienten zu erhöhen, der erste Schritt sein [66]. Besonders zu beachten sind etwaige Wechselwirkungen mit den bestehenden Therapieschemata des Patienten. Diese sollten vor der Verabreichung von Nahrungsergänzungsmitteln recherchiert werden [67].

Qualifizierte Ernährungsberatung

Der Wert einer Ernährungsberatung durch eine qualifizierte und zertifizierte Ernährungsfachkraft ist nicht hoch genug einzuschätzen. Sie sollte zum Ziel haben, darauf zu achten, dass neben der Energie- und Eiweißzufuhr [68] eine Optimierung der oralen Zufuhr von Nährstoffen und Mikronährstoffen auch mithilfe von Nahrungsergänzungsmitteln erfolgt.

Doch trotz des Wissens, dass eine frühzeitige Ernährungsintervention die klinische Entwicklung onkologischer Prozesse beeinflussen kann, und trotz mehrerer derzeit verfügbarer Instrumente zur Messung einer Mangelernährung bleibt eine beträchtliche Anzahl mangelernährter Patienten immer noch unerkannt [69]. Umso bemerkenswerter ist, dass neuere Studien berichten, dass nur 30–70 % der Patienten mit dem Risiko einer Mangelernährung eine Ernährungsberatung erhalten, respektive einem Ernährungsscreening unterzogen werden und nur die Hälfte von ihnen eine geeignete Maßnahme zur Therapie erhalten [70–73]. Dabei empfehlen die Leitlinien der DGEM zur klinischen Ernährung in der Onkologie den an die individuelle Situation angepassten Einsatz professioneller Ernährungsberatung. Diese wird sogar zu einem Großteil von der Krankenkasse bezuschusst bzw. komplett erstattet [66, 74].

In der Praxis weisen ein Gewichtsverlust und das Auftreten von Fettstühlen auf das Vorliegen einer

exokrinen Pankreasinsuffizienz hin. Sie kann durch die Messung der fäkalen Elastase-1 (FE-1) bestätigt werden [75], was durchaus erstattungsrelevant sein kann. Ebenso sollte ein Ausschluss einer diabetischen Stoffwechsellaage mittels Blutzuckertagesprofil (auch postprandiale Werte), des Hämoglobins A1c (HbA1c) und/oder eines oralen Glukosetoleranz-Tests erfolgen. Weil die Energieaufnahme durch die exokrine oder endokrine Pankreasinsuffizienz nach der Resektion vermindert wird, steht bei einer Ernährungsberatung vor allem die Steigerung der Kalorienaufnahme durch den regelmäßigen Verzehr kleiner, energiereicher Mahlzeiten im Fokus. Dies ist auch wichtig, weil insbesondere beim Zustand nach operativen Eingriffen das sehr subtile Zusammenspiel von gastroenteropankreatischen Hormonen und Inkretinen gestört wird. Das allein führt bereits nicht selten zu einer Malassimilation von Makro- und Mikronährstoffen, insbesondere auch fettlöslicher Vitamine. Dies zeigen eindrucksvoll Daten, welche im Rahmen der Behandlung mit Somatostatin-Analoga bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren erhoben wurden [76]. Diäten mit verminderter Fettaufnahme und hohem Ballaststoffgehalt sollten vermieden werden und Enzymersatztherapien zur Unterstützung des Pankreas in ausreichender und effektiver Dosierung Anwendung finden [77].

Enzymersatztherapie

Die Pankreasenzymsubstitution wesentlich die Lebensqualität der Patienten sowie die Überlebensrate. Leider wird bei wenigen Patienten mit Pankreaskarzinom eine Enzymersatztherapie konsequent durchgeführt. So zeigte eine Studie, dass lediglich 20 % der Patienten eine Enzymsubstitution erhielten [78]. Eine der Ursachen liegt in einer fehlenden Akzeptanz der Ärzteschaft hinsichtlich einer adäquaten Beratung begründet. In einer holländischen Studie konnte gezeigt werden, dass weniger als 25 % der Patienten eine Ernährungsberatung erhielten, die darüber hinaus in über 80 % der Fälle nicht adäquat gewesen ist [79]. Hierbei gilt es zu berücksichtigen, dass eine Enzymfreisetzung durch multiple Faktoren beeinflusst werden kann, wie zum Beispiel dem duodenale pH-Wert, dem pH-Optimum des säurefesten Überzugs der Partikel, der Partikelgröße, der Art und Zusammensetzung der Nahrung (fest, flüssig, Fettgehalt) sowie von der Vermischung mit dem Chymus. Des Weiteren muss eine individuelle Dosierung gefunden werden. Insbesondere sollte hier auf Störfaktoren geachtet, und ggf. die Dosis adaptiert werden. Dies können anatomische Gegebenheiten (z. B. Z.n. OP/Gastrektomie), Medikamenteneinnahme mit z. B. Einfluss auf die Magenentleerung (Morphine), Alter und Ernährungsgewohnheiten sein. Als Einstiegsdosis hat sich ein Richtwert von 2.000 Ph. Eur.-Einheiten (Einheiten des Europäischen Arzneibuchs) Lipase pro Gramm

Nahrungsfett bewährt. Bei Symptompersistenz muss nach weiteren Ursachen geforscht werden. In Zweifelsfällen kann die Messung der fäkalen Elastase-1 als Entscheidungskriterium dienen [63]. Grundlegend ist keine Reduzierung der oralen Fettaufnahme notwendig, jedoch muss die Enzymdosierung der Fettmenge angepasst werden. Neben einer nachweislich verbesserten Fett- und Proteinverdauung zeigten Patienten unter einer adäquaten Enzyersatztherapie weniger klinische Manifestationen der exokrinen Pankreasinsuffizienz und eine höhere Lebensqualität [80,81]. Wesentliche Nebenwirkungen sind bei der Therapie nicht zu erwarten, ggf. kann es zu einer Obstipationsneigung kommen. Der Erfolg sollte sich an der Gewichtszunahme, der Stuhlkonsistenz und dem Befinden der Patienten orientieren und nicht an ökonomischen Gesichtspunkten hinsichtlich der Budgetbelastung durch das Verschreibungsverhalten.

Vitaminsupplementierung

Die DGEM weist in den Leitlinien für klinische Ernährung in der Onkologie darauf hin, dass bei Tumorpatienten verstärkt auf eine ausreichende Zufuhr von Mikronährstoffen zu achten ist, weil deren Zufuhr oftmals zu gering ist [68]. Patienten mit einer Erkrankung des Pankreas (z.B. chronische Pankreatitis, Pankreaskarzinom) leiden häufig an einem Mangel an allen fettlöslichen Vitaminen (A, D, E und K) [82, 83]. Ein Mangel an Mikronährstoffen steht außerdem oftmals im Zusammenhang mit den vielen eingenommenen Medikamenten, die den Mangel durch Wechselwirkungen begünstigen [84]. Besonders kritisch ist die Versorgung mit immunmodulierend und antioxidativ wirkenden Mikronährstoffen sowie solchen mit geringer Speicherkapazität wie z.B. Vitamin D, K, C und B, Selen, L-Carnitin (s.u.) und Zink (s.o.). Sie sind im Vergleich zu Gesunden oft signifikant vermindert [67].

Die ergänzende Einnahme von Trinknahrung kann bei Patienten den Verlauf einer Tumorerkrankung verbessern. So führte der Konsum von protein- und kalorienreicher Trinknahrung bei Patienten mit Pankreaskarzinom zum Stoppen des Gewichtsverlustes und zu signifikant gesteigerter Muskelmasse [85]. Entsprechende Produkte sind eiweißreich sowie hochkalorisch und können zusätzlich zur normalen Ernährung eingesetzt werden. Vorsicht ist jedoch bei Magenresektion geboten: Die hohe Energiemenge kann Verdauungsprobleme verstärken. Bei Auftreten von Verdauungsproblemen sollten vorzugsweise normokalorische Produkte eingesetzt werden. Patienten, die Enzympräparate erhalten, müssen diese auch während der Aufnahme von Trinknahrung einnehmen. Grundsätzlich kann auch eine enterale Ernährung über eine Sonde als alleinige oder unterstützende Maßnahme empfohlen werden [86]. Da viele Patienten unter Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen leiden, ist

eine bedarfsdeckende Supplementierung auf enteralem Wege oft nicht möglich, sodass frühzeitig eine parenterale Ernährung in Betracht gezogen werden sollte [87, 88]. Es sollten bevorzugt „All-In-One-Nährstoffmischungen“ (Dreikammerbeutel) verwendet werden [89]. Sie haben sich als sichere, effektive und risikoreduzierende Standards etabliert und enthalten Kohlenhydrate, Eiweiß, Fette und Elektrolyte [90]. Für jeden Patienten ist die Ernährungstherapie individuell auszuwählen, sodass eine spezialisierte Fachkraft hinzugezogen werden sollten. Oftmals wird der Energiebedarf von Tumorpatienten unterschätzt. Außerdem geben Patienten selbst ihr eigenes Gewicht oftmals falsch an, sodass ein regelmäßiges Wiegen bedeutsam ist. Der Energiebedarf ist ähnlich dem von Gesunden, teilweise etwas erhöht. Als Faustformel können 25–30 kcal/kg Körpergewicht (KG) empfohlen werden. Der Eiweißbedarf ist mit 1,2–1,5 (teilweise bis 2) g/kg Körpergewicht erhöht [68]. Die Glukosezufuhr sollte 2–4 g/kg Körpergewicht pro Tag betragen [89] und nicht zu hoch gewählt werden, da gerade beim Pankreaskarzinom häufig eine Insulinresistenz vorliegt und Leberschäden auftreten können. Der Fettanteil sollte täglich mindestens 35% der Gesamtenergiezufuhr betragen. Insbesondere beim Pankreaskarzinom ist eine erhöhte Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren, nach Möglichkeit auch parenteral, im Rahmen einer Ernährungstherapie anzustreben. Da es bei mangelernährten Risikopatienten nach Wiederaufnahme der Ernährung zu einem lebensgefährlichen Refeeding-Syndrom (Kombination aus Hypophosphatämie, Hypokaliämie und Hypomagnesiämie sowie Hypervolämie und daraus resultierenden Symptomen) kommen kann, ist es wichtig, die Energiezufuhr langsam und unter engem Monitoring zu steigern. Eine initiale Supplementierung von 200–300 mg Vitamin B1 für zehn Tage in die Infusion kann sich als hilfreich erweisen [68]. Die Wirksamkeit einer frühzeitigen parenteralen Ernährung konnte in Studien belegt werden und hat einen erheblichen Effekt auf Lebensqualität, Mortalität sowie die Verträglichkeit antitumoraler Therapien [91].

L-Carnitin

In einer Studie mit 55 kachektischen Patienten, mit oder ohne Vorliegen einer gastrointestinalen Tumorerkrankung, 50 Krebspatienten mit gutem Ernährungsstatus sowie 30 gesunden Kontrollpatienten wurde festgestellt, dass kachektische Patienten mit Pankreaskarzinom signifikant niedrigere L-Carnitin Spiegel aufwiesen [92]. In einer prospektiven, multi-zentrischen, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Kohortenstudie konnte gezeigt werden, dass sich eine L-Carnitin Supplementierung mit 2 x 2.000 mg/Tag (p.o.) bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom bei hoher Verträglichkeit vorteilhaft auf

die Prognose, den Ernährungsstatus und die Lebensqualität auswirkt [93].

Omega-3-Fettsäuren

Die DGEM-Leitlinie für Onkologie empfiehlt die im Fischöl enthaltenen langkettigen Omega-3-Fettsäuren in Dosen zwischen 2 und 6g/Tag, da sie die systemische Entzündungsreaktion verringern. Die Gabe von Omega-3-Fettsäuren führt konsistent in Studien zu einer Absenkung der inflammatorischen Marker wie C-reaktives Protein (CRP), Interleukin-6, CRP/Albumin-Quotient sowie des Ruheenergieumsatzes. Mehrere kleine Studien zeigten eine Zunahme des Appetits, der Energiezufuhr, des Gewichts und der Muskelmasse. Eine neuste Studie konnte zeigen, dass Omega-Fettsäuren über den Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat-3-Kinase (PI3K)/AKT- sowie STAT-3 Signaltransduktionsweg nachgeschaltete KRAS-Signale blockieren, die sonst zu einem Progress eines PDAC führen würden [94, 95]. Zudem zeigen Daten, dass Omega-3-Fettsäuren wesentliche pathophysiologisch relevante Mediatoren modulieren, welche für die Entwicklung der Tumorkachexie relevant sind [96]. Aus diesem Grund können Omega-3-Fettsäuren bei Patienten mit Tumorkachexie supplementiert werden [31] (Abb. 3). Es sollte auf einen ausreichenden Anteil von Decosahexaen- und Eicosapentaensäure geachtet werden.

Diäten

In der Hoffnung, dass sie die Überlebenschancen verbessern und ein Wiederauftreten der Krankheit verhindern halten sich bis zu 48% der Krebspatienten sich an populäre Diäten. Am häufigsten finden sich die basische, die Paleo-, die ketogene, die vegane und die makrobiotische Ernährung. Diese Diäten haben positive Aspekte, die mit den Ernährungsrichtlinien vieler Fachgesellschaften (DGE, DGEM, ESPEN, ACS, AICR) vorgeschlagenen übereinstimmen. Alle Diäten betonen den Verzehr von Gemüse. Alle, außer der ketogenen Diät, fördern aktiv den Verzehr von Obst, und alle außer der veganen Diät, schränken den Verzehr von raffinierten Getreidesorten und Alkohol ein. Zu den negativen Aspekten dieser Diäten gehören pseudowissenschaftliche Begründungen für ihre krebshemmenden Eigenschaften, begrenzte Beweise für eine therapeutische Wirksamkeit, die Möglichkeit der Entwicklung eines Nährstoffmangels und die teilweise Eliminierung von Lebensmittelgruppen, die sich als vorteilhaft für die Krebsprävention und die allgemeine Gesundheit erwiesen haben. Jedoch können Nährstoffdefizite und Abweichungen von den klinischen Krebsrichtlinien durch eine qualifizierte Ernährungsberatung ausgeglichen werden, wenn diese denn genutzt werden würde. Kliniker sollten Strategien in Betracht ziehen, um evidenzbasierte Ernährungsumstellungen zu fördern, die die positiven Eigenschaften

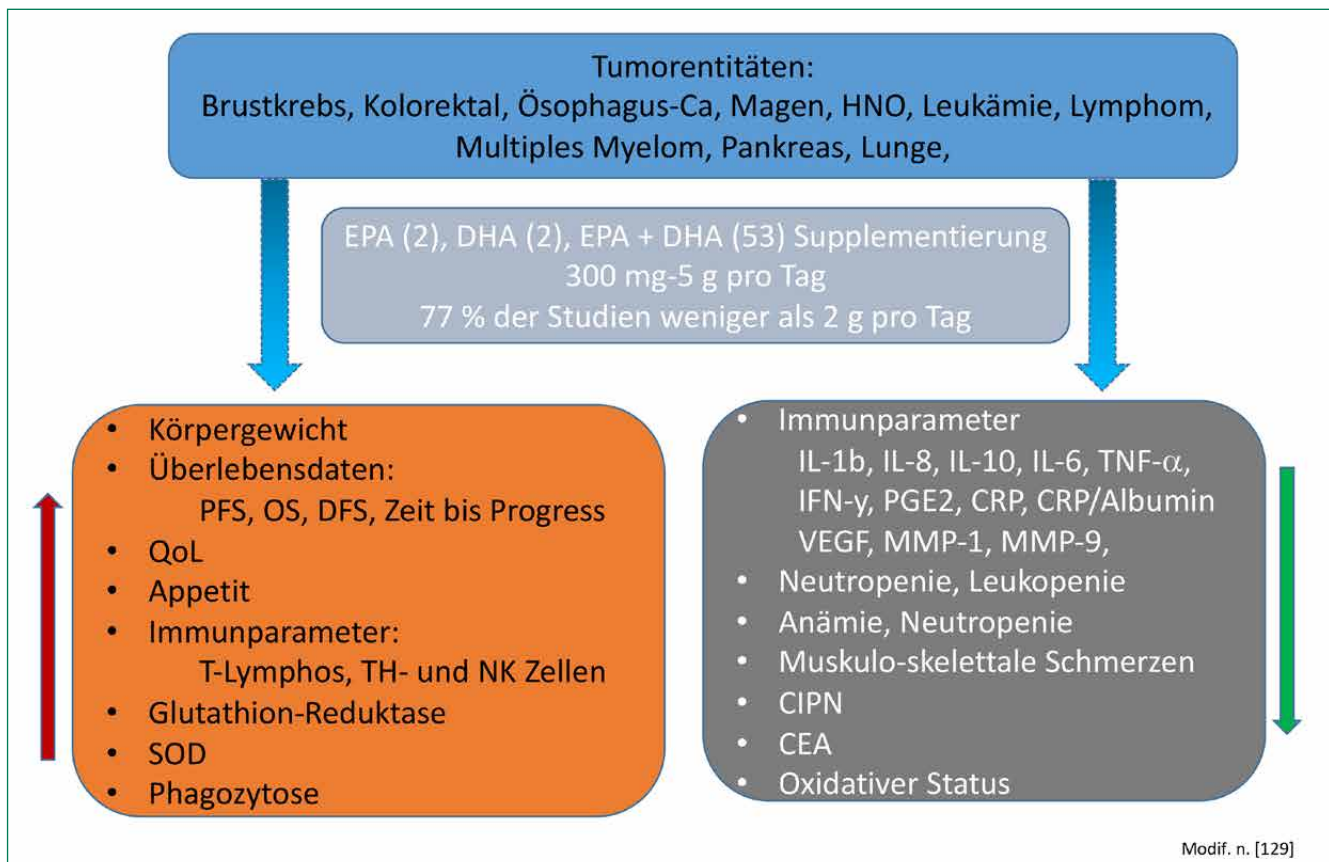


Abb. 4 Omega-3-Fettsäuren - Einfluss auf Tumor und Wirt

der gängigen Krebsdiäten unterstützen und gleichzeitig die negativen Aspekte minimieren. Auf Grund der Vielfalt an sogenannten Krebsdiäten soll nur auf zwei sehr populäre Diätformen näher eingegangen.

Basische Ernährung

Die Befürworter der basischen Ernährung gehen davon aus, dass die meisten Krebserkrankungen durch ein saures Milieu im Körper verursacht werden und dass die Hauptursache für diese vermutete Übersäuerung säurebildende Lebensmittel sind [97]. Die westliche Ernährung ist durch einen hohen Verzehr von tierischen Produkten und raffinierten Kohlenhydraten und einen geringen Verzehr von Obst und Gemüse gekennzeichnet und gilt daher als stark säurebildend. Im Gegensatz dazu ist die basische Ernährung, die nach der Verdauung mehr basische Ionen liefern soll, reich an Obst und Gemüse und enthält nur wenig Eiweiß; sie verringert die Säurebelastung und trägt dazu bei, die Belastung der Säureentgiftungssysteme zu verringern [98, 99]. Befürworter gehen davon aus, dass sie den systemischen pH-Wert anhebt und dass ihre Wirkung durch die Überwachung des Urin-pH-Wertes beurteilt werden kann. Eine klinische Studie an gesunden Erwachsenen, in der eine basische mit einer sauren Diät verglichen wurde, ergab, dass bei einem Anstieg des Urin-pH-Wertes um 1,02 Einheiten ein signifikanter Anstieg des systemischen pH-Wertes um 0,014 Einheiten zu verzeichnen war. Dies deutet darauf hin, dass der Urin-pH-Wert ein valider Indikator für den systemischen pH-Wert sein kann [100]. Nur zwei Studien haben die Rolle der Säurebelastung in der Nahrung und Krebs untersucht. Eine prospektive Kohortenstudie untersuchte den Zusammenhang zwischen dem Blasenkrebsrisiko und dem pH-Wert des Urins bei 27 096 männlichen Rauchern, die an der Alpha-Tocopherol, Beta-Carotin Cancer Prevention (ATBC) Study teilnahmen. Das relative Risiko (RR), an Blasenkrebs zu erkranken, war beim Vergleich des höchsten mit dem niedrigsten Urin-pH-Wert nicht signifikant mit dem Urin-pH-Wert verbunden (RR, 1,15; 95% CI, 0,86–1,55). Bei Männern, die länger als 45 Jahre geraucht hatten, gab es jedoch Hinweise auf ein erhöhtes Risiko bei niedrigeren Urin-pH-Werten (RR, 1,72; 95% CI, 0,96–3,10; $P = .08$) [101]. Eine weitere kleine offene Studie untersuchte die Verwendung einer alkalischen Diät bei 11 Patienten mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs, die einen EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor erhielten. Die Patienten hatten zwar ein längeres medianes progressionsfreies Überleben (19,5 Monate; Spanne 3,1–33,8 Monate) und ein längeres Gesamtüberleben (28,5 Monate; Spanne 15,4–46,6 Monate) als erwartet, aber es gab keine Kontrollgruppe, so dass die Ergebnisse schwer zu interpretieren sind [102]. Insgesamt ist die Logik

hinter der basischen Diät fehlerhaft, und es fehlt an Beweisen. Trotzdem stimmt die basische Ernährung in hohem Maße mit den Ernährungsempfehlungen für Krebspatienten und Überlebende überein. Gefährlich ist der verminderte Anteil an Eiweiß in der basischen Ernährung, welcher insbesondere bei Patienten mit Mangelernährung kontraproduktiv ist.

Ketogene Diät

Bei der ketogenen Diät handelt es sich um eine fettreiche, kohlenhydratarme und eiweißreiche Ernährung mit einem Makronährstoffverhältnis von 3 bis 4:1 zwischen Fett, Eiweiß und ballaststofffreien Kohlenhydraten. Fünfundsechzig Prozent oder mehr der Kalorien stammen aus Fett, während die Kohlenhydratzufuhr auf 20 bis 60 Gramm pro Tag beschränkt ist [103]. Diese Makronährstoffzusammensetzung zwingt den Körper dazu, Lipide statt Kohlenhydrate oder Proteine zu verstoffwechseln, und verlagert das primäre Energiesubstrat des Körpers von Glukose auf Ketone. Aufgrund des Warburg-Effekts gehen die Befürworter davon aus, dass das Wachstum von Krebszellen durch eine Umstellung auf den Ketonstoffwechsel behindert wird [104]. Es gibt Hinweise darauf, dass einige Krebszellen im Vergleich zu gesunden Zellen weniger in der Lage zu sein scheinen, Ketone zu verstoffwechseln, während andere Experimente zeigen, dass einige Tumorzellen in der Lage sind, Ketone zur Energiegewinnung zu nutzen [105]. In jüngerer Zeit deuten jedoch präklinische Forschungsergebnisse darauf hin, dass der potenzielle Mechanismus der Ketose auf Krebszellen nicht nur auf dem Warburg-Effekt beruht. Das durch die Ketose verursachte Spektrum an veränderten Wachstums-, Stoffwechsel- und Signalmetaboliten kann zu einer krebszellspezifischen Induktion von oxidativem Stress führen und dadurch die Wirkung von Chemotherapie und Bestrahlung verstärken [106, 107]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass eine ketogene Ernährung einen proteinsparenden Effekt haben könnte und die Magerzellmasse bei Krebskachexie schützt. [108]. In Tiermodellen verringert eine ketogene Ernährung die Entstehung sowie das Fortschreiten und die Metastasierung von Tumoren [109]. Die Nachweise in klinischen Studien am Menschen beschränken sich auf Einzelfälle und kleine offene Studien, in der Regel als Rescue-Therapie durchgeführt wurden und sind somit nicht Evidenz-basiert. Die Rückschlüsse, die aus diesen Studien jedoch durchaus gezogen werden können weisen darauf hin, dass Sie durchführbar und sicher ist und zu keiner Beeinträchtigung der Lebensqualität führt. In der Sprache von pharmakologischen Studien kann man zumindest konstatieren, dass die ketogene Diät zumindest nicht unterlegen ist. Offene Fragen betreffen u. a. die definierte Nährstoffzusammensetzung sowie den Zeitpunkt und die Dauer der

Durchführung [110, 111]. Es ist jedoch schwierig, eine ketogene Diät dauerhaft einzuhalten, und viele Patienten erreichen nicht die gewünschten Ketonwerte im Urin [112–115]. In dem Maße, wie der Bereich der Präzisionsernährung/-medizin an Zugkraft gewinnt, wird es immer offensichtlicher, dass ein "systembiologischer" Ansatz erforderlich ist. Angesichts der Heterogenität von PDAC Tumoren und ihres komplexen TME, insbesondere auch bei Adipositas, erscheint es entscheidend, jeden Tumor zu genotypisieren, um sein Stoffwechselprofil zu bestimmen. Da ketogene Diäten immer beliebter werden, könnten genetische Varianten für die Vorhersage hinsichtlich des Ansprechens auf eine ketogene Diät in Betracht gezogen werden [116]. Unterm Strich kann die ketogene Diät bei bestimmten Personen von Nutzen sein, insbesondere in Kombination mit anderen konventionellen Therapien, aber es gibt derzeit keine zuverlässige Methode, um vorherzusagen, welche Patienten darauf ansprechen könnten. Sie sind ohne professionelle Ernährungsberatung äußerst schwierig umzusetzen, weil sie das Risiko eines Mikronährstoffmangels bergen, einen sehr hohen Anteil an gesättigten Fettsäuren haben, in der Regel wenig Ballaststoffe enthalten, verarbeitete Lebensmittel enthalten können und möglicherweise ganze Lebensmittelgruppen wie Obst, Hülsenfrüchte und viele Gemüsesorten ausgrenzen, die sich als vorteilhaft für die Krebsprävention und die Sterblichkeit erwiesen haben [117].

Da die Qualität und Quantität der Evidenz zu sogenannten Krebsdiäten insgesamt begrenzt ist, sind wissenschaftliche Plausibilität, mechanistische Evidenz und die Abwägung von Risiken und Nutzen wichtige Erwägungen bei der Erstellung klinischer Empfehlungen. Darüber hinaus werden viele dieser populären Ernährungsstrategien eher aufgrund ihrer philosophischen, kulturellen oder ethischen Grundlagen als aufgrund wissenschaftlicher Belege für ihren Nutzen gewählt. Daher können negative oder widersprüchliche Aussagen über die Ernährung eines Patienten zu Abwehrhaltung und mangelndem Vertrauen auf Seiten des Patienten führen. Mögliche Strategien zur Vertrauensbildung und zur Förderung einer evidenzbasierten Ernährungsumstellung sind stattdessen:

1. Fragen Sie nach der Ernährung, einschließlich beliebter Diäten, und strukturieren Sie das Gespräch nach den „5 As“ (beurteilen, beraten, zustimmen, unterstützen, vereinbaren).
2. Betonen Sie die positiven Aspekte dieser beliebten Ernährungsstrategien, die mit den allgemeinen Richtlinien der Ernährungsgesellschaft übereinstimmen.

3. Verweisen Sie die Patienten an registrierte Diätassistenten, um sie bei der Auswahl zu unterstützen.
4. Schlagen Sie Lebensmittel vor, die mit den Ernährungsstrategien der Patienten übereinstimmen, um eventuelle Nährstoffprobleme zu lösen.
5. Empfehlen Sie hilfreiche Quellen für Rezepte, Mahlzeitenplanung, Portionsgrößen und allgemeine Ernährungsinformationen, die mit den allgemeinen Ernährungsrichtlinien übereinstimmen.
6. Erinnern Sie die Patienten daran, dass sie keine strenge Diät einhalten müssen, die sie des Genusses bei den Mahlzeiten beraubt, um die positiven Auswirkungen der Ernährungsumstellung zu erzielen. Stattdessen ist es hilfreich, darauf hinzuweisen, dass die Wirkung jeder Diät kumulativ und langfristig ist; daher wird der gelegentliche Verzehr von „ungesunden“ Speisen keine signifikanten Auswirkungen auf die Gesundheit haben.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass trotz der begrenzten Beweise für die Behandlung oder Vorbeugung von Krebs, populäre Ernährungsmuster für Krebspatienten attraktiv sein können. Ziel sollte sein, den Patienten in seinen Wünschen ernst zu nehmen, zuzuhören und darauf zu achten, dass im Rahmen einer Diät kein Nährstoffmangel auftritt. Dies insbesondere durch Einbindung einer qualifizierten Ernährungsberatung, welche diesbezüglich häufig mehr Wissen aufweist, wie die behandelnden Ärzte.

Sportliche Aktivität

Obwohl die präventiven Effekte von körperlicher Aktivität auf das Krebsrisiko gut belegt sind, wurde Patienten mit einer Krebserkrankung in der Vergangenheit oftmals nur zum Training mit moderater oder verringerter Intensität geraten. Grund dafür war die Angst davor, dass Immunsystem zu schwächen und somit den Patienten zu schaden. Mittlerweile belegen Studien jedoch, dass Patienten auch vom Training mit höheren Belastungsintensitäten durchaus profitieren können. Neben der Verbesserung der Symptome des Fatigue-Syndroms, des Therapieverlaufs, des Sterblichkeitsrisikos, der Lebensqualität und dem selteneren Auftreten von Rezidiven kann der richtige Einsatz von körperlicher Aktivität auch die Tumorkachexie verbessern.

Zusammenfassung

Bezüglich der klassischen Definition einer Mangelernährung sollte diese nach den derzeitigen Leitlinien im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts angegangen werden, welches sowohl das Energiedefizit, dessen Ursache (Inflammation, Dysphagie, Emesis, Mukositis etc.) und körperliches Training berücksichtigt. In diesem Kontext wird eine Ernährungstherapie bei einer Tumorkachexie empfohlen [7]. Leider ist die gelebte Wirklichkeit eine andere. Bei vielen Patienten wird der Ernährungsstatus oftmals gar nicht oder zu spät erfasst. Defizite in der Mikro- und Makronährstoffversorgung bleiben meist unerkannt und werden nicht beachtet. Dies ist fatal, da somit das Wissen um die Wichtigkeit einer zentralen Komponente in der Ernährungstherapie – die frühzeitige therapeutische Intervention – missachtet und mit Füßen getreten wird. Verloren gegangenes Körpergewicht ist bei einem floriden Tumorgeschehen oder unter laufender Chemotherapie meist nicht mehr zu wieder zu erlangen. Leider zeigt die klinische Praxis, das in späten Stadien der Kachexie eine Ernährungsintervention nicht mehr zielführend ist. Wesentlich ist somit die Frühdiagnostik mit der Erkenntnis, dass der Verlust von Körpergewicht bei Tumorpatienten vornehmlich die Körperzellmasse betrifft, klinisch meist nur als Abgeschlagenheit und verringerte Belastbarkeit evident wird und fatalistisch als „typisch für den Tumor“ ausgelegt wird. In diesem Zusammenhang muss betont werden, dass aus diesem Grunde die Früherkennung einer drohenden oder manifesten Mangelernährung im Rahmen eines systematischen Screenings in onkologischen Schwerpunktpraxen gefordert wird [8]. Insbesondere in der universitären Ausbildung und im klinischen Alltag steht der Ernährungsstatus von Patienten, auch auf Grund der Arbeitsverdichtung, weder bei der Pflege noch bei den Ärzten, auf der Agenda und wird meist nicht erhoben [9]. Auf Grund der vielfältigen Dokumentationspflichten, die für das Abrechnungswesen erhoben werden, wäre es ein leichtes, ein flächendeckendes Screening umzusetzen und – im Übrigen nicht nur bei Tumorpatienten – für dieses Thema zu sensibilisieren. Hinsichtlich der Möglichkeiten des Screenings sei auf weiterführende Literatur verwiesen.

Erschwerend kommt hinzu, dass Tumore selbst die Quelle von Mediatoren sind, die den Verlust von Muskelmasse verursachen. Es ist möglich, dass von Tumoren stammende Mediatoren auch andere Veränderungen in der Körperzusammensetzung hervorrufen, wie Myosteatose. Ein umfas-

sendes Verständnis des Spektrums der Mediatoren kann Aufschluss über die zugrundeliegenden Mechanismen geben, die für therapeutische Zwecke gezielt angegangen werden können. Bereits verfügbare Medikamente könnten, vor dem Hintergrund wissenschaftlicher Erkenntnisse um die Pathophysiologie, für die Behandlung von Muskelschwund und Sarkopenie umgewidmet werden. Angiotensin-Rezeptorblocker (Angiotensin-II-Hemmer) werden zur Behandlung von Bluthochdruck eingesetzt. Docosahexaensäure (DHA) moduliert das Ubiquitin-Proteasom und das Autophagolysosom-System. DHA kann den Muskelschwund verzögern, indem es den oxidativen Stress stimuliert und den proteasomalen Abbau von Muskelproteinen hemmt [118]. Auch neuartige Therapeutika können in Betracht gezogen werden. Es wurde über Fälle berichtet, in denen Tocilizumab, ein Antikörper gegen den IL-6-Rezeptor zu positiven Effekten auf den Muskelschwund führte [119,120]. Schließlich gibt es möglicherweise Strategien, die gleichzeitig das Tumorstadium hemmen und Muskelschwund lindern. Beispiele hierfür sind MEK-Inhibitoren, Poly(adenosin-diphosphat-ribose)-HemmerPolymerase (PARP)-Inhibitoren sowie der Tyrosinkinase-/Plättchen-Wachstumsfaktor-Rezeptor (PDGFR)-Inhibitor Imatinib [121–124]. Angesichts der Vielzahl von Mediatoren, die in verschiedenen Berichten von Tumoren sezerniert werden, ist es durchaus möglich, dass ein einzelnes Medikament zur Vorbeugung oder Behandlung von krebisbedingtem Muskelschwund nicht ausreicht. Pro-sarkopenische Faktoren können von Tumorart zu Tumorart und sogar von Person zu Person unterschiedlich sein. Wenn dies der Fall sein sollte, dann muss die Behandlung der krebisbedingten Kachexie so komplex werden wie die Behandlung der Krebserkrankung selbst, und erfordert einen individualisierten Ansatz.

Eine weitere Überlegung ist, dass die Chemotherapie und einige der in jüngster Zeit eingeführten zielgerichteten Therapie, die zur Tumorbehandlung eingesetzt werden, zu Muskelschwund führen können. Zytotoxische Wirkstoffe wie Irinotecan, Cisplatin, Doxorubicin und Etoposid können eine Aktivierung von NF- κ B und des Ubiquitin-Proteasom Signalweg auslösen [125]. Zu den zielgerichteten Wirkstoffen, von denen bekannt ist, dass sie Muskelschwund auslösen, gehören Sorafenib [126] und mTOR Inhibitoren wie Everolimus [127]. Einige dieser Wirkungen können durch eine Vitamin-D-Substitution, DHA, Testosteron, selektive Androgenrezeptormodulatoren und Ghrelin abgeschwächt werden [125], obwohl größere Studien

erforderlich sind, um die Indikationen für diese Behandlungen zu präzisieren.

Schließlich müssen auch nicht-pharmakologische Behandlungen weiter geprüft werden. In den letzten Jahren haben viele Studien den Nutzen von körperlicher Betätigung bei Krebspatienten, auch im metastasierten Stadium, untersucht und bestätigen können [128–130]. Eine Herausforderung für das Verständnis der Daten über den Nutzen von Bewegung bei im Zusammenhang mit Krebs liegt in der Schwierigkeit, zwischen Muskelschwund als Folge eines Tumors („Kachexie“) und Muskelschwund als Folge von Alter, Unterernährung, Nichtgebrauch und Behandlungseffekten [131].

Eine fortschrittliche Diagnostik wird in dieser Hinsicht wichtig sein. Eine weitere Herausforderung ist praktischer Natur. Die Einrichtung von einem gebrechlichen Patienten oder einem Patienten, der unter therapiebedingten Toxizitäten leidet, ein angemessenes und vorteilhaftes Bewegungsprogramm Toxizitäten im Zusammenhang mit der Therapie leidet, kann schwierig sein und erfordert besonderes Fachwissen. Der Entwicklungsstand in diesem und diese praktischen Hürden werden nach und nach überwunden werden.

Dr. med. Matthias Kraft
Tischbergerstraße 5+8
76887 Bad Bergzabern | Deutschland
www.biomed-klinik.de

Literatur

- [1] Huang J, et al. Worldwide Burden of, Risk Factors for, and Trends in Pancreatic Cancer. *Gastroenterology* 2021; 160: 744–754.
- [2] Aoyagi T, Terracina K.P, Raza A., Matsubara H., Takabe K. Cancer cachexia, mechanism and treatment. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2015;7:17
- [3] Henderson S.E., Makhijani N., Mace T.A. Pancreatic Cancer-Induced Cachexia and Relevant Mouse Models. *Pancreas.* 2018;47:937–945
- [4] Baracos, V.E.; Martin, L.; Korc, M.; Guttridge, D.C.; Fearon, K.C.H. Cancer-associated cachexia. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2018,4, 1–18
- [5] Patel HJ, Patel BM. TNF-alpha and cancer cachexia: molecular insights and clinical implications. *Life Sci* 2017;170:56-63
- [6] Peixoto da Silva S, Santos JMO, Costa ESMP, et al. Cancer cachexia and its pathophysiology: links with sarcopenia, anorexia and asthenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2020;11(3):619-35
- [7] Babic A, Schnure N, Neupane N, et al. Plasma inflammatory cytokines and survival of pancreatic cancer patients. *Clinical and translational gastroenterology* 2018;9(4)
- [8] Vaughan V.C., Martin P, Lewandowski P.A. Cancer cachexia: Impact, mechanisms and emerging treatments. *J. Cachexia. Sarcopenia Muscle.* 2013;4:95–109
- [9] Penet M.F., Bhujwala Z.M. Cancer cachexia, recent advances, and future directions. *Cancer J.* 2015;21:117–122
- [10] Laviano A, Inui A, Meguid MM, et al. NPY and brain monoamines in the pathogenesis of cancer anorexia. *Nutrition* 2008;24(9):802-5
- [11] Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clinical chemistry* 2004;50(9):1511-25
- [12] Kim H, Moon SY, Sohn MY, et al. Insulin-like growth factor-1 increases the expression of inflammatory biomarkers and sebum production in cultured sebocytes. *Annals of dermatology* 2017;29(1):20
- [13] Baracos VE, Mazurak VC, Bhullar AS. Cancer cachexia is defined by an ongoing loss of skeletal muscle mass. *Annals of palliative medicine* 2019;8(1):3-12
- [14] ÄrzteZeitung. Mangelernährt? BMI-Messung reicht hier nicht! 2005. <https://www.aerzte-zeitung.de/Medizin/Mangelernaehrt-BMI-Messung-reicht-hier-nicht-334618.html>
- [15] Felix K., Fakelman F., Hartmann D., Giese N.A., Gaida M.M., Schnölzer M., Flad T., Böhler M.W., Werner J. Identification of serum proteins involved in pancreatic cancer cachexia. *Life Sci.* 2011;88:218–225
- [16] Martin L, Birdsell L, Macdonald N, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol* 2013;31(12):1539-47
- [17] Martin L, Gioulbasanis I, Senesse P, et al. Cancer-associated malnutrition and CT-defined sarcopenia and myosteatosis are endemic in overweight and obese patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2020;44(2):227-38
- [18] Kim S.Y., Park S.M., Lee S.-T. Apolipoprotein C-II is a novel substrate for matrix metalloproteinases. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006;339:47–54.
- [19] Russell S.T., Zimmerman T.P., Domin B.A., Tisdale M.J. Induction of lipolysis in vitro and loss of body fat in vivo by zinc-alpha2-glycoprotein. *Biochim. Biophys. Acta.* 2004;1636:59–68
- [20] Warburg O, Minami S. Versuche an überlebendem Carcinomgewebe. *Klinische Wochenschrift* 1923; 2. Jahrgang Nr. 17: 776-777
- [21] Warburg O, Posener K, Negelein E. Über den Stoffwechsel der Tumoren. *Biochem. Z.* 1924; 152: 319-344
- [22] Gatenby RA, Gillies RJ. Why do cancers have high aerobic glycolysis? *Nat Rev Can-cer* 2004; 4 (11): 891-899
- [23] Hui S, Ghergurovich JM, Morscher RJ, et al. Glucose feeds the TCA cycle via circulating lactate. *Nature.* 2017;551(7678):115-118
- [24] Bott AJ, Shen J, Tonelli C, et al. Glutamine Anabolism Plays a Critical Role in Pancreatic Cancer by Coupling Carbon and Nitrogen Metabolism. *Cell Rep.* 2019;29(5):1287-1298.

- [25] Martignoni, M.E.; Kunze, P.; Hildebrandt, W.; Künzli, B.; Berberat, P.; Giese, T.; Klötters, O.; Hammer, J.; Büchler, M.W.; Giese, N.A.; et al. Role of mononuclear cells and inflammatory cytokines in pancreatic cancer-related cachexia. *Clin. Cancer Res.* 2005, 11, 5802–5808
- [26] Rupert JE, Narasimhan A, Jengellej DHA, et al. Tumor-derived IL-6 and trans-signaling among tumor, fat, and muscle mediate pancreatic cancer cachexia. *J Exp Med.* 2021;218(6):e20190450. doi:10.1084/jem.20190450
- [27] Dogra, C.; Changotra, H.; Wedhas, N. et al.. TNF-related weak inducer of apoptosis (TWEEK) is a potent skeletal muscle-wasting cytokine. *FASEB J.* 2007, 21, 1857–1869
- [28] Li, C.; Yu, K.; Shyh-Chang, N.; Li, G. et al. Circulating factors associated with sarcopenia during ageing and after intensive lifestyle intervention. *J. Cachex Sarcopenia Muscle* 2019, 10, 586–600.
- [29] Henderson, S.E.; Makhijani, N.; Mace, T.A. Pancreatic Cancer-Induced Cachexia and Relevant Mouse Models. *Pancreas* 2018,47,937–945
- [30] Masi, T.; Patel, B.M. Altered glucose metabolism and insulin resistance in cancer-induced cachexia: A sweet poison. *Pharm. Rep.*2021,73, 17–30
- [31] Johnston, A.J.; Murphy, K.T.; Jenkinson, L. et al. Targeting of Fn14 Prevents Cancer-Induced Cachexia and Prolongs Survival. *Cell* 2015, 162, 1365–1378
- [32] Glass DJ. Signalling pathways that mediate skeletal muscle hypertrophy and atrophy. *Nat Cell Biol.* 2003; 5 87–90
- [33] Gomes-Marcondes MC, Tisdale MJ. Induction of protein catabolism and the ubiquitin-proteasome pathway by mild oxidative stress. *Cancer Lett.* 2002;180 69–74
- [34] Bodine SC, Latres E, Baumhueter S, Lai VK, Nunez L, Clarke BA, Poueymirou WT, Panaro FJ, Na E, Dharmarajan K, Pan ZQ, Valenzuela DM, DeChiara TM, Stitt TN, Yancopoulos GD, Glass DJ. Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy. *Science* 2001;294,1704–1708
- [35] Quan-Jun Y, Yan H, Yong-Long H, Li-Li W, Jie L, Jin-Lu H, Jin L, Peng-Guo C, Run G, Cheng G, Selumetinib Attenuates Skeletal Muscle Wasting in Murine Cachexia Model through ERK Inhibition and AKT Activation, *Mol Cancer Ther.* 2017;16, 334–343
- [36] Li YP, Chen Y, John J, Moylan J, Jin B, Mann DL, Reid MB, TNF-alpha acts via p38 MAPK to stimulate expression of the ubiquitin ligase atrogin1/MAFbx in skeletal muscle. *FASEB J.* 2005;19, 362–370
- [37] Xie SJ, Li JH, Chen HF, Tan YY, Liu SR, Zhang Y, Xu H, Yang JH, Liu S, Zheng LL, Huang MB, Guo YH, Zhang Q, Zhou H, Qu LH. Inhibition of the JNK/MAPK signaling pathway by myogenesis-associated miRNAs is required for skeletal muscle development. *Cell Death Differ* 2018; 25 1581–1597
- [38] Lessard SJ, MacDonald TL, Pathak P, Han MS, Coffey VG, Edge J, Rivas DA, Hirshman MF, Davis RJ, Goodyear LJ, JNK regulates muscle remodeling via myostatin/SMAD inhibition, *Nat Commun.* 2018;9, 3030
- [39] Mulder SE, Dasgupta A, King RJ, et al. JNK signaling contributes to skeletal muscle wasting and protein turnover in pancreatic cancer cachexia. *Cancer Lett.* 2020;491:70–77
- [40] Hang, G., Jin, B. & Li, Y. P. C/EBPbeta mediates tumour-induced ubiquitinligase atrogin1/MAFbx upregulation and muscle wasting. *EMBO J.*30,4323–4335 (2011).
- [41] Zhang, G. & Li, Y. P. p38beta MAPK upregulates atrogin1/MAFbx by specific phosphorylation of C/EBPbeta. *Skeletal Muscle* 2012: 2, 20
- [42] Penna, F. et al. Muscle atrophy in experimental cancer cachexia: is the IGF-1signaling pathway involved? *Int. J. Cancer* 2010;127, 1706–1717
- [43] Op den Kamp, C. M. et al. Nuclear transcription factor kappa B activation andprotein turnover adaptations in skeletal muscle of patients with progressive stages of lung cancer cachexia. *Am. J. Clin. Nutr.*98, 738–748 (2013).
- [44] Stephens, N. A. et al. Evaluating potential biomarkers of cachexia and survivalin skeletal muscle of upper gastrointestinal cancer patients. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* 2015;6,53–61
- [45] Zhang G, Liu Z, Ding H, et al. Tumor induces muscle wasting in mice through releasing extracellular Hsp70 and Hsp90. *Nat Commun.* 2017;8(1):589
- [46] Li M, Zhang Y, Liu Z, et al. Aberrant expression of zinc transporter ZIP4 (SLC39A4) significantly contributes to human pancreatic cancer pathogenesis and progression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:18636–41.
- [47] Zhang Y, Yang J, Cui X, et al. A novel epigenetic CREB-miR-373 axis mediates ZIP4-induced pancreatic cancer growth. *EMBO Mol Med* 2013;5:1322–34.
- [48] Zhang Y, Chen C, Yao Q, et al. ZIP4 upregulates the expression of neuropilin-1, vascular endothelial growth factor, and matrix metalloproteases in pancreatic cancer cell lines and xenografts. *Cancer Biol Ther* 2010;9:236–42.
- [49] Cui X, Zhang Y, Yang J, et al. ZIP4 confers resistance to zinc deficiency-induced apoptosis in pancreatic cancer. *Cell Cycle* 2014;13:1180–1186.
- [50] Xu C, Wallace MB, Yang J, et al. ZIP4 is a novel diagnostic and prognostic marker in human pancreatic cancer: a systemic comparison between EUS-FNA and surgical specimens. *Current molecular medicine* 2014;14:309–15.
- [51] Yang J, Zhang Y, Cui X, et al. Gene profile identifies zinc transporters differentially expressed in normal human organs and human pancreatic cancer. *Current molecular medicine* 2013;13:401–9.
- [52] Li M, Zhang Y, Bharadwaj U, et al. Down-regulation of ZIP4 by RNA interference inhibits pancreatic cancer growth and increases the survival of nude mice with pancreatic cancer xenografts. *Clin Cancer Res* 2009;15:5993–6001.
- [53] Zhang Y, Bharadwaj U, Logsdon CD, et al. ZIP4 regulates pancreatic cancer cell growth by activating IL-6/STAT3 pathway through zinc finger transcription factor CREB. *Clin Cancer Res* 2010;16:1423–30.
- [54] Zhang Q, Sun X, Yang J, et al. ZIP4 silencing improves bone loss in pancreatic cancer. *Oncotarget* 2015;6:26041–51.

- [55] Ostrowski M, Carmo NB, Krumeich S, et al. Rab27a and Rab27b control different steps of the exosome secretion pathway. *Nature cell biology* 2010;12:19–30; sup pp 1–13.
- [56] Yang J, Zhang Z, Zhang Y, et al. ZIP4 Promotes Muscle Wasting and Cachexia in Mice With Orthotopic Pancreatic Tumors by Stimulating RAB27B-Regulated Release of Extracellular Vesicles From Cancer Cells. *Gastroenterology*. 2019 Feb;156(3):722-734.
- [57] Shakri, A.R.; Zhong, T.J.; Ma, W. et al. Upregulation of ZIP14 and Altered Zinc Homeostasis in Muscles in Pancreatic Cancer Cachexia. *Cancers* 2019, 12, 3.
- [58] Wang, G.; Biswas, A.K.; Ma, W. et al. Metastatic cancers promote cachexia through ZIP14 upregulation in skeletal muscle. *Nat. Med.* 2018, 24, 770–781
- [59] de van der Schueren MAE, Laviato A, Blanchard H, et al. Systematic review and meta-analysis of the evidence for oral nutritional intervention on nutritional and clinical outcomes during chemo(radio)therapy: current evidence and guidance for design of future trials. *Ann Oncol* 2018;29(5):1141-53
- [60] Baracos VE. Cancer-associated malnutrition. *Eur J Clin Nutr* 2018;72(9):1255-9
- [61] Vujasinovic M, Valente R, Del Chiaro M, et al. Pancreatic exocrine insufficiency in pancreatic cancer. *Nutrients* 2017;9(3)
- [62] Parmar MP, Vanderbyl BL, Kanbalian M, et al. A multidisciplinary rehabilitation programme for cancer cachexia improves quality of life. *BMJ Support Palliat Care* 2017;7(4):441-9
- [63] Bachmann J, Heiligensetzer M, Krakowski-Roosen H, et al. Cachexia worsens prognosis in patients with resectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2008;12(7):1193-201
- [64] Silva GAD, Wiegert EVM, Calixto-Lima L, et al. Clinical utility of the modified Glasgow Prognostic Score to classify cachexia in patients with advanced cancer in palliative care. *Clin Nutr* 2020;39(5):1587-92
- [65] Zopf Y, Hermann H-J, Neurath F, et al. Ernährung und Sport bei onkologischen Patienten. *Perspektiven der Onkologie. Deutsches Ärzteblatt* 2019;1
- [66] Mitchell T, Clarke L, Goldberg A, et al. Pancreatic cancer cachexia: the role of nutritional interventions. *Healthcare (Basel)* 2019;7(3)
- [67] Gröber U. Arzneimittel und Mikronährstoffe: medikationsorientierte Supplementierung. WVG, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2007
- [68] Arends J, Bertz H, Bischoff S, et al. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM) in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO), der Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin“ der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS) und der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung (AKE). *Aktuelle Ernährungsmedizin* 2015;40(05):e1-e74
- [69] Planas, M.; Álvarez-Hernández, J.; León-Sanz, M. et al. Prevalence of Hospital Malnutrition in Cancer Patients: A Sub-Analysis of the PREDyCES® Study. *Support. Care Cancer* 2016, 24,429–435.
- [70] Basile, D.; Parnofiello, A.; Vitale, M.G. et al. The IMPACT Study: Early Loss of Skeletal Muscle Mass in Advanced Pancreatic Cancer Patients. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019, 10, 368–377
- [71] Hébuterne, X.; Lemarié, E.; Michallet, M.; de Montreuil, C.B.; Schneider, S.M.; Goldwasser, F. Prevalence of Malnutrition and Current Use of Nutrition Support in Patients with Cancer. *JPEN J. Parenter. Enter. Nutr.* 2014, 38, 196–204.
- [72] Segura, A.; Pardo, J.; Jara, C. et al. An Epidemiological Evaluation of the Prevalence of Malnutrition in Spanish Patients with Locally Advanced or Metastatic Cancer. *Clin. Nutr.* 2005, 24, 801–814
- [73] Attar, A.; Malka, D.; Sabaté, J.M. et al. Malnutrition Is High and Underestimated during Chemotherapy in Gastrointestinal Cancer: An AGEO Prospective Cross-Sectional Multicenter Study. *Nutr. Cancer* 2012, 64, 535–542
- [74] Lauer I. Die rechtliche Situation der Ernährungsberatung in Deutschland. *D & I* 2016;4
- [75] Khe Tran TC, van Lanschot JJB, Bruno MJ, et al. Functional changes after pancreatoduodenectomy: diagnosis and treatment. *Pancreatology* 2009;9(6):729-37
- [76] Saif MW, Romano A, Smith MH, et al. Chronic use of long-acting somatostatin analogues (SSAs) and exocrine pancreatic insufficiency (EPI) in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): an under-recognized adverse effect. *Cancer medicine journal* 2020;3(2):75
- [77] Dominguez-Munoz JE, Drewes AM, Lindkvist B, et al. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2018;18(8):847-54
- [78] Roberts et al. Enzyme replacement improves survival among patients with pancreatic cancer: Results of a population based study. *Pancreatology* 2019; 19: 114-121
- [79] Sikkens et al. Patients with exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis are undertreated: A Dutch national survey. *Pancreatology* 2012;12:71-73
- [80] Pezzilli R, Caccialanza R, Capurso G, et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in pancreatic cancer. *Cancers* 2020;12(2):275
- [81] LAYER P, Kashirskaya N, Gubergrits N. Contribution of pancreatic enzyme replacement therapy to survival and quality of life in patients with pancreatic exocrine insufficiency. *World journal of gastroenterology* 2019;25(20):2430
- [82] Vujasinovic M, Valente R, Del Chiaro M, et al. Pancreatic exocrine insufficiency in pancreatic cancer. *Nutrients* 2017;9(3)

- [83] Sikkens EC, Cahen DL, Koch AD, et al. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2013;13(3):238-42
- [84] Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Important drug-micronutrient interactions: a selection for clinical practice. *Critical reviews in food science and nutrition* 2020;60(2):257-75
- [85] Hauner H. Ernährungsmedizinische Betreuung von Tumorpatienten. *Info Onkologie* 2014;17(5):32-7
- [86] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Magenkarzinom, Langversion 2.0, 2019 AWMF Registernummer: 032/009OL,
- [87] Arends J, Hug MJ. Parenterale Ernährung. best practice onkologie 2015;10(3-4):37-45
- [88] Elke G, Hartl WH, Kreymann KG, et al. DGEM-Leitlinie: „Klinische Ernährung in der Intensivmedizin“. Aktuelle Ernährungsmedizin 2018;43(05):341-408
- [89] Bischoff S, Arends J, Dörje F, et al. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES und der AKE. Aktuelle Ernährungsmedizin 2013;38(05):e101-e54
- [90] Meißner C. 19. Fallbeispiele. (Hrsg.), Ernährung in den operativen Disziplinen. 2017
- [91] Muscaritoli M, Molfino A, Laviano A, et al. Parenteral nutrition in advanced cancer patients. *Critical reviews in oncology/hematology* 2012;84(1):26-36
- [92] Malaguarnera M, Risino C, Gargante MP, et al. Decrease of serum carnitine levels in patients with or without gastrointestinal cancer cachexia. *World J Gastroenterol* 2006;12(28):4541-5
- [93] Kraft M, Kraft K, Gärtner S, et al. L-Carnitine-supplementation in advanced pancreatic cancer (CARPAN) – a randomized multicentre trial. *Nutrition journal* 2012;11(1):1-6
- [94] Ding Y, Mullapudi B, Torres C, et al. Omega-3 Fatty Acids Prevent Early Pancreatic Carcinogenesis via Repression of the AKT Pathway. *Nutrients*. 2018;10(9):1289.
- [95] Chiu CF, Hsu MI, Yeh HY, et al. Eicosapentaenoic Acid Inhibits KRAS Mutant Pancreatic Cancer Cell Growth by Suppressing Hepassocin Expression and STAT3 Phosphorylation. *Biomolecules*. 2021;11(3):370.
- [96] Newell M, Mazurak V, Postovit LM, Field CJ. N-3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids, Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Acid, and the Role of Supplementation during Cancer Treatment: A Scoping Review of Current Clinical Evidence. *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 10;13(6):1206.
- [97] Vasey C. *The Acid-alkaline Diet for Optimum Health: Restore Your Health by Creating PH Balance in Your Diet*. Inner Traditions/Bear & Co; 2006
- [98] Jackson G. *Alkaline foods for the alkaline diet: fell the pH miracle of the healthy pH diet*. Createspace Independent Publishing Platform; 2014.
- [99] Sherman HC, Gettler AO. The balance of acid-forming and base-forming elements in foods, and its relation to ammonia metabolism. *Journal of Biological Chemistry*. 1912;11:323-38.
- [100] Buclin T, Cosma M, Appenzeller M, et al. Diet acids and alkalis influence calcium retention in bone. *Osteoporos Int*. 2001;12:493-9
- [101] Wright ME, Michaud DS, Pietinen P, et al. Estimated urine pH and bladder cancer risk in a cohort of male smokers (Finland). *Cancer Causes Control*. 2005;16:1117-23.
- [102] Hamaguchi R, Okamoto T, Sato M, et al. Effects of an alkaline diet on EGFR-TKI therapy in EGFR mutation-positive NSCLC. *Anticancer Res*. 2017;37:5141-5
- [103] Kossoff EH, Zupecâ, Kania BA, Amark PE, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia*. 2009;50:304-17
- [104] Hanahan D, Weinberg Robert A. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*. 2011;144:646-74
- [105] Schroeder U, Himpe B, Pries R, et al. Decline of lactate in tumor tissue after ketogenic diet: In vivo microdialysis study in patients with head and neck cancer. *Nutrition and Cancer*. 2013;65:843-9.
- [106] Allen BG, Bhatia SK, Anderson CM, et al. Ketogenic diets as an adjuvant cancer therapy: History and potential mechanism. *Redox Biol*. 2014;2:963-70.,
- [107] Zahra A, Fath MA, Opat E, et al. Consuming a ketogenic diet while receiving radiation and chemotherapy for locally advanced lung and pancreatic cancer: The University of Iowa experience of two phase I clinical trials. *Radiation Research*. 2017;187:743-54.
- [108] Shukla SK, Gebregiworgis T, Purohit V, et al. Metabolic reprogramming induced by ketone bodies diminishes pancreatic cancer cachexia. *Cancer & Metabolism*. 2014;2:18
- [109] Lv M, Zhu X, Wang H, et al. Roles of caloric restriction, ketogenic diet and intermittent fasting during initiation, progression and metastasis of cancer in animal models: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9:e115147
- [110] Plotti F, Terranova C, Luvero D, Bartolone M, Messina G, Feole L, Cianci S, Scaletta G, Marchetti C, Di Donato V, Fagotti A, Scambia G, Benedetti Panici P, Angioli R. Diet and Chemotherapy: The Effects of Fasting and Ketogenic Diet on Cancer Treatment. *Chemotherapy*. 2020;65(3-4):77-84
- [111] Cortez NE, Mackenzie GG. Ketogenic Diets in Pancreatic Cancer and Associated Cachexia: Cellular Mechanisms and Clinical Perspectives. *Nutrients*. 2021 Sep 15;13(9):3202.
- [112] Klement RJ. Beneficial effects of ketogenic diets for cancer patients: a realist review with focus on evidence and confirmation. *Medical Oncology*. 2017;34:132.
- [113] Schmidt M, Pfetzer N, Schwab M, et al. Effects of a ketogenic diet on the quality of life in 16 patients with advanced cancer: A pilot trial. *Nutr Metab (Lond)*. 2011;8:54.

- [114] Rieger J, BÄ Hr O, Maurer GD, et al. ERGO: A pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma. *International Journal of Oncology*. 2014;44:1843-52.
- [115] Tan-Shalaby JL, Carrick J, Edinger K, et al. Modified Atkins diet in advanced malignancies - final results of a safety and feasibility trial within the Veterans Affairs Pittsburgh Healthcare System. *Nutrition & Metabolism*. 2016;13:52.
- [116] Aronica, L.; Volek, J.; Poff, A.; D'Agostino, D.P. Genetic variants for personalised management of very low carbohydrate ketogenic diets. *BMJ Nutr. Prev. Health* 2020, 3, 363–373
- [117] Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J, Catalano L, Feichtinger RG, Kofler B. Ketogenic diet in the treatment of cancer - Where do we stand? *Mol Metab*. 2020 Mar;33:102-121.
- [118] Lee, J.H.; Jeon, J.H.; Lee, M.J. Docosahexaenoic Acid, a Potential Treatment for Sarcopenia, Modulates the Ubiquitin-Proteasome and the Autophagy-Lysosome Systems. *Nutrients* 2020, 12, 2597
- [119] Hirata, H.; Tetsumoto, S.; Kijima, T.; Kida, H.; Kumagai, T.; Takahashi, R.; Otani, Y.; Inoue, K.; Kuhara, H.; Shimada, K.; et al. Favorable Responses to Tocilizumab in Two Patients With Cancer-Related Cachexia. *J. Pain Symptom Manag.* 2013, 46, e9–e13
- [120] Ando, K.; Takahashi, F.; Motojima, S.; Nakashima, K.; Kaneko, N.; Hoshi, K.; Takahashi, K. Possible Role for Tocilizumab, an Anti-Interleukin-6 Receptor Antibody, in Treating Cancer Cachexia. *J. Clin. Oncol.* 2013, 31, e69–e72.
- [121] Moryoussef, F.; Dhooge, M.; Volet, J.; Barbe, C.; Brezault, C.; Hoeffel, C.; Coriat, R.; Bouché, O. Reversible sarcopenia in patients with gastrointestinal stromal tumor treated with imatinib. *J. Cachex Sarcopenia Muscle* 2015, 6, 343–350.
- [122] Pirinen, E.; Cantó, C.; Jo, Y.S.; Morato, L.; Zhang, H.; Menzies, K.J.; Williams, E.G.; Mouchiroud, L.; Moullan, N.; Hagberg, C.; et al. Pharmacological Inhibition of Poly(ADP-Ribose) Polymerases Improves Fitness and Mitochondrial Function in Skeletal Muscle. *Cell Metab*. 2014, 19, 1034–1041.
- [123] Quan-Jun, Y.; Yang, Q.; Yong-Long, H.; Li-Li, W.; Jie, L.; Jin-Lu, H.; Jin, L.; Peng-Guo, C.; Run, G.; Guo, C. Selumetinib Attenuates Skeletal Muscle Wasting in Murine Cachexia Model through ERK Inhibition and AKT Activation. *Mol. Cancer Ther.* 2016, 16, 334–343.
- [124] Prado, C.M.M.; Bekaii-Saab, T.; Doyle, L.A.; Shrestha, S.; Ghosh, S.; Baracos, V.E.; Sawyer, M.B. Skeletal muscle anabolism is a side effect of therapy with the MEK inhibitor: Selumetinib in patients with cholangiocarcinoma. *Br. J. Cancer* 2012, 106, 1583–1586.
- [125] Davis, M.; Panikkar, R. Sarcopenia associated with chemotherapy and targeted agents for cancer therapy. *Ann. Palliat. Med.* 2019, 8, 86–101.
- [126] Antoun, S.; Birdsell, L.; Sawyer, M.B.; Venner, P.; Escudier, B.; Baracos, V.E. Association of Skeletal Muscle Wasting With Treatment With Sorafenib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma: Results From a Placebo-Controlled Study. *J. Clin. Oncol.* 2010, 28, 1054–1060.
- [127] Gyawali, B.; Shimokata, T.; Honda, K.; Kondoh, C.; Hayashi, N.; Yoshino, Y.; Sassa, N.; Nakano, Y.; Gotoh, M.; Ando, Y. Muscle wasting associated with the long-term use of mTOR inhibitors. *Mol. Clin. Oncol.* 2016, 5, 641–646.
- [128] Sprague, K.L.D.B.L.; Gramling, R.E.; Ades, P.A. Exercise interventions for individuals with advanced cancer: A systematic review. *Prev. Med.* 2017, 104, 124–132.
- [129] Galvão, D.A.; Taaffe, D.R.; Spry, N.; Joseph, D.; Newton, R.U. Combined Resistance and Aerobic Exercise Program Reverses Muscle Loss in Men Undergoing Androgen Suppression Therapy for Prostate Cancer Without Bone Metastases: A Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Oncol.* 2010, 28, 340–347.
- [130] Grande, A.J.; Silva, V.; Maddocks, M. Exercise for cancer cachexia in adults: Executive summary of a Cochrane Collaboration systematic review. *J. Cachex Sarcopenia Muscle* 2015, 6, 208–211.
- [131] Peterson, S.J.; Mozer, M. Differentiating Sarcopenia and Cachexia Among Patients With Cancer. *Nutr. Clin. Pract.* 2017, 32, 30–39.