

# Medicamenteuze behandeling van kankercachexie

## Pharmaceutical treatment options in cancer cachexia

drs. J. de Vos-Geelen<sup>1\*</sup>, drs. K.J.C. Sanders<sup>2\*</sup>, prof. dr. A.M.W.J. Schols<sup>3</sup> en prof. dr. A-M.C. Dingemans<sup>4</sup>

### Samenvatting

Cachexie is een syndroom dat bestaat uit een combinatie van progressief ongewild gewichtsverlies en verlies van skeletspiermassa. De etiologie is multifactorieel, waarbij een negatieve energiebalans, verhoogde systemische inflammatie, anorexie en lichamelijke klachten zoals misselijkheid en pijn een rol spelen. Cachexie komt, afhankelijk van tumortype en stadium, veelvuldig voor bij patiënten met kanker en heeft een negatieve invloed op de kwaliteit van leven, toxiciteit van de behandeling en prognose. Voor optimalisatie van de antitumortherapie, is het van belang om spierverslies tegen te gaan en dit te integreren in de standaardpatiëntenzorg. Medicamenten met anabole werking en inflammatie-modulators worden momenteel in studieverband onderzocht. Tot nu toe zijn monotherapieën weinig succesvol gebleken. Daarom wordt het meeste effect verwacht van een integrale aanpak waarbij farmacologische interventies worden aangevuld met gepersonaliseerde voeding en beweging.

*(Ned Tijdschr Oncol 2016;13:72-80)*

### Summary

Cachexia is a syndrome presenting with progressive unintentional weight loss and wasting of skeletal muscle. The pathophysiology is characterised by a combination of a negative energy balance, enhanced systemic inflammation, anorexia and physical symptoms, including nausea and pain. Cachexia is highly prevalent in certain types of tumors and has a negative influence on quality of life, toxicity of treatment, and prognosis. To optimise anti-tumor treatment, it is necessary to integrate treatment of muscle wasting to standard patient care. Several compounds with anabolic potential and modulating inflammatory activity are being investigated. Until now, pharmacological therapies focussing on one target have shown little success. Due to the multifactorial aspect of the cachexia syndrome a combination of these new drugs with nutritional intervention and tailored exercise is probably most promising.

### Inleiding

De klassieke presentatie van een patiënt met kanker is iemand die ernstig is vermagerd, slecht eet en uiteindelijk in slechte conditie geraakt. Deze combinatie van ongewenst gewichtsverlies en verlies van spiermassa en spierkracht wordt ook wel cachexie genoemd.<sup>1</sup> De prevalentie en de mate van gewichtsverlies hangt af van tumortype en stadium en komt

hoofdzakelijk voor bij longcarcinoom (tot 54%) en patiënten met tumoren in de bovenste tractus digestivus (85%).<sup>2,3</sup> Cachexie is een kenmerk van terminale ziekteprogressie en heeft daarnaast negatieve effecten op de kwaliteit van leven, 'performance status' en overleving.<sup>4,5</sup> Cachectische patiënten vertonen een verminderde respons op antitumorbehandelingen en een verhoogde kans op toxiciteit van systemische

<sup>1</sup>internist-oncoloog, afdeling Interne Geneeskunde, onderafdeling Medische Oncologie, GROW School for Oncology and Developmental Biology, <sup>2</sup>arts-onderzoeker, afdeling Longziekten, NUTRIM School of Nutrition and Translational Research in Metabolism, <sup>3</sup>professor Voeding en Metabolisme bij Chronische Ziekten en wetenschappelijk directeur NUTRIM School of Nutrition and Translational Research in Metabolism, <sup>4</sup>professor pulmonologie, in het bijzonder thoracale oncologie, afdeling Longziekten, GROW School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+). \*Auteurs hebben evenveel bijgedragen. Correspondentie graag richten aan mw. drs. J. de Vos-Geelen, internist-oncoloog, afdeling Interne Geneeskunde, onderafdeling Medische Oncologie, Maastricht UMC+, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht, tel.: 043 387 70 25, e-mailadres: judith.de.vos@mumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** behandeling, cachexie, kanker

**Key words:** cancer, cachexia, treatment

therapie.<sup>6</sup> De exacte bijdrage van cachexie aan mortaliteit is moeilijk vast te stellen, maar er wordt geschat dat 20-30% van de kankergerelateerde doden een direct gevolg is van cachexie.<sup>7</sup> Een recente studie van Martin et al. toont dat zowel de 'body mass index' (BMI) als het percentage gewichtsverlies een onafhankelijke prognostische factor zijn voor de overleving.<sup>8</sup> Aandacht voor onvrijwillig gewichtsverlies bij mensen met kanker is daarmee een essentieel onderdeel van de zorg. In dit artikel geven we een overzicht van nieuwe medicamenteuze behandelmogelijkheden in de strijd tegen cachexie bij kanker.

### Definitie

Cachexie is een spectrum bestaande uit klinisch relevant verschillende stadia, namelijk precachexie, cachexie en refractaire cachexie. Bij precachexie is er sprake van minder dan 5% gewichtsverlies en metabole veranderingen (anorexie, gestoorde glucosetolerantie). Patiënten met meer dan 5% gewichtsverlies of meer dan 2% gewichtsverlies bij een BMI lager dan 20 of tekenen van spierverlies, vastgesteld door middel van CT of DEXA-analyse, worden geclassificeerd als cachectisch. Refractaire cachexie wordt gekenmerkt door snelle ziekteprogressie, lage 'performance status' en een levensverwachting van minder dan 3 maanden.<sup>1</sup>

### Pathofysiologie

Kankercachexie wordt gekenmerkt door verlies van spiermassa en spierkracht. Behoud daarvan wordt bepaald door een evenwicht tussen spiereiwitssynthese en -afbraak, hetgeen in stand wordt gehouden door diverse moleculaire signaalcascades. Veranderingen in deze signaalcascades kunnen ten grondslag liggen aan ontwikkeling van cachexie, zoals uitgebreid gereviewd door Fearon et al.<sup>9</sup> Daarnaast is spieraafbraak deels het resultaat van een negatieve energiebalans. Het totale energieverbruik wordt voor ongeveer 70% bepaald door het rustenergiemetabolisme, dat is verhoogd bij patiënten met kanker.<sup>10</sup> Systemische inflammatie wordt beschouwd als mogelijke onderliggende drijvende kracht.<sup>11</sup> Om te compenseren voor de verhoogde energiebehoefte, moet de inname omhoog. Het is echter bekend dat wegens anorexie de voedselinname vaak is verminderd. Lichamelijke klachten, zoals pijn, misselijkheid en dyspneu, en depressie en angst kunnen hieraan ten grondslag liggen.<sup>12</sup> Daarnaast zijn er aanwijzingen dat een veranderde activiteit in het voedselbeloningssysteem in de hersenen mogelijk een rol speelt bij kankergerelateerde anorexie.

### Medicamenteuze behandeling

Het is belangrijk om alle symptomen die kunnen leiden tot cachexie, zo nodig medicamenteus, optimaal te ondersteunen. Een vertraagde maagontlediging en misselijkheid spelen frequent een rol in de verslechterde inname en daarmee bij de achteruitgang van de voedingstoestand. Er is een ruim arsenaal aan antiemetica dat kan worden ingezet, waarbij, afhankelijk van de etiologie van de misselijkheid, een specifieke groep anti-emetica wordt geadviseerd. Bij vertraagde maagontlediging is metoclopramide het middel van eerste keuze, als er geen sprake is van volledige darmobstructie, aangezien metoclopramide een prokinetisch effect heeft. Misselijkheid bij obstructie kan worden behandeld met granisetron of haloperidol, eventueel gecombineerd met cyclizine. Aanvullend dient er aandacht te zijn voor de behandeling van obstipatie, maar ook symptomen als depressie en angst. Medicamenteuze behandeling direct gericht op de oorzaken van cachexie is tot op heden van beperkte waarde gebleken. Er zijn echter nieuwe ontwikkelingen die door middel van verschillende cascades cachexie blijken te kunnen beïnvloeden. Dit artikel geeft een overzicht van de verschillende medicamenteuze behandelingen die als doel hebben om cachexie tegen te gaan.

### Niet-medicamenteuze behandeling

Hoewel de niet-medicamenteuze behandeling buiten beschouwing van deze review wordt gelaten, is het van belang aandacht te hebben voor voedings- en bewegingsadviezen, voorlichting en continue ondersteuning. Het optimaliseren van de calorische en eiwitinname verbetert de cachexie niet, maar kan wel gewichtstabilisatie realiseren en is derhalve van belang bij een multimodale aanpak. Daarnaast kan bewegingstherapie op maat van voordeel zijn in de behandeling van cachexie, aangezien het de insulinegevoeligheid en de eiwitssynthese verhoogt, alsmede een anti-inflammatoire respons teweeg kan brengen. Fysieke inspanning wordt geadviseerd aangezien verminderde activiteit leidt tot significante spierzwakte en verlies van vetvrije massa. Daarnaast kan beweging vermoeidheid en depressie tegengaan.

### Methoden

Met behulp van de zoektermen: 'cachexia' and 'cancer' and 'intervention' werd gezocht in PubMed, ClinicalTrials.gov, Nederlands Trial Register en ISRCTN (International Standard Randomized Controlled Trial Number Register). De laatste update werd gedaan op 04-01-2016. Fase 1-studies zijn buiten beschouwing

**Tabel 1.** Overzicht van de meest relevante afgeronde of open studies die zijn verricht bij patiënten met een onderliggende maligniteit en cachexie.

Interventie	Onderliggende maligniteit	N	Studieopzet	Resultaten
<b>Eetluststimulatoren</b>				
Megestrolacetaat (13)	Solide tumoren	4.826	Cochrane meta-analyse 22 RCT's (vs. placebo)	Megestrol zorgt voor verbetering in eetlust en gewichtstoename, onvoldoende voordeel op kwaliteit van leven
Steroiden (14)	Solide tumoren	647	Systematische review 6 RCT's (vs. placebo)	Steroiden geven verbetering van eetlust, kort effect, en kwaliteit van leven Geen verbetering in gewicht
Melatonine (15) NCT00513357	NSCLC en gastro-intestinale tumoren	48	RCT (vs. placebo) Fase 3	Geen verschil in eetlust, gewicht, FAACT-score, toxiciteit en overleving in 28 dagen
<b>Medicamenteuze behandeling ter bevordering van de digestie</b>				
Pancreasenzymen (16)	Irresectabel pancreaskopcarcinoom	21	RCT (vs. placebo)	Pancreasenzymsuppletie geeft een significante toename in gewicht
Pancreasenzymen NCT01587534	Irresectabel pancreascarcinoom	67	RCT (vs. placebo) Fase 2	Studie is voltooid Resultaten worden verwacht
<b>Anabole agentia</b>				
Insuline (17) NCT00329615	Gastro-intestinale tumoren	138	RCT (vs. controle)	Insuline verbetert het lichaamsvet en de metabole effectiviteit gedurende inspanning Geen toename van spiermassa
Enobosarm (GTx-024) (18)	Voornamelijk NSCLC en colorectaal carcinoom	159	RCT (vs. placebo) Fase 2	De behandelgroep liet een toename van vetvrije massa zien versus behoud van massa in de placebogroep, evenals een daling van TNF- $\alpha$
Enobosarm (GTx-024) NCT01355497	NSCLC	330	RCT (vs. placebo) Fase 3	Studie is voltooid Resultaten worden verwacht
Anamoreline (19)	NSCLC	484 + 495	RCT (vs. placebo) Fase 3	Anamoreline zorgt voor toename van vetvrije massa, gewicht en verbetering van symptomen Geen verbetering in overleving
Multi-targeting anabolic/catabolic Transforming agent (MT-102) (20) NCT01238107	NSCLC en colorectaal carcinoom	87	RCT (vs. placebo) Fase 2	MT-102 geeft verbetering van vetvrije en vetmassa bij 2 dd 10 mg MT-102 verbetert de handknijpkracht, zonder effect op de functie
Bimagrumab (BYM338) CT01433263	NSCLC en pancreascarcinoom	50	RCT (vs. placebo) Fase 2	Studie is voltooid Resultaten worden verwacht
Ruxolitinib NCT02072057	Solide tumoren	25	'Single arm' Fase 2	Studie recruteert
<b>Inflammatiemedulatoren</b>				
Thalidomide (21)	Solide tumoren	406	Cochrane meta-analyse 3 RCT's	Onvoldoende bewijs voor aanbeveling van thalidomide
Celecoxib NCT01419145	NSCLC en pancreascarcinoom	40	RCT (vs. controle) Fase 2	Studie is voltooid Resultaten worden verwacht
N=aantal patiënten, NSCLC=niet-kleincellige longkanker, FAACT='Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Therapy (FAACT) questionnaire'.				

gelaten, alsmede studies die uitsluitend conventionele voedings- of bewegingsondersteuning onderzoeken.

### Werkingsmechanismen

De onderzochte medicamenteuze behandelingen die als doel hebben om de kankercachexie te bestrijden, beïnvloeden vaak meerdere cascades. Derhalve kunnen de behandelingen aan verschillende groepen worden toegekend. We hebben de medicatie geclasificeerd aan de hand van hun belangrijkste werkingsmechanisme.

Tabel 1 geeft een overzicht van de meest relevante afgeronde of open studies die zijn verricht bij patiënten met een onderliggende maligniteit en cachexie.

### Eetluststimulatoren

Progestativa verbeteren de eetlust en leiden tot gewichtstoename bij patiënten met cachexie ten gevolge van kanker. Deze middelen kunnen het niveau van neuropeptide-Y in de hypothalamus verhogen, waardoor de eetlust en de inname toenemen, en remmen pro-inflammatoire cytokines zoals interleukine-1 (IL-1), IL-6 en TNF- $\alpha$ .<sup>22,23</sup>

Er is een meta-analyse verricht waarbij het effect van het progestativum megestrol placebogecontroleerd is onderzocht.<sup>13</sup> Er is een grote variatie in de onderzochte dagelijkse dosis van megestrolacetaat, tussen 100 mg en 1.600 mg per dag, bij een aanbevolen duur van minimaal 6 weken. De aanbevolen startdosering is eenmaal daags 480 mg, zo nodig op te hogen naar eenmaal daags 800 mg, waarbij het effect op de eetlust kan worden geëvalueerd na reeds 1-2 weken. De meeste bijwerkingen zijn gering, met echter wel een verhoogd risico op trombo-embolische complicaties (4%). Daarnaast zijn bekende bijwerkingen oedeem (10%) en impotentie (12%) bij hoge doses megestrolacetaat (meer dan 800 mg per dag) ten gevolge van de hormonale effecten van megestrolacetaat. Hoewel er een voordeel werd gezien van megestrolacetaat op het verbeteren van de eetlust en de toename van het gewicht, werd er geen eenduidige verbetering van de kwaliteit van leven gezien. Kwaliteit van leven is echter het belangrijkste doel van de behandeling bij patiënten in de palliatieve setting. Derhalve kan megestrol niet worden geadviseerd en is dan ook niet opgenomen door de 'European Medicines Agency' (EMA) voor de indicatie cachexie.

Het werkingsmechanisme van glucocorticoiden is niet geheel bekend, echter de meeste hypothesen zijn gericht op remming van IL-1 en TNF- $\alpha$ , met een an-

ti-inflammatoir effect. De behandeling van cachexie door middel van steroïden is onderzocht in een systematische review, waarbij 6 placebogecontroleerde studies zijn uiteengezet.<sup>14</sup> Steroïden verbeteren de eetlust en het algemeen welbevinden, zonder significante gewichtstoename. Het effect op de eetlust houdt echter niet lang aan en verdwijnt na 2-4 weken. Het voordeel van steroïden is dat vele symptomen, zoals pijn en misselijkheid, kunnen verbeteren. De aanbevolen dosis dexamethason is eenmaal daags 3-8 mg in de ochtend.<sup>24,25</sup> Corticosteroïden worden niet aanbevolen voor een lange behandelduur, gezien de significante bijwerkingen van spierzwakte, insulineresistentie, vochtretentie en bijniersuppressie. Derhalve worden steroïden met name in de laatste levensfase ingezet.

Uit dierexperimentele studies en verschillende niet-placebogecontroleerde studies blijkt dat het hormoon melatonine, naast regulatie van dag- en nachtritme, ook een eetluststimulerende werking heeft. Een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie bij patiënten met een NSCLC of gastro-intestinale tumor is echter vroegtijdig gestopt.<sup>15</sup> Slechts 48 van de beoogde 73 patiënten zijn geïncludeerd, nadat uit een interim-analyse bleek dat er geen significante toename van eetlust, gewicht, lichaamssamenstelling of kwaliteit van leven was in de behandelgroep.

Op dit moment zijn er geen nieuwe studies die uitsluitend inzetten op het medicamenteus verbeteren van de eetlust. Ghreline-analoga zijn ook bekend voor het effect op de eetlust, maar zijn, vanwege het anabole effect, geplaatst onder de paragraaf anabole agentia.

### Medicamenteuze behandeling ter bevordering van de digestie

Tachtig tot 90% van de patiënten met een pancreascarcinoom heeft ernstig gewichtsverlies bij de diagnose.<sup>26</sup> Deze patiënten hebben een grote kans, 66% bij diagnose en 92% gedurende follow-up, om een exocriene pancreasinsufficiëntie te ontwikkelen ten gevolge van verlies van pancreasparenchym en/of obstructie van de ductus pancreaticus.<sup>27</sup>

Een Nederlandse placebogecontroleerde studie van 21 patiënten met een irresectabel pancreaskopcarcinoom toonde dat gewichtsverlies kan worden tegengegaan door hoge dosis pancreasenzym-suppletie, in combinatie met ondersteuning van een diëtist.<sup>28</sup> De suppletie bestond uit 25.000 E lipase, 1.250 E protease en 22.500 E amylase per capsule, waarvan de patiënten 2

capsules bij de hoofdmaaltijd gebruikten en 1 bij een snack. Pancreasenzym-suppletie gedurende 8 weken was geassocieerd met verminderde malabsorptie en toename van gewicht van 1,2% (0,7 kg) in vergelijking met het gewichtsverlies van 3,7% (2,2 kg) in de placebogroep. Er werden geen bijwerkingen van de pancreasenzym-suppletie gemeld. Geadviseerd kan worden om alle pancreascarcinoompatiënten empirisch te behandelen met pancreasenzym-suppletie, gezien de hoge frequentie van voorkomen van exocriene disfunctie. Steatorroe is geen goede parameter om exocriene disfunctie te diagnosticeren, aangezien een groot deel van de patiënten geen klinisch relevant veranderd ontlastingspatroon heeft.<sup>29</sup> Elastase in de ontlasting kan de diagnose malabsorptie bevestigen, maar kan ook tot onnodige vertraging van behandeling leiden.

Onlangs is eveneens een Koreaanse fase 2-studie afgerond die het effect van pancreasenzym-suppletie op gewichtsverandering na 8 weken heeft onderzocht. Deze gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie heeft 67 patiënten met een irresectabel pancreascarcinoom geïnccludeerd. Resultaten worden verwacht.

### Anabole agentia

Behoud van spiermassa is het resultaat van een balans tussen enerzijds spiereiwietsynthese en anderzijds spiereiwitafbraak. Vele eiwitten zijn betrokken in verschillende signaleringscascades en zijn targets voor de verscheidene medicijnen.

Insuline speelt een belangrijke rol in het eiwitmetabolisme. Gestoorde insulineproductie en toegenomen klaring van insuline zijn geassocieerd met toegenomen skeletspierkatabolisme. Dierproefonderzoek laat zien dat insuline van voordeel kan zijn om dit metabolisme te verbeteren.<sup>30</sup> Daarnaast heeft 'insuline-like growth factor-1' (IGF-1) een duidelijk effect op het voorkomen van spierverlies in experimentele studies.<sup>31</sup> Een placebogecontroleerde studie met 138 patiënten met gastro-intestinale tumoren toonde aan dat door insuline de inname van koolhydraten significant toenam en de lichaamsvetsamenstelling verbeterde, alsmede de metabole effectiviteit gedurende inspanning. Dit resulteerde echter niet in een verbetering van de maximale inspanningstolerantie. Er werd eveneens geen toename van spiermassa gezien, mogelijk verklaard doordat IGF-1 niet toenam onder hogere serumwaarden van insuline. De overleving, het secundaire eindpunt waarop de studie niet was gepowerd, was significant langer in de met insuline behandelde groep.

Patiënten met een pancreascarcinoom hebben in 50-80% van de gevallen een gestoorde glucosetolerantie of diabetes mellitus (DM).<sup>32</sup> DM is een bekende risicofactor voor pancreascarcinoom en nieuw ontstane DM kan een vroege uiting zijn van een ontwikkelend pancreascarcinoom. Een tekort aan insuline ontstaat door paraneoplastisch geïnduceerde insulineresistentie of door  $\beta$ -celdisfunctie. Een niet-gereguleerde DM kan ten gevolge van een metabole disbalans leiden tot gewichtsverlies en derhalve is bij patiënten met een pancreascarcinoom het advies om glucosewaarden te controleren en zo nodig te starten met insulinetherapie.

Enobosarm (GTx-024) is een androgeenreceptormodulator die genexpressie reguleert en spiereiwietsynthese verhoogt. In een gerandomiseerde fase 2-studie werden 159 patiënten met voornamelijk NSCLC of colorectaal carcinoom geïnccludeerd en kregen enobosarm 1 of 3 mg of placebo.<sup>18</sup> De behandelgroep liet een toename van vetvrije massa zien versus behoud van massa in de placebogroep, evenals een daling van TNF- $\alpha$ . Momenteel loopt een multicentrum fase 3-studie waarbij patiënten met stadium III of IV NSCLC dubbelblind worden gerandomiseerd naar enobosarm versus placebo. De primaire uitkomstmaten zijn vetvrije massa en fysiek functioneren. Studiresultaten volgen.

Ghreline is een ligand voor de groeihormoonsecretagogereceptor (GHS-R) en kan aanzet geven tot vrijstelling van groeihormoon (GH). De GH/IGF-1-as is een van de primaire anabole 'pathways' in de skeletspier. Studies hebben aangetoond dat GH zorgt voor een toename in vetvrije massa.<sup>33</sup> Daarnaast is recent aangetoond dat ghreline, onafhankelijk van GH, in staat is om atrofie van de skeletspier te blokkeren.<sup>34</sup> Ghreline is een zeer interessant middel, aangezien het eveneens de eetlust verbetert.<sup>33</sup> Daarnaast vermindert ghreline misselijkheid en braken door stimulatie van de gastro-intestinale motiliteit en kan ghreline het energieverbruik verminderen door het onderdrukken van het effect van het sympathische zenuwstelsel op bruin vetweefsel.<sup>35</sup> Ghreline heeft eveneens anti-inflammatoire eigenschappen, waardoor TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 en interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) worden verlaagd.<sup>33</sup> Toegenomen cytokines in de hypothalamus resulteren in activatie van anorexigene 'pathways', die kunnen worden geremd door ghreline.

De ghrelinereceptoragonist anamoreline is onderzocht in 2 gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde studies (ROMANA 1 en 2), waarbij 484 en 495 cachectische patiënten met een irresectabel

stadium III of stadium IV NSCLC, werden behandeld met anamoreline eenmaal daags 100 mg oraal gedurende 12 weken.<sup>19</sup> Patiënten die werden behandeld met anamoreline ondervonden een toename in vetvrije massa vergeleken met de placebogroep in zowel ROMANA 1 (1,10 vs. -0,44 kg;  $p < 0,001$ ) als in ROMANA 2 (0,75 vs. -0,96 kg;  $p < 0,001$ ), zonder verschil in handknijpkracht. Wel was er sprake van een significante toename van het lichaamsgewicht (2,2 vs. 0,14 kg;  $p < 0,001$  en 0,95 vs. -0,57 kg;  $p < 0,001$ ) en daarnaast van de symptomen die gerelateerd zijn aan cachexie, in respectievelijk ROMANA 1 en 2. Anamoreline werd goed verdragen, waarbij hyperglykemie en DM de meest frequente bijwerkingen waren. De mediane eenjaarsoverleving was niet verschillend tussen de 2 studiegroepen. Deze studies tonen dat anamoreline een anabole activiteit heeft, met mogelijkheid van herstel van de energiebalans bij cachectische patiënten met een vergevorderd NSCLC.

'Multi-targeting anabolic/catabolic Transforming agent' (MT-102) is een nieuw middel dat 3 potentiële farmacologische cascades in kankercachexie kan beïnvloeden, namelijk het tegengaan van katabolisme door niet-selectieve  $\beta$ -blokkade, reductie van thermogenese door remming van centrale 5-HT1a en toename van het anabolisme door partiële  $\beta$ -2-receptoragonisme.<sup>36</sup> In een cachexiemodel toonde MT-102 dosisafhankelijke toename van vetvrije massa, functionele activiteit en langere overleving in de groep die werd behandeld met MT-102 in vergelijking met controles.<sup>37</sup>

MT-102 is onderzocht in een placebogecontroleerde fase 2-studie bij cachectische patiënten met stadium III en IV colorectaal carcinoom en NSCLC, de ACT-ONE-studie.<sup>36</sup> De resultaten van de ACT-ONE-studie zijn gepresenteerd in 2013 tijdens het Cachexie Congres in Kobe.<sup>20</sup> Achtenzeventig patiënten werden gerandomiseerd, waarbij uitsluitend een verbetering van vetvrije en vetmassa werd gezien bij de patiënten die werden behandeld met de hoogste dosis van 10 mg tweemaal daags. Een significant verschil in handknijpkracht was gezien bij beide doses, met echter geen verschil in andere functietesten.

Bimagrumab (BYM338) is een volledig humaan monoklonaal antilichaam dat activine-II-receptor blokkeert en op die manier binding voorkomt van myostatine aan deze receptor. Myostatine, een lid van de 'transforming growth factor' (TGF)- $\beta$ -familie, komt nagenoeg uitsluitend tot expressie in de skeletspier en gedraagt zich als een negatieve regulator voor spier-

groei door binding aan de activine-II-receptor.<sup>38</sup> Remming van spierdifferentiatie door myostatine ontstaat door de Smad2/3-fosforylerings-afhankelijke blokkade van de Akt-mTOR-cascade.<sup>38</sup> In muismodellen toonde bimagrumab remming van myostatine en de activinesignaaltransductie in skeletmyoblasten en myotubuli, resulterend in spierhypertrofie, tot uiting komend in toename van de diameter van de spiervezel.<sup>39</sup> Dierproefonderzoek toonde een beschermend effect van bimagrumab tegen kankercachexie en verbeterde de overleving, in aanvulling op het effect van antitumortherapie.<sup>40</sup> Bimagrumab is genoteerd als een 'US Food and Drug Administration's Breakthrough Therapy'. Meerdere studies met bimagrumab zijn afgerond, waaronder een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde fase 2-studie bij cachectische patiënten met NSCLC en pancreascarcinoom. Het eindpunt is verschil in dijbeenspiervolume na 8 weken behandeling, geëvalueerd door middel van een MRI. Studieresultaten worden verwacht en een fase 3-studie is in opstartfase.

Ruxolitinib is een oraal middel dat selectief januskinase 1 (JAK1) en januskinase 2 (JAK2) inhibeert, dat is gecorreleerd aan een verlaagd niveau van gefosforyleerd JAK en van de 'signal transducer and activator of transcription' (STAT). De IL-6-STAT-signaltransductie-as is betrokken bij spierverslies in experimentele kankercachexiemodellen en ondersteunt daarmee de hypothese dat modulering van de JAK/STAT-cascade een doel kan zijn voor de behandeling van cachexie.<sup>41</sup> Een open-label fase 2-studie recruteert op dit moment cachectische patiënten om de effecten van ruxolitinib te onderzoeken. Primair eindpunt is verschil in lichaamsgewicht na 3 maanden.

### Inflammatiemediatoren

Systemische inflammatie is een mogelijke onderliggende drijvende kracht in ontwikkeling van cachexie en vormt daarmee een potentieel belangrijk aangrijpingspunt voor behandeling. Verschillende studies hebben gekeken naar het effect van thalidomide bij cachexie. Thalidomide bevat diverse anti-inflammatoire eigenschappen, zoals inhibitie van cytokineproductie en co-stimulatie van T-cellen.<sup>42,43</sup> Een Cochrane review laat echter zien dat er onvoldoende bewijs is voor effectiviteit van thalidomide bij cachectische patiënten met kanker, met name door de kleine steekproefomvang.<sup>21</sup>

Cyclo-oxygenase-2 (COX-2) is een enzym dat, door vorming van prostaglandine uit arachidonzuur, productie

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Vaststellen van gewichtsverlies is bij alle patiënten met een maligniteit van aanvullende waarde om vroege ondersteuning te kunnen bieden.
2. De 'body mass index' en het percentage gewichtsverlies zijn onafhankelijke prognostische factoren voor de overleving.
3. Patiënten met een maligniteit waarbij een hoge kans bestaat op het ontwikkelen van cachexie, dienen zo vroeg mogelijk in het behandeltraject te worden gecounseld met als doel preventie van (progressie van) cachexie.
4. Interventie bestaat uit voedings- en bewegingsadviezen, waar nodig aangevuld met behandeling van glucose-intolerantie en exocriene pancreasinsufficiëntie.
5. Medicamenteuze therapie heeft vooralsnog beperkte waarde, waarbij steroïden in de laatste levensfase verbetering van eetlust en kwaliteit van leven kunnen induceren.
6. De optimale combinatie van farmacologische interventie(s), voeding en beweging zal in toekomstig onderzoek moeten worden geëvalueerd.

van inflammatoire mediators remt. Prostaglandine fungeert daarnaast als een component van de signaal-cascade in de eiwituithouding van de skeletspier, waarmee wordt gesuggereerd dat COX-2 mogelijk een rol speelt in spierafbraak, en daarmee cachexie. In een placebogecontroleerde setting met 11 cachectische patiënten met hoofd-, hals- of gastro-intestinale tumoren werd bij degenen die de COX-2-remmer celecoxib ontvingen, een toename in BMI en kwaliteit van leven gevonden.<sup>44</sup> Recentelijk is een multicentrumstudie met patiënten met NSCLC of pancreascarcinoom afgerond. Hierin wordt een multimodale aanpak met celecoxib, beweging en voeding versus standaardbehandeling vergeleken. Studieresultaten worden verwacht.

### Discussie en conclusie

De medicamenteuze behandeling van cachexie is tot op heden van beperkte waarde aangezien er geen invloed is aangetoond op de overleving. De belangrijkste oorzaak van onvoldoende effectiviteit zou kunnen zijn dat de patiënten in een refractair stadium zijn geïncludeerd. De focus verleggen van cachexie in het palliatieve traject naar het precachectische stadium kan de effectiviteit van behandelingen vergroten, aangezien de moleculaire mechanismen in dit stadium wel reeds zijn geactiveerd, maar nog niet hebben geleid tot verlies van spiermassa en ernstige achteruitgang van fysieke conditie. De beperkte effectiviteit

van de onderzochte therapieën kan tevens berusten op de beperkte studiepopulaties en daarnaast op de moeilijk toepasbare en laagsensitieve uitkomstparameters die in sommige studies worden gehanteerd. Een studie met 2 co-primaire eindpunten zou in deze setting tot relevantere uitkomsten kunnen leiden: een eindpunt gericht op het pathofysiologische werkingsmechanisme en een klinisch relevant eindpunt zoals progressievrije of totale overleving.

De vele nieuwe ontwikkelingen geven aanwijzing dat de metabole disregulatie via multiële cascades kan worden beïnvloed en dat derhalve een optimale combinatie van medicamenteuze behandelingen de overleving van patiënten met kankercachexie zou kunnen verbeteren. De ontwikkeling van gerichte biomarkers, die het proces van cachexie en de respons op interventies kunnen karakteriseren, zal de gepersonaliseerde toepassing van de behandeling kunnen ondersteunen.

Patiënten met een hoog risico op cachexie, zoals patiënten met een maligniteit van de bovenste tractus digestivus of NSCLC, dienen tijdig, bij voorkeur voor start van therapie, goede voedings- en bewegingsadviezen te krijgen. Naast de bekende prognostische factoren, zoals TNM-stadiëring, 'performance status' en comorbiditeit, is het vaststellen van gewichtsverlies van aanvullende waarde, aangezien het een onafhankelijke voorspeller van de overleving is. Daarnaast maakt tijdige herkenning vroege interventie mogelijk.

Ondersteunende therapieën zoals adequate behandeling van glucose-intolerantie en exocriene pancreas-insufficiëntie zijn de basis van behandeling van (pre) cachexie bij patiënten met een pancreascarcinoom. Daarnaast kunnen corticosteroïden de eetlust en kwaliteit van leven verbeteren, echter met kortdurend effect en derhalve vooral ingezet in de laatste levensfase. De optimale combinatie van farmacologische interventie(s), voeding en beweging zal in toekomstig onderzoek moeten worden geëvalueerd.

## Referenties

1. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011;12(5):489-95.
2. Laviano A, Meguid MM. Nutritional issues in cancer management. *Nutrition* 1996;12(5):358-71.
3. Dewys WD. Weight loss and nutritional abnormalities in cancer patients: incidence, severity and significance. In: Calman KC, Fearon KC, editors. *Clinics in Oncology* Vol. 5. London: Saunders 1986:251-61.
4. LeBlanc TW, Nipp RD, Rushing CN, et al. Correlation between the international consensus definition of the Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome (CACS) and patient-centered outcomes in advanced non-small cell lung cancer. *J Pain Symptom Manage* 2015;49(4):680-9.
5. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol* 2008;9(7):629-35.
6. Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res* 2009;15(8):2920-6.
7. Von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010;1(1):1-5.
8. 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.
9. Fearon KC, Glass DJ, Guttridge DC. Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways. *Cell Metabolism* 2012;16(2):153-66.
10. Hyltander A, Drott C, Korner U, et al. Elevated energy expenditure in cancer patients with solid tumours. *Eur J Cancer* 1991;27(1):9-15.
11. Op den Kamp CM, Langen RC, Snepvangers FJ, et al. Nuclear transcription factor kappa B activation and protein turnover adaptations in skeletal muscle of patients with progressive stages of lung cancer cachexia. *Am J Clin Nutr* 2013;98(3):738-48.
12. Baldwin C. Nutritional support for malnourished patients with cancer. *Curr Opin Support Palliat Care* 2011;5(1):29-36.
13. Berenstein EG, Ortiz Z. Megestrol acetate for the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(2):CD004310.
14. Yavuzsen T, Davis MP, Walsh D, et al. Systematic review of the treatment of cancer-associated anorexia and weight loss. *J Clin Oncol* 2005;23(33):8500-11.
15. Del Fabbro E, Dev R, Hui D, et al. Effects of melatonin on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and cachexia: a double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2013;31(10):1271-6.
16. Bruno MJ, Haverkort EB, Tijssen GP, et al. Placebo controlled trial of enteric coated pancreatin microsphere treatment in patients with unresectable cancer of the pancreatic head region. *Gut* 1998;42(1):92-6.
17. Lundholm K, Korner U, Gunnebo L, et al. Insulin treatment in cancer cachexia: effects on survival, metabolism, and physical functioning. *Clin Cancer Res* 2007;13(9):2699-706.
18. Dobs AS, Boccia RV, Croot CC, et al. Effects of enobosarm on muscle wasting and physical function in patients with cancer: a double-blind, randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(4):335-45.
19. Temel JS, Abernethy AP, Curott DC, et al. Anamorelin in patients with non-small-cell lung cancer and cachexia (ROMANA 1 and ROMANA 2): results from two randomised, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2016 Feb 19 [Epub ahead of print].
20. Ebner N, Steinbeck L, Doehner W, et al. Highlights from the 7th Cachexia Conference: muscle wasting pathophysiological detection and novel treatment strategies. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014;5(1):27-34.
21. Reid J, Mills M, Cantwell M, et al. Thalidomide for managing cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD008664.
22. Inui A. Neuropeptide Y: a key molecule in anorexia and cachexia in wasting disorders? *Mol Med Today* 1999;5(2):79-85.
23. Mantovani G, Maccio A, Massa E, et al. Managing cancer-related anorexia/cachexia. *Drugs* 2001;61(4):499-514.
24. Brown J. A systematic review of the evidence on symptom management of cancer-related anorexia and cachexia. *Oncol Nursing Forum* 2002;29(3):517-32.
25. Yavuzsen T, Davis MP, Walsh D, et al. Systematic review of the treatment of cancer-associated anorexia and weight loss. *J Clin Oncol* 2005;23(33):8500-11.
26. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med* 1980;69(4):491-7.
27. Sikkens EC, Cahen DL, De Wit J, et al. A prospective assessment of the natural course of the exocrine pancreatic function in patients with a pancreatic head tumor. *J Clin Gastroenterol* 2014;48(5):e43-e6.
28. Bruno MJ, Haverkort EB, Tijssen GP, et al. Placebo controlled trial of enteric coated pancreatin microsphere treatment in patients with unresectable cancer of the pancreatic head region. *Gut* 1998;42(1):92-6.
29. Dumasy V, Delhay M, Cotton F, et al. Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99(7):1350-4.
30. Moley JF, Morrison SD, Norton JA. Insulin reversal of cancer cachexia in rats. *Cancer Res* 1985;45(10):4925-31.
31. Ng E, Rock CS, Lazarus DD, et al. Insulin-like growth factor I preserves host lean tissue mass in cancer cachexia. *Am J Physiol* 1992;262(3 Pt 2):R426-31.
32. Mao Y, Tao M, Jia X, et al. Effect of diabetes mellitus on survival in patients with pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2015;5:17102.
33. Ali S, Chen JA, Garcia JM. Clinical development of ghrelin axis-derived molecules for cancer cachexia treatment. *Curr Opin Support Palliat Care* 2013;7(4):368-75.



34. Porporato PE, Filigheddu N, Reano S, et al. Acylated and unacylated ghrelin impair skeletal muscle atrophy in mice. *J Clin Invest* 2013;123(2):611-22.
35. Yasuda T, Masaki T, Kakuma T, et al. Centrally administered ghrelin suppresses sympathetic nerve activity in brown adipose tissue of rats. *Neuroscience Letters* 2003;349(2):75-8.
36. Stewart Coats A, Srinivasan V, Surendran J, et al. The ACT-ONE trial, a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study of the anabolic/catabolic transforming agent, MT-102 in subjects with cachexia related to stage III and IV non-small cell lung cancer and colorectal cancer: study design. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2011;2(4):201-7.
37. Von Haehling S, Stepney R, Anker SD. Advances in understanding and treating cardiac cachexia: highlights from the 5th Cachexia Conference. *Int J Cardiol* 144(2010):347-9.
38. Ma JD, Heavey SF, Revta C, et al. Novel investigational biologics for the treatment of cancer cachexia. *Expert Opin Biol Ther* 2014;14(8):1113-20.
39. Lach-Trifilieff E, Minetti GC, Sheppard K, et al. An antibody blocking activin type II receptors induces strong skeletal muscle hypertrophy and protects from atrophy. *Mol Cell Biol* 2014;34(4):606-18.
40. Hatakeyama S. Bimagrumab protects mice from cancer cachexia and provides an additional survival benefit in the presence of active anti-cancer treatments (abstract 3-01). 8th Cachexia Conference Paris 2015;05DEC2015.
41. Bonetto A, Aydogdu T, Jin X, et al. JAK/STAT3 pathway inhibition blocks skeletal muscle wasting downstream of IL-6 and in experimental cancer cachexia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012;303(3):E410-21.
42. Moller DR, Wysocka M, Greenlee BM, et al. Inhibition of IL-12 production by thalidomide. *J Immunol* 1997;159(10):5157-61.
43. Haslett PA, Corral LG, Albert M, et al. Thalidomide costimulates primary human T lymphocytes, preferentially inducing proliferation, cytokine production, and cytotoxic responses in the CD8+ subset. *J Exp Med* 1998;187(11):1885-92.
44. Lai V, George J, Richey L, et al. Results of a pilot study of the effects of celecoxib on cancer cachexia in patients with cancer of the head, neck, and gastrointestinal tract. *Head Neck* 2008;30(1):67-74.

*Ontvangen 7 januari 2016, geaccepteerd 21 maart 2016.*