

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

PROF. DR. MED. E.-D. KREUSER
FACHGEBIET HÄMATOLOGIE UND INTERNISTISCHE ONKOLOGIE

*IMPLEMENTIERUNG EINER DEFINIERTEN PARENTERALEN ERNÄHRUNG VON
TUMORPATIENTEN UNTER CHEMO- UND ANTIKÖRPERTHERAPIE:
EINE PROSPEKTIVE BEOBACHTUNGSSTUDIE*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Susanne Daum

2012

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

PROF. DR. MED. E.-D. KREUSER
FACHGEBIET HÄMATOLOGIE UND INTERNISTISCHE ONKOLOGIE

*IMPLEMENTIERUNG EINER DEFINIERTEN PARENTERALEN ERNÄHRUNG VON
TUMORPATIENTEN UNTER CHEMO- UND ANTIKÖRPERTHERAPIE:
EINE PROSPEKTIVE BEOBACHTUNGSSTUDIE*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Susanne Daum

2012

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. E.-D. Kreuser

2. Berichterstatter: PD Dr. Karl-Peter Ittner

Tag der mündlichen Prüfung: 26. August 2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	
Ungewollter Gewichtsverlust und Mangelernährung bei Tumorpatienten	5
1.1. Definition und Ursachen von Mangelernährung	6
1.2. Definition und Ursachen der Tumorkachexie	7
1.2.1. Pathogenese der Tumorkachexie	8
1.2.2. metabolische Folgen einer Tumorkachexie	12
1.2.3. Prognoserelevante Aspekte	13
1.3. Diagnosestellung der Mangelernährung und Tumorkachexie	15
1.3.1. Subjective Global Assessment (SGA)	16
1.3.2. Evaluierung der Körperkomposition: die Bioelektrische Impedanz Analyse (BIA)	17
1.4. Energieumsatz und Energiezufuhr	21
1.5. Leitlinien für Parenterale Ernährung der Europäischen Gesellschaft für Klinische Ernährung und Stoffwechsel (ESPEN) und der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM)	22
1.5.1. Indikation zur Ernährungstherapie	23
1.5.2. Therapieziele der parenteralen Ernährung	24
1.5.3. Empfohlene Substratmengen	24
1.6. Logistik der parenteralen Ernährung im stationären und ambulanten Umfeld	25
1.6.1. Katheterauswahl	27
2. Fragestellung	28

3.	Material und Methoden	29
3.1.	Patientenkollektiv	29
3.2.	Einschlusskriterien	29
3.3.	Beobachtungsparameter und Zeitintervalle	30
3.3.1.	Durchführung der Bioelektrischen Impedanz Analyse (BIA)	31
3.3.2.	Ernährungsanamnese: 24 Stunden-Recall-Bogen	33
3.3.3.	Body mass index, Karnofsky-Index und Toxizitätskriterien nach dem National Cancer Institute (NCI)	33
3.3.4.	Katheterbedingte und metabolische Komplikationen	35
3.3.5.	Tumorthherapie	36
3.4.	Einleitung der definierten parenteralen Ernährungstherapie (PE)	37
3.4.1.	Erstellung des Therapieplans und verwendete Ernährungslösungen	38
3.4.2.	Therapiedurchführung	39
3.4.3.	Therapie- und Studienziele	39
3.4.4.	Kriterien zur Beendigung der Ernährungstherapie	40
3.5.	Statistische Methoden	40
3.6.	Unterstützung und Finanzierung der Studie	41
4.	Ergebnisse	42
4.1.	Zusammensetzung der Patientengruppe	42
4.1.1.	Alter, Geschlecht und Körpermaße	42
4.1.2.	Tumorentitäten und Tumorstadien	43
4.1.3.	Durchgeführte Chemotherapien	44
4.1.4.	orale Kalorienaufnahme zu Beginn der PE	46
4.1.5.	Bio Impedanz Analyse-Parameter zu Beginn der PE	47
4.2.	Dauer der parenteralen Ernährungstherapie	49
4.3.	Messparameter im Zeitverlauf	50
4.3.1.	Körpergewicht im Zeitverlauf während der PE	50
4.3.2.	BMI im Zeitverlauf während der PE	53

4.3.3. Entwicklung der oralen Kalorienaufnahme während der PE	55
4.3.4. Karnofsky-Index im Zeitverlauf während der PE	57
4.3.5. BIA-Parameter im Zeitverlauf: Resistanz und Reaktanz	58
4.3.6. BIA-Parameter im Zeitverlauf: ECM, BCM, prozentualer Zellanteil und ECM/BCM	60
4.3.7. Phasenwinkel	64
4.4. Auftreten von Nebenwirkungen	66
4.5. Überleben während der PE	69
4.6. Beendigung der Studienteilnahme	70
4.7. Korrelation von Gewichtsverlust, BMI und BIA-Parametern	71
5. Diskussion	74
5.1. Tumorassoziierter Gewichtsverlust und verminderte Nahrungsaufnahme	74
5.1.1. Stellenwert der Ernährungsanamnese	76
5.1.1. Indikationsstellung zur parenteralen Ernährung	78
5.2. Die Bedeutung der Bio Impedanz Analyse als Messmethode der Körperkomposition	79
5.2.1 Korrelation von Gewichtsverlust, BMI und BIA-Parametern	81
5.3. Stellenwert der parenteralen Ernährung in der Supportivtherapie	82
5.3.1. Steigerung der oralen Energieaufnahme unter PE	83
5.3.2. Stabilisierung von Körpergewicht, BMI, BIA-Parametern und Karnofsky-Index	84
5.3.3. Auftreten von Symptomen und Nebenwirkungen unter gleichzeitiger parenteraler Ernährungstherapie und Chemotherapie	86
5.3.4. Überleben	88
5.3.5. Parenterale Ernährung versus enterale Ernährung	89
5.4. Implementierung der Diagnostik der Mangelernährung und der parenteralen Ernährung in der S3-Leitlinie „Magencarcinom“	91

5.4.1. Zusammenfassung der allgemeinen Entscheidungshilfen und der Empfehlungen für Ernährung unter Chemotherapie oder Strahlentherapie gemäß S3-Leitlinie	91
5.4.2. Gezielte Ernährungstherapie im perioperativen Rahmen	93
5.5. Praktikabilität von Diagnostik, Durchführung und Vernetzung der PE im stationären und ambulanten Bereich	94
5.5.1. Wirtschaftliche Aspekte der stationären und häuslichen parenteralen Ernährung	95
5.5.2. Kosten einer parenteralen Ernährung inklusive Portanlage	95
5.5.3. Kosten- und Budgetrelevanz der Mangelernährung	96
5.6. Psychosoziale Faktoren	96
6. Zusammenfassung und Ausblick	98
7. Literaturverzeichnis	100
8. Anhang	110
8.1. Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford	
8.2. Einteilung der Empfehlungsklassen	
8.3. 24-Stunden-Recall-Bogen	
8.4. Anforderungsformular für parenterale Ernährung	
8.5. Anamnesebogen	
8.6. Toxizitätskriterien nach NCI	
8.7. Subjective Global Assessment (SGA)	
8.8. Poster-Darstellung DGHO-Jahrestagung Oktober 2010	
8.9. Ethikvotum der Universität Regensburg	
8.10. Mündliche und schriftliche Aufklärung des Patienten	
8.11. Danksagung	
8.12. Lebenslauf	

1. Einleitung

Ungewollter Gewichtsverlust und Mangelernährung bei Tumorpatienten

Ernährungsstörungen treten bei Tumorerkrankungen häufig auf. Nach der „German hospital malnutrition study“ von 2006 tritt eine Mangelernährung bei 56,2% der geriatrischen Patienten und bei Tumorpatienten zu 37,6% auf (45).

Nach Dewys et al. leiden je nach Tumorentität 31 – 87% der Patienten bereits bei Diagnosestellung unter ungewolltem Gewichtsverlust (2). Vor allem im Rahmen einer unheilbaren Krankheitssituation ist eine anhaltende Gewichtsabnahme eher die Regel als die Ausnahme, auch weil diese Patienten über große Spannen der ihnen verbleibenden restlichen Überlebenszeit mit systemischen Tumorthérapien bzw. Zytostatika behandelt werden; unerwünschte Nebenwirkungen im Gastrointestinaltrakt können zusätzlich zu einer weiteren Verschlechterung der Ernährungssituation und somit auch einer verminderten Lebensqualität beitragen und dadurch den Nutzen der Therapie begrenzen (4).

Bei jedem sechsten Erkrankten hat der Gewichtsverlust zum Zeitpunkt der Tumordiagnose ein erhebliches Ausmaß, bzw. mehr als 10% des Körpergewichts, erreicht. Auch bei Übergewichtigen ist ein tumorassoziierter Gewichtsverlust prognostisch ungünstig bzw. verursacht ein erkrankungsassoziierter Gewichtsverlust durchgehend eine prognoserelevante Mangelernährung. Nach Arends versterben ca. 25% aller Tumorpatienten an den Folgen körperlicher Auszehrung (6). Darüber hinaus ist nach Dewys et al. ein Gewichtsverlust mit einem verringerten medianen Überleben assoziiert (2).

1.1. Definition und Ursachen der Mangelernährung

Die Definition einer Mangelernährung, insbesondere der tumorassoziierten Mangelernährung, wird in der Literatur uneinheitlich beschrieben. Neben relevanter Gewichtsabnahme, erniedrigtem Body Mass Index (BMI) ($< 18,5 \text{ kg/m}^2$), wird die Mangelernährung auch durch die reduzierte Nahrungszufuhr und über die Bio Impedanz Analyse (BIA) definiert.

Nach Lochs und Allison ist unter dem Begriff Mangelernährung ein Ernährungszustand zu verstehen, in dem aufgrund eines Defizits von durch Nahrung zugeführte Energie, Proteinmenge oder andere Nahrungsstoffe eine messbare anthropometrische Veränderung oder eine Funktionseinschränkung oder eine Prognoseverschlechterung auftreten (10, 21). Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) werden mit Mangelernährung ein krankheitsassoziierter Gewichtsverlust verstanden, definiert als signifikanter Gewichtsverlust mit den Zeichen der Krankheitsaktivität, Eiweißmangel und spezifischer Nährstoffmangel. Ein ungewollter Gewichtsverlust von $> 10\%$ des gesunden Ausgangsgewichts in sechs Monaten wird von den meisten Autoren als klinisch relevante Mangelernährung akzeptiert (69).

Verminderte Nahrungsaufnahme und/oder ein gesteigerter Energieumsatz machen eine negative Bilanz im Energiehaushalt unausweichlich (6). Mangelernährung bedeutet neben unzureichender Aufnahme von Makronährstoffen (Fett, Eiweiß, Kohlenhydrate) auch eine damit verbundene unzureichende Zufuhr von Mikronährstoffen (z. B. Vitamine, Spurenelemente) (16). Die reduzierte Nahrungsaufnahme resultiert aus mehreren unterschiedlichen Faktoren wie Appetitlosigkeit, psychologischen Belastungen, Schmerzen, Geruchs- und Geschmacksstörungen, Übelkeit und Völlegefühl sowie mechanischen Störungen des Schluckens im Rahmen von stenosierenden Tumoren des Oropharynx und des oberen Gastrointestinaltrakts. Zusätzlich liegt, besonders bei Tumoren des Magen-Darm-Trakts, eine gestörte Verdauungsleistung bzw. Resorption nahe (6).

Darüber hinaus führen die systemische Therapie mit Zytostatika, Antikörpern und Tyrosinkinaseinhibitoren sowie die Radiatio durch Therapienebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, schmerzhafter Mukositis, Diarrhoen oder Motilitätsstörungen zu

Ernährungsstörungen. Eine Zusammenfassung der unterschiedlichen Ursachen für eine reduzierte Nahrungsaufnahme ist in Tabelle 1.1 dargestellt.

Tabelle 1.1: Gründe für reduzierte Nahrungsaufnahme und daraus resultierender Mangelernährung

Ursache/Bereich	Symptom
Zentral	Schmerzen Angst, Depressionen Übelkeit, Erbrechen Geruch-/Geschmacksstörung Systemische Inflammationsreaktion
Gastrointestinaltrakt	Mukositis Stenose Ulcera Motilitätsstörung
Medikamente	
Opioide	Erbrechen, Gastroparese, Obstipation
NSAR	Ulcera
5-HT3-Antagonisten	Obstipation
u.a.	

1.2. Definition und Ursachen der Tumorkachexie

Neben den Ursachen einer reduzierten Nahrungszufuhr spielt als Ursache einer Tumorkachexie die chronische Aktivierung systemischer inflammatorischer Prozesse eine wesentliche zentrale Rolle. Diese bewirken die Auslösung eines sogenannten „Anorexie-Kachexie-Syndroms“ („**cancer-related anorexia/cachexia syndrome (CACS)**“), welches einen hyperkatabolen Stoffwechselstatus mit Verlust von Muskelmasse und Fettgewebe zu gleichen Anteilen beschreibt und neben den typischen Symptomen, wie körperlicher Schwäche und chronischer Müdigkeit, mit Stoffwechselveränderungen im Sinne einer

Insulinresistenz, Hyperglykämie und Eiweißverlusten einher geht. Pathophysiologisch lässt sich somit die Tumorkachexie als inflammatorische Mangelernährung beschreiben (1).

Bis zu 50% der Tumorpatienten leiden an einer fortschreitenden Atrophie des Fett- und Muskelgewebes mit Kachexie (42). Appetitlosigkeit tritt im Rahmen des Kachexiesyndroms zwar oft, aber nicht zwingend auf. Im Gegensatz zum Kachexiesyndrom liegt in der nicht-krankheitsbedingten „Hungersituation“ oder bei Anorexia nervosa hauptsächlich ein Verlust von Fettmasse vor.

1.2.1. Pathogenese der Tumorkachexie

Die Entstehungsmechanismen der Kachexie sind noch nicht in allen Einzelheiten geklärt, es werden jedoch tumorassoziierte Stoffwechselprodukte, die zu katabolem Proteinumsatz, erhöhter Mobilisierung von Lipiden aus dem Fettgewebe und vermehrtem Energieverbrauch der Körperzellen führen, diskutiert (3). Weiterhin wird eine erniedrigte Rate der Proteinsynthese beschrieben (42).

Tumorbedingte Stoffwechselreaktionen bewirken die Ausschüttung von Kachexiemediatoren wie Zytokine, Proteolysis Inducing Factor (PIF), Lipid Mobilising Factor (LMF), katabole Hormone, Glukokortikoide und regulatorische Peptide. Der eigentliche Produktionsort der proinflammatorischen Peptide und Lipidmediatoren ist das die malignen Zellen umgebende Wirtsgewebe bzw. das Tumorstroma. Der Übertritt dieser lokal freigesetzten Substanzen in die systemische Zirkulation bewirkt schließlich das charakteristische klinisch fassbare Syndrom der Tumorkachexie (6).

Bei Patienten mit Bronchialkarzinomen, Pankreaskarzinomen, hämatologischen Neoplasien und Sarkomen wurde ein gesteigerter Energieverbrauch in Ruhe, bzw. eine gesteigerte basale Stoffwechselrate gemessen (**REE: resting energy expenditure**) (11-14,42). Der REE wird stark vom Tumortyp beeinflusst, so wurde zum Beispiel bei Patienten mit Magen- und kolorektalen Tumoren kein erhöhter Ruheenergieverbrauch gemessen (51).

Im Gegensatz dazu führt eine alleinige Kalorienrestriktion zu einer Abnahme des Ruheenergieverbrauchs (15).

Multiple **Zytokine** sind in der Lage, den Ruheenergieverbrauch zu steigern und Appetitlosigkeit durch Einwirkung auf Hypothalamusebene zu induzieren. Hierbei wurden

vor allem **Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha)**, **Interleukin (IL)-1 beta** und **IL -6** als glaubwürdige Mediatoren beobachtet (22-26). Insbesondere scheint die tumorbedingte Anorexie auch durch die Imbalance zwischen appetitanregenden Signalstoffen, wie zum Beispiel **Neuropeptid Y (NPY)**, und appetitzügelnden Botenstoffen, wie **Propiomelanocortin (POMC)** und das daraus entstehende hypothalamische **Melanocortin (alpha-MSH)**, bedingt zu sein (42).

So wurden zum Beispiel in einer Studie an Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom bei denjenigen Patienten, die mehr als 10% ihres Ausgangsgewicht verloren hatten, unter anderem erhöhte Plasmaspiegel von löslichem TNF-Rezeptor 55, IL-6 und C-reaktiven Protein (CRP) als akute Phase Reaktanz gemessen (27).

Ebenso wurden in einer Studie an einem Prostatakarzinom erkrankten Patienten mit Rezidiven und metastatischem Verlauf erhöhte Serumspiegel von IL-6 beobachtet, welche mit erniedrigten Werten für Serum-Albumin, Gesamtprotein, Hämoglobin und einem verminderten Body Mass Index (BMI) assoziiert waren (28).

Weitere Daten zur Unterstützung der Hypothese, dass TNF-alpha, IL-1 beta und IL-6 eine Tumorkachexie vermitteln, konnten in Tiermodellen nachgewiesen werden; hier scheint der auszehrende Effekt durch die zielgerichtete Wirkung auf die Skelettmuskulatur bzw. das Muskelprotein mit dem Ergebnis einer Muskelatrophie verursacht zu sein (29).

Weiterhin sind TNF, IL-6 und IL-1 am Ausmaß der bei Tumorpatienten beobachteten **Akut-Phase-Reaktion** mit der in der Leber stattfindenden Synthese der Akut-Phase Proteine wie CRP, C3, Haptoglobin, alpha-1-Antitrypsin, Fibrinogen beteiligt (33). Es wurde beobachtet, dass der REE signifikant bei Patienten mit einer erhöht messbaren Akute-Phase-Reaktion anstieg (52).

Die **Ursache des Fettgewebsverlustes** liegt in einer gesteigerten Lipolyse (42). Im Rahmen des Fettstoffwechsels konnte gezeigt werden, dass sowohl TNF-alpha als auch Interferon-gamma (IFN- γ) unter anderem die Aktivität der **Lipoproteinlipase (LPL)** hemmen kann (33, 40). Außerdem wurde berichtet, dass TNF-alpha und IL-1 den Glucosetransport in die Adipozyten vermindert, und somit weniger Substrat für die Lipogenese zu Verfügung steht (33). Neben Hemmung der LPL kann TNF-alpha auch direkt die Lipolyse stimulieren (42).

Der tumorproduzierte **Lipid Mobilising Factor (LMF)** trägt ebenfalls wahrscheinlich zum Verlust an Fettmasse bei. Es wird vermutet, dass LMF das Fettgewebe für lipolytische Stimuli durch eine gesteigerte AMP-Produktion in Adipozyten sensibilisiert. In einer Untersuchung

an Tumorpationen konnten nur bei den Probanden mit Gewichtsverlust messbare Konzentrationen von LMF im Urin nachgewiesen werden (32). In neueren Studien wird außerdem das **zinc- α 2-glycoprotein (ZAG)** als stimulierender Faktor für die Lipidmobilisation genannt, insbesondere bei Pankreaskarzinomen konnte ZAG im Serum als Marker für eine Kachexie identifiziert werden (128).

Ebenso scheinen TNF- α , IL-6 und IL-1 in den **Glucosestoffwechsel** einzugreifen; hier liegt eine der Ursachen für den gesteigerten Energiebedarf eines Tumorpationten, da das vom Tumor produzierte Lactat in dem energieaufwendigen Prozess der Gluconeogenese verstoffwechselt wird (33). Tumorgewebe hat eine erhöhte Glucoseaufnahmerate gegenüber gesundem Gewebe. Der sogenannte **Cori-Zyklus** beschreibt die Umwandlung von Glucose in Lactat, welches vom Tumor zur Leber transportiert wird und dort erneut in Glucose resynthetisiert wird (42). Es konnte gezeigt werden, dass IL-6 die Gluconeogenese in Kultur-Hepatozyten steigern kann, umgekehrt fanden Zentella et al. heraus, dass TNF in Myozytenkulturen die Glykolyse mit Lactatgewinnung aktiviert (41). Der gesteigerte, reichlich energieverbrauchende Kreislauf von Glucose-Produktion und Recycling wurde vor allem bei gewichtverlierenden Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom gefunden, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Tumorerkrankung (53). Durch den Cori-Zyklus könnte ein zusätzlicher Energieverbrauch bei Tumorpationten von 300 kcal/d berechnet werden (54).

Der **Verlust an Muskelmasse** beruht zum einen auf einem gesteigerten Proteinabbau sowie auf einer verminderten Proteinsynthese (42).

Der **Proteolysis-Inducing Faktor (PIF)** wurde nach Todorov et al. und Cabal-Manzano et al. im Urin von gewichtverlierenden Patienten mit verschiedenen Tumorentitäten nachgewiesen. Im Gegensatz dazu konnte PIF bei Patienten mit Gewichtsverlust aufgrund von Verbrennungen, Traumen oder Sepsis sowie auch bei Tumorpationten mit stabilem Gewicht nicht nachgewiesen werden (30, 31). Somit erschien PIF als hochspezifisch für tumorbedingte Kachexie.

PIF ist ein 24 Kilodalton Glykoprotein mit direkter proteolytischer Aktivität, wobei die Kohlenhydratketten den Hauptanteil des Moleküls ausmachen. Diese Kohlenhydratketten scheinen für die biologische Aktivität und Antikörperreaktionen verantwortlich zu sein; in isoliertem Gastrocnemiusmuskelgewebe konnte der Proteinabbau und die Antikörperreaktion

durch in vitro Inkubation mit Enzymen, fähig die Oligosaccharidketten abzuspalten, aufgehalten werden (33, 34).

In neueren Studien wurden Unterschiede in der Proteinsequenz und der Glykosilierung zwischen dem humanen PIF und PIF im Tiermodell festgestellt. Auch scheiterte die „Kachexieinduktion“ durch menschliches PIF in einem murinen Xenograftmodell, so dass sich die Frage nach der ursächlichen Beziehung zwischen humanem PIF und der Entwicklung einer Tumorkachexie erneut stellt (35,36).

Als Vorgang zum Muskelproteinabbau auf Gewebesebene erscheint neben lysosomalen und Calcium-abhängigen Mechanismen der **ATP-Ubiquitin-Proteosom-Weg** der Wichtigste zu sein (33). PIF kann den ATP-Ubiquitin-abhängigen Proteolyseprozess aktivieren (37). In ähnlicher Weise wie PIF, wird in der Literatur auch **Angiotensin II** verdächtigt, den genannten Proteinabbauprozess zu steigern (42). Einige proinflammatorische Zytokine, einschließlich TNF und IL-1, stimulieren die Produktion von Ubiquitin messenger RNA (38). Ebenso werden in diesem Zusammenhang in der Literatur **Glucocorticoide** genannt, welche zwar günstige Effekte in der Behandlung von Appetitlosigkeit zeigen, jedoch durch eine Stimulation des Ubiquitin-Proteosom-Mechanismus den Muskelabbau steigern können (42, 62).

Der spezifische Prozess dieses ATP-verbrauchenden Muskelzellabbaus wird durch die Markierung der Muskelzellproteine durch **Ubiquitin** sichergestellt. Für die Bindung einer Ubiquitin-Kette an das Proteinsubstrat ist die sequentielle Reaktion einer zunächst stattfindenden **Ubiquitin-Aktivierung** mittels Enzym **E1** und der anschließenden Beteiligung eines Ubiquitin carrier Proteins (**E2**) und der Ubiquitin Ligase (**E3**), welche das Proteinsubstrat erkennen und den Transfer von Ubiquitin katalysieren, erforderlich. Die E3s sind die primär bestimmenden Komponenten der Substratspezifität und erkennen besondere Substratmuster (42).

Zwei E3s, das **muscle atrophy F box (MAFbx)/atrogin 1** und das **muscle RING finger 1 (MuRF1)** sind im Rahmen von Muskelatrophie in einer Reihe von katabolen Zuständen einschließlich der Tumorkachexie hoch exprimiert (60 , 61).

Das schließlich durch Ubiquitin markierte Muskelprotein wird dann durch das **Proteasom** abgebaut, einem aus mehreren Ringketten bestehenden Multisubunit-Komplex mit protolytischer Aktivität.

Der **Ubiquitin-Proteasom-Mechanismus** scheint der finale gemeinsame Weg verschiedener Kachexiemediatoren zu sein (39), und auch wenn die spezifischen Muskelrezeptoren zur Triggerung der Aktivierung des Systems bisher nicht aufgeklärt sind, könnten zukünftige Behandlungsstrategien in diesen Prozess eingreifen (42).

Zusammenfassend sind in Tabelle 1.2 die wichtigsten Kachexiemediatoren und ihre Pathogenese dargestellt.

Tabelle 1.2: Kachexiemediatoren und Pathogenese

Kachexiemediatoren	Stoffwechselauswirkungen
TNF- α , IL-1, IL-6	Steigerung des Ruheenergieverbrauchs Akute Phase Reaktion
NPY, POMC, α -MSH	Induktion von Appetitlosigkeit auf Hypothalamusebene
TNF- α , IFN- γ , IL-1, LMF, ZAG	Verlust an Fettgewebe: gesteigerte Lipolyse Hemmung der Lipoproteinlipase verminderte Lipogenese
TNF- α , IL-1, IL-6	Glucosestoffwechsel: gesteigerter Cori-Zyklus
PIF, TNF- α , IL-1, Glucocorticoide, Angiotensin II, MAFbx/atrogen 1, MuRF1	Verlust an Muskelmasse: gesteigerter Proteinabbau: ATP-Ubiquitin-Proteasom-Weg

1.2.2. Metabolische Folgen einer Tumorkachexie

Neben der erhöhten Produktion von Akutphaseproteinen ist bei gewichtverlierenden Tumorpatienten durch den gesteigerten Eiweißumsatz der Verlust an vitaler Körperzellmasse bzw. Muskelmasse ähnlich groß wie der Schwund an Fettgewebe, im Unterschied zur typischen Hungersituation, in der Regelmechanismen die Eiweißverluste minimieren und zunächst der Fettabbau im Vordergrund steht.

Parallel entsteht eine Verschiebung des Körperwassers von intrazellulär nach extrazellulär (6).

Viele Tumorpatienten weisen im Gegensatz zur ketotischen Hungersituation eine metabolische Konstellation mit gesteigerter Insulinresistenz mit Glucoseintoleranz, **Hyperglykämie** sowie **Hypertriglyzeridämie** und **-cholesterinämie** auf (111). In diesem Rahmen ist ein gestörtes Verhältnis von Insulin zu katabolen Hormonen vorhanden, die Kortisolsekretion ist erhöht bzw. es besteht ein erniedrigtes Insulin/Kortisol-Verhältnis, sowie ein erniedrigter Insulin/Glukagon-Quotient (71,115).

Die Hypertriglyzeridämie ist bedingt durch eine gesteigerte Lipolyse sowie reduzierter Aktivität der Fettgewebs-Lipoproteinlipase (129), gleichzeitig liegt meist eine gesteigerte Lipidoxidation vor (130). Krebszellen zeigen außerdem eine erhöhte Cholesterinbiosynthese mit fehlender Gegenregulation auf das Schlüsselenzym HMG-CoA-Reduktase (3-hydroxy-3-methyl glutaryl CoA Reduktase), insbesondere konnte auch ein gestörtes Verhältnis der Lipoproteine zu Ungunsten von high-density lipoprotein (HDL) beobachtet werden (131,132,133).

Als Ursache dieser Stoffwechselveränderungen ist die erhöhte Zytokinausschüttung im Rahmen der bei Tumorpatienten aktivierten systemischen und lokalen Inflammation anzunehmen (66, 67, 71, 111). Beispielsweise ist TNF-alpha, welches häufig bei Patienten mit Tumorkachexie erhöht ist, auch an Adipositas assoziierter Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ 2 mit beteiligt (3).

1.2.3. Prognoserelevante Aspekte

Ein ungewollter Gewichtsverlust kann eine verminderte Lebensqualität (117) sowie insbesondere bei Tumorpatienten eine schlechtere Prognose zur Folge haben (2, 43). In einer multi-institutionellen retrospektiven Studie mit 3047 Tumorpatienten der Eastern Cooperative Oncology Group war ein Gewichtsverlust von mehr als 5 % des Gewichtes vor Erkrankung mit einer früheren Mortalität verbunden. Der Gewichtsverlust erfolgte unabhängig vom Erkrankungsstadium, Tumorphistologie und dem Allgemeinzustand des Patienten. In dieser Studie an Patienten mit Sarkomen, Non-Hodgkin Lymphomen mit ungünstiger Prognose sowie mit Kolon- und Prostatakarzinomen, wird ein doppelt so hohes medianes Überleben für Patienten ohne Gewichtsverlust als für Patienten mit Gewichtsverlust beschrieben (2).

Nach Andreyev et al. konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Gewichtsverlust vermehrte chemotherapieassoziierte Toxizitätssymptome entwickelten, obwohl aufgrund des

verminderten Gewichts die Zytostatikadosierung niedriger war: unter den mit 5-Floururacil behandelten gewichtverlierenden Patienten war die Rate einer Stomatitis sowie eines Plantar-Palmar-Syndroms höher als bei Patienten ohne Gewichtsverlust (43). Ebenso wird in dieser Arbeit ein verkürztes Rückfall-freies-Intervall hauptsächlich bei gewichtverlierenden Menschen mit Magen- und kolorektalen Karzinomen beobachtet; bei Ösophagus- und Pankreaskarzinomen scheint die Differenz statistisch nicht relevant zu sein, sind jedoch alle Tumorentitäten zusammengefasst, wird über ein bei Patienten mit Gewichtsverlust verkürztes Rückfall-freies-Intervall mit im Median 5,1 Monaten im Gegensatz zu 6,3 Monaten bei gewichtstabilen Patienten berichtet (43). Das mediane Überleben ist in dieser Studie mit gastrointestinalen Tumorentitäten bei gewichtverlierenden Patienten ebenfalls auf 7,6 Monate verkürzt (im Gegensatz zu 11,9 Monaten bei Patienten ohne Gewichtsverlust) (43). In einer Studie aus dem Jahr 2009 wurde für Patienten mit metastasiertem Tumorleiden ohne Anorexie-Kachexie-Syndrom („CACS“), hier definiert als Gewichtsverlust und Anorexie in Kombination, eine signifikant verlängerte Überlebenszeit gegenüber Patienten mit „CACS“ und Patienten, die nur unter Gewichtsverlust oder nur unter Appetitlosigkeit litten, festgestellt (65).

Als ein weiterer, wichtiger prognoselimitierender Faktor wird bei mangelernährten Patienten ein schlechteres Ansprechen auf die Chemotherapie beschrieben (20, 43, 48). Weiterhin verursachen Tumorpatienten mit Gewichtsverlust länger andauernde Krankenhausaufenthalte und häufigere stationäre Aufnahmen (20, 45, 49).

Ebenso abhängig vom Ernährungsstatus ist die Funktion des Immunsystems: als eine der häufigsten Todesursachen unter Tumorpatienten gelten septische Erkrankungen. Bereits 1982 wurde eine geschwächte Immunabwehr bei Patienten mit Mangelernährung beschrieben. In diesem Rahmen sind vor allem die Anzahl der zirkulierenden Lymphozyten (insbesondere T-Zellen), die Antikörpersynthese, Phagozytose, Komplementfunktion, die sekretorische und mukosale Immunität sowie die Thymusfunktion betroffen (1, 69).

Ebenso gilt der Verlust an Skelettmuskulatur als ein wichtiger Faktor für die schlechte Prognose eines Tumorpatienten, da dieser nicht nur zu vermehrter Immobilität und eingeschränkter Lebensqualität, sondern auch durch die betroffene Atemmuskulatur zur hypostatischen Pneumonie mit evtl. Todesfolge führt (33, 47). Respiratorisches Versagen wurde nach Houten für den Tod von 48% der Tumorpatienten verantwortlich gemacht (50).

Zusätzlich zur schlechteren Prognose und zu einem verminderten Therapieerfolg, kann Tumorkachexie die direkte Todesursache sein. Nach Warren et al. sind 22% der Todesfälle unter den Tumorpatienten kachexiebedingt (64).

1.3. Diagnosestellung der Mangelernährung und Tumorkachexie

Um frühzeitig mit einer Ernährungsintervention beginnen zu können, sollte die Bestimmung des Ernährungszustandes bei allen Tumorpatienten bereits mit der Tumordiagnose beginnen und bei jedem Patientenkontakt wiederholt werden, bevor ein schwer beeinträchtigter Allgemeinzustand nur schwer wiederhergestellt werden kann (9).

Somit sind bei allen Tumorpatienten regelmäßige bzw. gezielte Evaluationen der Ernährungs- und Stoffwechselsituation erforderlich. Der BMI-Wert ist lediglich ein Basisparameter zur groben Orientierung. Als einfache Screening Parameter sollten zunächst die orale Energiezufuhr sowie das aktuelle Körpergewicht und der Gewichtsverlauf dokumentiert werden. Änderungen des Ernährungszustandes werden in der klinischen Untersuchung auch durch Ödeme, verminderten Hautturgor, Hepatomegalie und Vergrößerung der Schilddrüse und Parotis sowie Aszites angezeigt (19). Als einfaches Screening des mangelernährungsbedingten Risikos wird in den **ESPEN-Leitlinien** (ESPEN: Europäische Gesellschaft für Klinische Ernährung und Stoffwechsel) für stationäre Patienten die Durchführung des Nutritional Risk Screening (NRS) empfohlen, ebenso gilt als weitere reproduzierbare Methode für ambulante und stationäre Patienten das Subjective Global Assessment (SGA) nach Detsky et al. (7, 55).

Die Akutphasereaktion kann anhand der Messung eines Serumproteins, z. B. CRP, gemessen werden (6). Ebenfalls sind zur Erfassung des Ernährungszustandes einige laborchemische Parameter, bzw. Serumproteine wie Albumin, Präalbumin, Transferrin und Retinol-Bindungsprotein geeignet. Die Kreatininausscheidung im Urin ist ein Maß zur Bestimmung der Skelettmuskelmasse (18,19).

Laut den ESPEN-Leitlinien liegt ein schweres ernährungsbedingtes Risiko vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien zutrifft (21):

- Gewichtsverlust > 10-15% innerhalb von 6 Monaten,
- BMI < 18,5 kg/m²

-
- Subjective Global Assessment (SGA) Grad C oder Nutritional Risk Screening (NRS) ≥ 3
 - Serumalbumin $< 30\text{g/l}$ (bei fehlenden Anzeichen einer hepatischen oder renalen Dysfunktion).

Bei beobachtetem Gewichtsverlust sind weitere (anthropometrische) Folgeuntersuchungen zur Evaluation der Körperkomposition indiziert. Mit Bestimmung der Hautfaltendicke, normalerweise über dem M. triceps brachii, kann der Fettgehalt des Körpers ermittelt werden, der Oberarmumfang ist ein Maß zur Beurteilung der Skelettmuskulatur (18, 19).

An apparativer Diagnostik steht hauptsächlich neben der Sonographie zur Darstellung von Fett-, Muskel- und Knochengrenzen die Bioelektrische Impedanz Analyse (BIA) zur Verfügung. Für spezielle Fragestellung existieren weitere Methoden wie die Densitometrie durch Unterwasser-Wiegen, Leitfähigkeitsmessung mittels Total Body Electrical Conductivity (TOBEC), Infrarotspektroskopie (IR-Interaktion), Isotopenmethoden, Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), Dual-photon absorptiometry (DPA), Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) und In-vivo-Neutronen-Aktivierungsanalyse (IVNAA) (19).

1.3.1. Subjective Global Assessment (SGA)

Das Subjective Global Assessment (SGA) nach Detsky et al. (55) ist eine einfache, ohne apparativen Aufwand durchzuführende „bed-side Methode“ und wird häufig als validiertes Screening zur Einschätzung des Ernährungszustandes verwendet. Die Kombination aus anamnestischen Daten (Gewichtsveränderung, Nahrungszufuhr, gastrointestinale Symptome, Leistungsfähigkeit, Grunderkrankung) und körperlicher Untersuchung (Ödeme, Unterhautfettgewebe, Muskelmasse) soll zur Einschätzung des Ernährungszustandes des Patienten durch den Untersucher führen (Beispiel eines SGA-Bogens im Anhang).

Jeder Patient wird schließlich entweder als gut ernährt (SGA A), als mäßig mangelernährt bzw. mit Verdacht auf Mangelernährung (SGA B) oder als schwer mangelernährt (SGA C) klassifiziert; dies ergibt sich auf Grundlage der subjektiven Bewertung durch den Untersucher und nicht durch ein Punkteschema (45, 7).

1.3.2. Evaluierung der Körperkomposition: die Bioelektrische Impedanz Analyse (BIA)

Als einfache nicht invasive Methode steht zur Erfassung der Körperkompartimente seit über 25 Jahren die Bioelektrische Impedanzanalyse zur Verfügung. Durch Widerstandsmessungen, welche die Leitfähigkeit eines Wechselstroms durch den menschlichen Körper bestimmen, werden die Impedanzparameter **Resistanz (R)** und **Reaktanz (Xc)** gemessen.

Der Körper fungiert als Träger von Elektrolytlösungen, die durch biologische Zellmembranen getrennt werden, somit muss grundsätzlich zwischen extrazellulärem und intrazellulärem sowie transzellulärem Ladungstransport unterschieden werden. Die **Resistanz (R)** als Ohm'scher Widerstand beschreibt das **Gesamtkörperwasser (TBW: Total Body Water)**. Ein auf die Zellmembranen zurückzuführender Nicht-Ohm'scher Widerstand, welcher durch die Kondensatoreigenschaft (ladungstrennend) der Lipiddoppelmembran entsteht, wird als **Reaktanz (Xc)** bezeichnet und ist somit ein Maß für die **Körperzellmasse (Body Cell Mass: BCM)**. Normalerweise betragen bei gesunden Personen die Werte für die Reaktanz 10-12% des Resistanz-Wertes.

Unter zusätzlicher Berücksichtigung von Alter, Geschlecht sowie Größe und Gewicht erfolgt mit Hilfe von Formeln, die auf der Annahme beruhen, dass der Hydratationszustand der fettfreien Masse 73% beträgt, die Berechnung der Körperkompartimente (17, 19). So lässt sich zum Beispiel aus dem Ergebnis für Gesamtkörperwasser unter der Annahme einer konstanten Gewebehydrierung von 73% die **Magermasse (LBM: lean body mass)** berechnen. Diese wird im Wesentlichen von der Muskulatur, den Organen, dem ZNS und dem Skelettsystem gebildet. Aus der Differenz zwischen Körpergewicht und Magermasse ergibt sich die **Fettmasse (FM)** und damit der Körperfettanteil (19). Die Magermasse kann in **Körperzellmasse (BCM)** und in **extrazelluläre Masse (Extra Cellular Mass: ECM)** unterteilt werden. Zur Körperzellmasse gehören alle Zellen, die für den Stoffwechsel verantwortlich sind, die extrazelluläre Masse umfasst vor allem bindegewebige Strukturen wie Kollagen, Elastin, Haut, Sehnen, Knochen sowie interstitielles Wasser wie z. B. Aszites, Ergüsse etc. (59) .

Jede stoffwechselaktive Zelle des Körpers besitzt eine Zellmembran, die wie ein Kondensator aufgebaut ist. Durch die Kondensatorwirkung der Zellmembranen kommt es im Wechselstromkreis zu einer Zeitverschiebung zwischen Strommaximum und

Spannungsmaximum; die daraus resultierende Phasenverschiebung des Stromflusses lässt sich in Form eines Winkels, genannt **Phasenwinkel (α)**, darstellen. Der Phasenwinkel berechnet sich somit direkt aus den Teilwiderständen R und X_c und liefert somit Informationen über den Wassergehalt des Gewebes und die Unversehrtheit der Zellmembranen und der interzellulären Verbindungen. Abbildung 1.1 zeigt den Vergleich einer intakten mit einer geschädigten Körperzelle: bildlich ausgedrückt haben intakte pralle Zellen mit stabilem Membranpotential einen hohen Phasenwinkel, dagegen zeigen geschädigte Körperzellen einen niedrigeren Phasenwinkel.

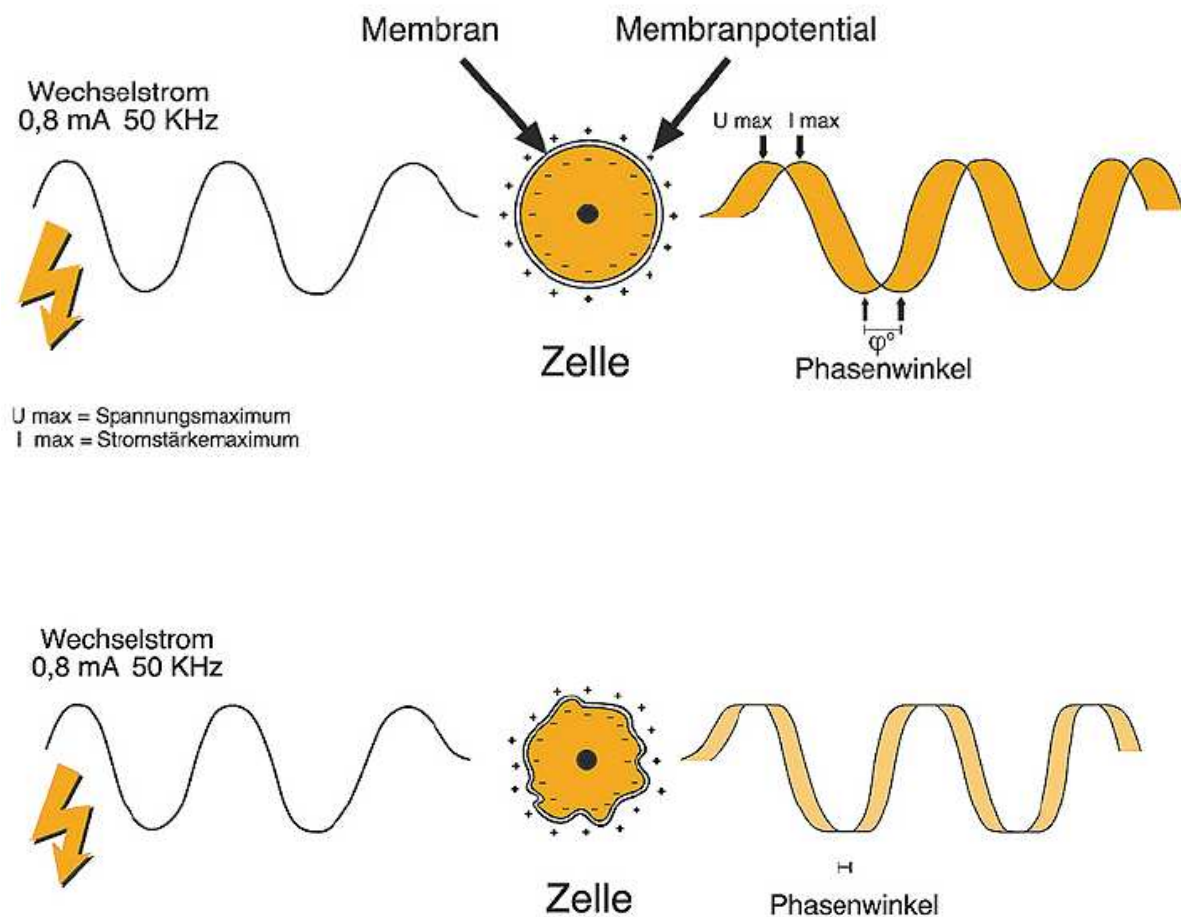


Abbildung 1.1: Die Entstehung des Phasenwinkels im Vergleich an der intakten Zelle (oben: hoher Phasenwinkel) und an der geschädigten Zelle (unten: niedriger Phasenwinkel).

aus: Das BIA-Kompodium, 3. Ausgabe 04/2007, Data Input GmbH, 64293 Darmstadt, mit freundlicher Genehmigung von Frau Stute

Die Interpretation der Teilwiderstände und des Phasenwinkels erlaubt gewichtsunabhängige Aussagen und unterliegt im Vergleich nicht formelinhärenten Fehlerquellen (17, 56).

Laut verschiedenen Studienergebnissen scheint ein hoher Phasenwinkel somit für eine hohe Anzahl an intakten Zellmembranen und einer guten Zellfunktion bzw. „gut ernährte Zellen“ zu sprechen, ein niedriger Phasenwinkel wird in der Literatur als ein Marker der Mangelernährung, mit der damit verbundenen verringerten **Körperzellmasse (BCM)** und einer gleichzeitigen Steigerung der **extrazellulären Masse (ECM)**, interpretiert (17). Zum Beispiel ging in einer Studie mit Pflegeheimbewohnern ein verschlechterter Ernährungszustand mit einem niedrigen Phasenwinkel einher (57). Ebenso konnte in einer Studie an Patienten mit kolorektalem Karzinom eine Korrelation zwischen der SGA-Einstufung und dem Phasenwinkel gezeigt werden: Patienten, die mittels SGA als schwer mangelernährt (SGA C) eingestuft wurden, wiesen den niedrigsten Phasenwinkel auf (58).

Der Widerstand eines biologischen Leiters ist auch von der Frequenz abhängig: er steigt mit zunehmendem Ladungsfluss an und sinkt bei weiter steigender Wechselstromfrequenz wieder ab. Niedrige Frequenzen (1-5 kHz) können kaum die Zellmembran passieren, mit steigender Frequenz nehmen jedoch der Phasenwinkel und die Reaktanz zu, bis die hohen Frequenzen die Lipidmembranen zunehmend leichter passieren und somit der Widerstand, bzw. die Reaktanz wieder abnimmt (19, 68).

Das Maximum des Phasenwinkels und der Reaktanz als membranabhängigen Widerstandanteils wird bei einer für jeden Körper individuellen Frequenz bzw. der „**charakteristischen Frequenz**“ (**F_c**) erreicht. Diese Frequenz ist deshalb besonders günstig für Messungen zur Bestimmung der Körperzellmasse (19).

Zusammenfassend können, wie in Tabelle 1.3 und 1.4 dargestellt, mittels der BIA-Messung folgende Parameter ermittelt bzw. errechnet werden:

Tabelle 1.3: Die Messparameter der BIA

Impedanz-Parameter	Physikalische Grundlage/Berechnung	Bedeutung
Resistanz R	Reiner Ohm'scher Widerstand des elektrolythaltigen Gesamtkörperwassers (Extrazellulärraum)	Maß zur Berechnung des Gesamtkörperwassers, entsteht zu 95% an den Extremitäten
Reaktanz Xc	Kapazitiver Widerstand durch Kondensatoreigenschaften der Körperzelle	Maß für Körperzellmasse (BCM)
Phasenwinkel α	Messbare Phasenverzögerung an der Zellmembran, errechnet aus R und Xc	Generelles Maß für Zelldichte und intakte Zellmembranen
Frequenz (Fc)	Charakteristische Messfrequenz, bei der das Maximum von α und Xc erreicht wird	Messungen meist bei 50kHz, günstigste Frequenz zu Erfassung der Körperzellmasse

Tabelle 1.4: Die errechneten Größen der BIA

Errechnete Größen	Definition
Gesamtkörperwasser (TBW: Total Body Water)	Berechnung aus der Resistanz, in den Geweben enthaltenes Elektrolytwasser
Magermasse (LBM: Lean Body Mass) <u>bestehend aus:</u>	Fettfreie Körpermasse LBM (kg) = TBW/0,73 oder BCM + ECM
Körperzellmasse (BCM: Body Cell Mass)	Umfasst alle stoffwechselaktiven Zellen außer Adipozyten, zentrale Größe zur Beurteilung des Ernährungszustandes
Extrazelluläre Masse (ECM: Extra Cellular Mass)	“Rest” der Magermasse: bindegewebige Strukturen, Knochen, interstitielles Wasser
ECM/BCM-Index	Beim Gesunden BCM > ECM \Rightarrow Index < 1
Körperfett (BF: Body Fat)	FM (kg) = Körpergewicht – LBM
Prozentualer Zellanteil	Prozentualer Anteil der Zellmasse innerhalb der LBM, zur Beurteilung der Qualität der Magermasse

1.4. Energieumsatz und Energiezufuhr

Der tägliche Energiebedarf hängt von vielen Faktoren ab und ist selbst bei körperlicher Ruhe (Grund- oder Ruheumsatz) sehr unterschiedlich; es wurden daher die Komponenten Grundumsatz (REE: resting energy expenditure) und Arbeitsumsatz (bei physikalischer Arbeit umgesetzte Energie) definiert. Zusätzlich spielt die für die Metabolisierung der zugeführten Energieträger notwendige Energie (nahrungsinduzierte Thermogenese, NIT) eine Rolle (8, 70).

Grundumsatz bei gesunden Menschen

Nach der Formel von Harris und Benedict beträgt der REE:

- für Männer: $66,5 + 13,8 \times \text{Gewicht (kg)} + 5,0 \times \text{Länge (cm)} - 6,8 \times \text{Alter (Jahre)}$
- für Frauen: $655 + 9,6 \times \text{Gewicht (kg)} + 1,8 \times \text{Länge (cm)} - 4,7 \times \text{Alter (Jahre)}$.

Als altersabhängige Richtwerte für den Ruheenergieumsatz können geschätzt werden (7):

20 - 30 Jahre: 25 kcal/kg KG/d

30 – 70 Jahre: 22,5 kcal/kg KG/d

> 70 Jahre: 20 kcal/kg KG/d

Gesamtenergieumsatz bei gesunden Menschen

Der Grundumsatz stellt bei der Schätzung des Gesamtenergieumsatzes die Basisgröße dar, deshalb wird der Tagesgesamtenergieumsatz häufig in Prozent oder als Multiplikator des Grundumsatzes beschrieben, z. B. beträgt nach einer englischen Untersuchung der Gesamtenergieumsatz von gesunden, nicht schwer arbeitenden Frauen im Mittel 138% des Grundumsatzes. Für das Ausmaß von körperlicher Aktivität stehen zur Schätzung Tabellen zur Verfügung (70).

Energieumsatz bei Kranken

Der Gesamtenergieumsatz liegt in der Regel nur 0-7% über dem Grundumsatz, da die meisten Kranken häufig bettlägerig sind bzw. nur eine geringe körperliche Aktivität ausüben und somit dieser Komponente bei der Bestimmung des Gesamtenergieumsatzes keine wesentliche

Rolle zukommt. Auch spielt die nahrungsinduzierte Thermogenese bei z. B. intravenöser Gabe von Aminosäuren eine geringere Rolle als bei oraler Proteinaufnahme.

Einige Erkrankungen (vor allem Sepsis, Trauma und Verbrennungen) führen jedoch zu relevanten Steigerungen des Ruheenergieumsatzes von 40-80%; zusätzlich können auch starke Schmerzen, psychische Alterationen und das Kältezittern bei Fieberanstieg den Energieumsatz steigern (70).

Bei Tumorpatienten konnte allerdings trotz eines gesteigerten Ruheenergiebedarfs (REE) ein mit Gesunden vergleichbarer Gesamtenergieverbrauch festgestellt werden (72).

Energiezufuhr

Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM), bzw. nach Kreymann et al. gelten folgende Empfehlungen:

„Überwiegend immobile Patienten, deren Erkrankung zu keiner relevanten Veränderung des Ruheenergieumsatzes führt und die keine Zeichen der Mangelernährung aufweisen, sollten zunächst eine Energiezufuhr erhalten, die dem 1fachen des aktuell gemessenen oder geschätzten Ruheenergieumsatzes entspricht. Die Energiezufuhr kann je nach Toleranz auf das 1,2fache des Grundumsatzes gesteigert werden.“ (70).

Bei Vorliegen einer Mangelernährung sollte bei überwiegend immobilen Patienten die Energiezufuhr das 1,1- 1,3fache des Ruheenergieumsatzes betragen (70).

1.5. Leitlinien für Parenterale Ernährung der Europäischen Gesellschaft für Klinische Ernährung und Stoffwechsel (ESPEN) und der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM)

Um die künstliche Ernährung auf eine wissenschaftlich fundierte Basis zu stellen und den klinisch und praktisch agierenden Ärzten und Pflegekräften evidenzbasierte Empfehlungen zu geben, veröffentlichte die **Europäische Gesellschaft für Klinische Ernährung und Stoffwechsel (ESPEN)** im August 2009 Leitlinien zur parenteralen Ernährung, welche in Ergänzung zu den bereits vorliegenden Leitlinien für enterale Ernährung gedacht sind.

Ebenfalls erarbeitete die **Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM)** bereits zwischen 2003 und 2007 in mehreren Teilen Leitlinien zur enteralen und parenteralen Ernährung. Von beiden Gesellschaften liegen Kapitel über Praktische Handhabung von AIO-Mischungen, Komplikationen, Ethische und rechtliche Gesichtspunkte, Zentralvenenkatheter, Neonatologie und Pädiatrie, Chirurgie, Intensivmedizin, Nierenversagen, Hepatologie, Gastroenterologie, Pankreas, nicht chirurgische Onkologie, Kardiologie und Pulmonologie, Geriatrie und heimparenterale Ernährung vor, welche in den darin beschriebenen Empfehlungen im Wesentlichen deckungsgleich sind.

1.5.1. Indikation zur Ernährungstherapie

Ab einem Gewichtsverlust von 5% oder mehr vom gesunden Ausgangsgewicht sollten eine Ernährungsdiagnostik, bzw. -anamnese sowie weitere regelmäßige Kontrollen und individuelle Beratungstermine erfolgen. Die Indikation für eine künstliche Ernährung bzw. ergänzende parenterale Ernährung besteht bei für mindestens fünf Tage erwarteter Nahrungskarenz, definiert als $< 500\text{kcal/Tag}$ orale Nahrungszufuhr, oder einer für mindestens zehn Tage erwarteten unzureichenden oralen und/oder enteralen Nahrungszufuhr, definiert als $< 60\%$ des errechneten Bedarfs (7, 9, 71).

Generell erfolgt die Behandlung nach ärztlicher Praxis bzw. den Leitlinien nach dem **3-Stufen-Schema *oral vor enteral vor parenteral*** (wobei „oral“ auch das Zuführen von hochkalorischer Trinknahrung mit einschließt).

Laut den ESPEN-Leitlinien für parenterale Ernährung wird für Patienten mit bestehender Mangelernährung oder erwarteter Nahrungskarenz über länger als eine Woche, bei denen eine enterale Ernährung nicht durchführbar ist, eine parenterale Ernährung empfohlen.

Ebenso ist eine parenterale Ernährung bei Patienten mit schwerer Mukositis oder schwerer Strahlenteritis zu empfehlen (7, 9).

In der Palliativsituation besteht laut den DGEM- und ESPEN-Leitlinien eine Indikation zur künstlichen Ernährung auch außerhalb antitumoraler Therapien bei unzureichender oraler Ernährung mit dadurch eingeschränkter Prognose.

Eine längerfristige künstliche Ernährung kann bei Vorliegen aller folgenden Kriterien begonnen werden:

-
1. unzureichende orale/enterale Ernährung
 2. erwartete Überlebenszeit mehr als 2-3 Monate (lt. ESPEN)
erwartete Überlebenszeit mehr als 4 Wochen (lt. DGEM)
 3. Stabilisierung oder Verbesserung des Allgemeinzustandes oder von Parametern der Lebensqualität möglich
 4. auf Wunsch des Patienten.

In der Sterbephase ist eine künstliche Ernährung nicht erforderlich (7, 9).

1.5.2. Therapieziele der parenteralen Ernährung

Als therapeutische Ziele für eine parenterale Ernährung bei Tumorpatienten gelten die Verbesserung funktioneller Parameter und des klinischen Verlaufs (Outcome) durch:

- Verhindern und Behandlung einer Unterernährung/Kachexie bzw. Stabilisierung des Ernährungszustandes
- Verbesserte Akzeptanz (Compliance) der Antitumorbehandlung
- Reduktion von Nebenwirkungen der antitumoralen Therapie
- Verbesserung der Lebensqualität.

Obgleich die parenterale Ernährung auch den Tumor mit Nährstoffen versorgt, gibt es bisher keine Hinweise, dass dies negative Einflüsse auf den klinischen Verlauf bzw. auf das Tumorwachstum hat. Die Entscheidung zur Ernährungstherapie sollte deshalb von diesen theoretischen Überlegungen nicht beeinflusst werden (9).

1.5.3. Empfohlene Substratmengen

Für die Schätzung des Gesamtenergiebedarfs von Tumorpatienten können Vergleichswerte gesunder Personen angesetzt werden oder 20-25 kcal/kg KG/d für bettlägerige und 25-30 kcal/kg KG/d für ambulante Patienten veranschlagt werden (9).

Nach den ESPEN-Leitlinien braucht die Mehrheit der Tumorpatienten keine besondere Nährlösung; ein höherer Lipidgehalt (z. B. 50% an Nichtproteinenergie) ist eventuell vorteilhaft bei manifester Kachexie, wenn eine längerfristige parenterale Ernährung erforderlich ist.

Im allgemeinen sollte die Zusammensetzung der parenteralen Nährlösung aus 1,2 – 1,5g/kg KG/d Aminosäuren, einem Fettanteil von mehr als 35% der Gesamtenergiezufuhr, primär Glucose als Kohlenhydratträger, Elektrolyten sowie ausreichenden Mikronährstoffen (ausgehend von den Zufuhrempfehlungen für künstliche Ernährung gesunder Personen) bestehen. Ab einer Dauer der parenteralen Ernährung von mehr als einer Woche ist die Zufuhr von Vitaminen und Spurenelementen obligat. Mit der parenteralen Gabe von Lipidemulsionen sollte regelmäßig auch biologisch aktives Vitamin E (alpha-Tocopherol) verabreicht werden (7).

Der Flüssigkeitsbedarf liegt für Erwachsene mit normalem Volumenstatus bei ca. 30-40 ml/kg KG/d. Bei Fieber ist der Flüssigkeitsbedarf in der Regel um ca. 10 ml/kg KG/d je 1 °C Temperaturerhöhung über 37 °C erhöht (7).

Als eine sichere, effektive und risikoreduzierte parenterale Ernährungsweise hat sich die Form der „All-in-One-Ernährung“ (AIO-Ernährung), d.h. die Mischung der einzelnen Substrate (Wasser, Aminosäuren, Glucose, Fett, Vitamine und Spurenelemente) in einem Behälter (Beutel) etabliert (7).

1.6. Logistik einer definierten parenteralen Ernährung im stationären und ambulanten Umfeld

Generell sollte die künstliche Ernährung sowohl im Krankenhaus als auch zu Hause standardisiert und mit Hilfe eines Ernährungsteams durchgeführt werden, welches sich aus folgenden Fachdisziplinen zusammensetzen sollte: Facharzt mit fundierter Erfahrung in der klinischen Ernährungsmedizin wie z. B. Hämatologen und Onkologen, Chirurgen oder Gastroenterologen, Pflegekräfte mit ernährungsmedizinischer Schulung, Ernährungswissenschaftler, Diätassistenten sowie ggf. Apotheker und technische Assistenten mit Erfahrung im Bereich parenterale Ernährung. Sowohl im Krankenhaus als auch ambulant

sollte das Ernährungsteam in enger Absprache mit dem ärztlichen und pflegerischen Stationspersonal bzw. mit dem behandelnden Arzt arbeiten (7,10).

Die Indikation zu medizinischen Maßnahmen einschließlich der parenteralen Ernährung muss durch den behandelnden Arzt gestellt werden. Dieser entscheidet auch über die Anlage eines geeigneten Kathetersystems. Durch das Team sollte die Indikation zur künstlichen Ernährung überprüft und der Ernährungszustand zu Beginn und im weiteren Verlauf kontrolliert werden, ebenso erfolgt die Erstellung der Rezeptur der Ernährungslösung bzw. die Auswahl des Fertigbeutels sowie die Überwachung von Sterilität und Durchführung der parenteralen Ernährung nach neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen. Das Team bereitet auch die heimparenterale Ernährung vor und schlägt dem behandelnden Arzt den Zeitpunkt der Beendigung der künstlichen Ernährung vor. Zu den Aufgaben des Teams gehören weiterhin die Schulung von Patient und Angehörigen und evtl. weiterem Pflegepersonal.

Eine Indikation zur heimparenteralen Ernährung liegt laut der DGEM vor, wenn

- der Patient nicht in der Lage ist, sich ausreichend oral oder enteral zu ernähren
- keine anderen Gründe gegen eine Entlassung des Patienten aus dem Krankenhaus sprechen
- die ärztliche Einschätzung einen mindestens 4-wöchigen Zeitraum für die heimparenterale Ernährung erwarten lässt
- der Patient die Maßnahme wünscht und einverstanden ist und
- anzunehmen ist, dass durch die Maßnahme der Krankheitszustand oder die Lebensqualität gebessert bzw. erhalten werden kann.

Die heimenterale und heimparenterale Ernährung sind grundsätzlich verordnungsfähig und können über die Krankenkassen abgerechnet werden, evt. sind jedoch Zuzahlungen von Patientenseite erforderlich.

Vor dem Beginn einer parenteralen Ernährung ist in jedem Falle eine Aufklärung des Patienten und die Anlage eines geeigneten Katheters (getunnelter ZVK oder Portsystem) erforderlich (7).

Damit eine optimale Vernetzung zwischen stationärer und häuslicher parenteraler Ernährung ermöglicht werden konnte, erarbeiteten wir in unserer Abteilung einen schriftlichen Ernährungsplan während des stationären Aufenthaltes (unter Berücksichtigung des aktuellen Gewichts, der Gewichtsabnahme, der aktuellen Nahrungsaufnahme, der BIA-Messung und

der mündlichen und schriftlichen Einverständniserklärung); anschließend erfolgte die mündliche und schriftliche Datenweitergabe an den ambulanten Ernährungs- und Pflegedienst (Einzelheiten siehe Kapitel „Material und Methoden“).

1.6.1. Katheterauswahl

Bei den meisten Patienten mit geplanter parenteraler Ernährung ist ein zentralvenöser Zugang, d. h. ein venöser Zugang, welcher direkt in die obere Hohlvene oder in den rechten Vorhof mündet, erforderlich. Nur bei Verwendung einer Lösung mit geringer Osmolarität (< 850 mOsm/l) kann über einen kurzen Zeitraum eine Ernährung über eine periphere Vene bzw. kurze periphere Kanüle erfolgen.

Bei kurzzeitigem stationärem Einsatz der parenteralen Ernährung sind nicht getunnelte Zentralvenenkatheter (ZVKs) und peripher eingeführte Zentralkatheter geeignet.

Bei mittel- und längerfristigem Einsatz sowie heimparenteraler Ernährung hat man vor allem die Wahl zwischen getunnelten Kathetern und Portsystemen, wie zum Beispiel in Abbildung 1.2 zu sehen.

Von nicht getunnelten ZVKs wird hier aufgrund des hohen Infektions-, Obstruktions-, Dislokations- und Thromboserisikos abgeraten (9).



Abbildung 1.2: Verschiedene Portkatheter

Aus: www.angio-koeln.de/portimplantation.htm

2. Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit sollen die Auswirkungen einer definierten parenteralen Ernährung bei Tumorpatienten mit ungewolltem Gewichtsverlust von über 10% und unter laufender Chemo- oder Antikörpertherapie prospektiv dokumentiert und analysiert werden.

Im Rahmen dieser prospektiven Ernährungsstudie wurden das ursprüngliche sowie aktuelle Körpergewicht, die Körperkomposition mittels Bioelektrischer Impedanz Analyse (BIA-Parameter), die orale Kalorienaufnahme in den letzten 24 Stunden, der Karnofsky-Leistungsindex sowie die Verträglichkeit der Chemotherapie und der parenteralen Ernährung über den gesamten Zeitraum dokumentiert.

In dieser Studie sollte gezeigt werden, inwieweit eine parenterale Ernährung Einfluss auf tumorbedingten Gewichtsverlust bzw. Mangelernährungszustände und die damit verbundene Änderung anthropometrischer Messparameter nehmen kann. Zusätzlich wurden die Verträglichkeit der Chemo- und Ernährungstherapie, die orale Nahrungsaufnahme vor und während der Therapie, die Leistungsfähigkeit der Patienten, ausgedrückt durch den Karnofsky-Index, sowie die Überlebenszeit untersucht, um somit den möglichen Benefit durch eine parenterale Ernährung zu eruieren.

Ein weiterer Schwerpunkt unserer Studie liegt in der statistischen Auswertung einer Korrelation der einzelnen anthropometrischen Messparameter wie Gewicht, BMI und BIA-Daten zueinander, um in Zukunft einen Beitrag zur Vereinfachung der Indikationsstellung zur parenteralen Ernährung bei Tumorpatienten unter Chemotherapie zu leisten.

Die statistische Auswertung lag in den Händen von Dr. med. Alexander Crispin vom Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München.

3. Material und Methoden

3.1. Patientenkollektiv

Die Auswahl und Aufnahme der Patienten in die klinische Beobachtungsstudie erfolgte im Zeitraum vom 12.02.2009 bis 15.11.2010. Insgesamt wurden 46 erwachsene Patienten, welche alle aufgrund ihrer malignen Tumorerkrankung im Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg, bzw. in der Klinik für internistische Onkologie und Hämatologie, Med. Klinik 4, ambulant oder stationär behandelt wurden, in das Projekt eingeschlossen.

Die Aufnahme in die Studie war unabhängig vom Geschlecht und von der Art der Tumorerkrankung und des Tumorstadiums, jedoch bestand bei allen Patienten die Indikation zur Chemotherapie.

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Universität Regensburg positiv bewertet.

3.2. Einschlusskriterien

Neben der obligatorischen schriftlichen Einwilligungserklärung für die Durchführung einer parenteralen Ernährung im Rahmen der Studie wurden für das Patientenkollektiv folgende Einschlusskriterien gewählt:

- histologisch nachgewiesene Tumorerkrankung
- Unfreiwillige Gewichtsabnahme von > 10% des ursprünglichen Körpergewichts von vor der Erkrankung in den letzten 6 Monaten
- Alter \geq 18 Jahre
- Lebenserwartung mindestens 6 Monate
- Indikation zur Chemotherapie
- Schriftliche und mündliche Aufklärung

3.3. Beobachtungsparameter und Zeitintervalle

Zu Beginn, also zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie und vor der ersten Infusion der Ernährungslösung, sowie zu den weiteren Beobachtungszeitpunkten wurden folgende Parameter ermittelt bzw. durch Befragung des Patienten und durch Akteneinsicht dokumentiert:

- Normalgewicht in kg (letztes bekanntes „Normalgewicht“ vor Beginn des Gewichtsverlustes)
- aktuelles Körpergewicht in kg und ungewollter Gewichtsverlust
- Durchführung der Bio Impedanz Analyse (BIA)
- Body Mass Index (BMI)
- Ernährungsanamnese mittels 24h-Recall-Bogen (orale Kalorienaufnahme in 24 Stunden, siehe auch Anhang)
- Karnofsky-Index
- Laborwerte
- katheterbedingte und metabolische Komplikationen
- Tumorthherapie, bzw. Chemo- und Antikörpertherapie mit Anzahl der Zyklen
- therapiebedingte Nebenwirkungen und Toxizität nach den NCI-Kriterien

Die weiteren Beobachtungszeitpunkte erfolgten, wie in Tabelle 3.1 beschrieben, in ca. vierwöchigen Abständen, bis zum Tod des Patienten oder bis zu einer Entscheidung zwischen behandelndem Arzt und Patient, die Therapie nach Erreichen der festgelegten Zielkriterien oder aufgrund von Unverträglichkeit oder auf Wunsch des Patienten zu beenden.

Ein Beispiel unserer Dokumentationsliste der Untersuchungszeitpunkte zeigt Tabelle 3.2.

Die Kontrolltermine fanden meist im Rahmen von Behandlungsterminen in unserer onkologischen Ambulanz, also zum Beispiel zur Chemotherapie oder zu Untersuchungsterminen, statt.

Tabelle 3.1: Zeitschema der Erfassung

Beobachtungszeitpunkte T						
T0	T 1	T 2	T 3	T 4	T 5	T 6
	4 Wo	8 Wo	12 Wo	16 Wo	20 Wo	24 Wo

Tabelle 3.2. Beispiel Dokumentationsliste der Beobachtungszeitpunkte

Patient	Tumor	T 0	T 1	T 2	T 3	T 4	T 5	T6	PE
H., H.	Cardia Ca	04.03.09	24.03.09	02.04.09	30.04.09	07.07.09			03-05/09 PEE beendet
W., J.	MagenCa	02.07.08	25.02.09	04.03.09	17.06.09	19.11.09	10.12.09		07/008- 01/09, 11/09 verst. am 24.03.10
M., H.	CoecumCa	06.04.09	28.04.09	04.05.09	17.06.09	15.07.09	09.09.09		04-07/09 PEE abgeschl.

3.1.1. Durchführung der Bioelektrischen Impedanz Analyse (BIA)

Die Bioelektrische Impedanz Analyse ist ein Verfahren zur Bestimmung von Körperwiderständen, die der Organismus gegen elektrischen Strom ausübt, wenn er in einen Wechselstromkreis eingeschaltet wird. Die Messungen erfolgten in flacher Rückenlage auf einer isolierenden Unterlage bzw. in einem Krankenbett in den Räumlichkeiten der Onkologischen Ambulanz oder auf Station im Krankenhaus Barmherzige Brüder.

Zur Vermeidung von Körperkontakt werden hierbei die Arme parallel zum Rumpf gelagert und die Beine leicht gespreizt; Schuhe und Strümpfe werden ausgezogen.

Nach Reinigung und Entfettung der Haut mit alkoholischem Desinfektionsmittel werden an der Dorsalseite der rechten Hand und, wie in Abbildung 3.1 sichtbar, an der Dorsalseite des rechten Fußes jeweils eine Stromelektrode und eine Detektorelektrode angebracht (selbstklebende Haftelektroden).

Der im Generator des BIA-Geräts erzeugte hochfrequente Wechselstrom wird über die zwei Stromelektroden in den Körper geleitet und die Spannung über die zwei Detektorelektroden

gemessen. Die Messungen werden mit gefahrlosen Stromstärken $< 1\text{mA}$ durchgeführt und dauern ca. 30 Sekunden. Das Gerät führt automatisch die Messungen mit einer Wechselstromfrequenz von zunächst 100 kHz, dann 50 kHz und schließlich 5 kHz durch. Während der Messung sollten sich die untersuchten Personen möglichst nicht bewegen.

Nach Eingabe der Patientendaten wie Geschlecht, Name, Geburtsdatum, Größe und aktuelles Körpergewicht in das mit der BIA-Messung verbundene Computerprogramm („NutriPlus-Software“), werden kurz nach der Messung die Rohdaten sowie die aus den erhobenen Daten berechneten Werte mit Angabe des Normbereichs in tabellarischer Form angezeigt:

Body Mass Index, Körperfett in kg, Körperfett in %, Körperwasser, Magermasse (fettfreie Masse, BCM plus ECM), ECM (Interstitium, Knochen, Bindegewebe), BCM (Muskel- u. Organzellmasse), ECM/BCM Index, %-Zellanteil (Anteil BCM in der Magermasse), Grundumsatz (Energieverbrauch in Ruhe), Phasenwinkel (Qualität der Magermasse), Körperfett in kg, Extrazelluläres Wasser ECW, Intrazelluläres Wasser ICW.

Weiterhin werden die Messdaten einer evtl. Vormessung zum Vergleich in der Tabelle mit angezeigt, bzw. Änderungen für Gewicht, Fett, Wasser und BCM in einem Balkendiagramm dargestellt.

Zur Beurteilung der BIA-Messwerte wurden als Vergleichsdaten die von der NutriPlus-Software statistisch aufgearbeiteten Normalwerte für Analysen bei Patienten mit schlechtem Ernährungszustand, für Senioren und adipöse Patienten, ausgewählt.

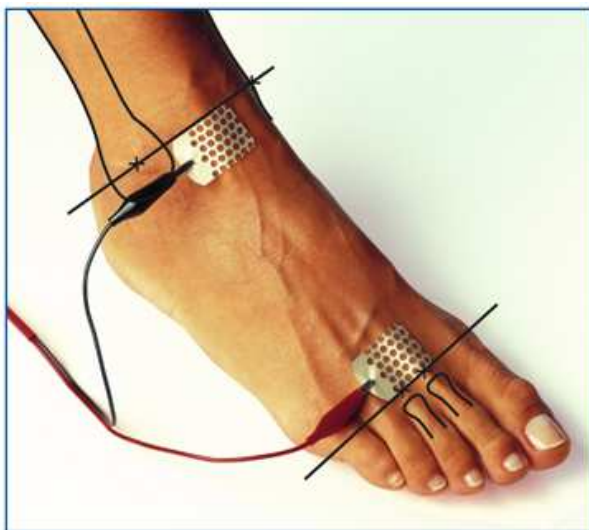


Abbildung 3.1: Das Anlegen der Elektroden am Fuß

aus: Das BIA-Kompodium, 3. Ausgabe 04/2007, Data Input GmbH, 64293 Darmstadt, mit freundlicher Genehmigung von Frau Stute

3.3.2. Ernährungsanamnese: 24-Stunden-Recall-Bogen

Mittels des 24 Stunden-Recall-Bogens wurde die quantitative Nahrungsaufnahme bzw. orale Kalorienzufuhr der letzten 24 Stunden durch den Patienten ermittelt (siehe Anhang).

Der Patient gibt getrennt für Frühstück, Vormittag, Mittagessen, Nachmittag und Abendessen mit Hilfe von alltäglichen Mengenangaben, wie z. B. Esslöffel, Stück oder Tasse, die aufgenommenen Nahrungsmittel in vorgegebene Tabellen und Formblätter ein (z. B. eine Tasse Tee mit zwei Stück Zucker). Die Auswertung und Umrechnung in die Kalorienmenge erfolgt durch ein Computerprogramm.

3.3.3. Body mass index, Karnofsky-Index und Toxizitätskriterien nach dem National Cancer Institute (NCI)

Body mass index

Der Body mass index (BMI) errechnet sich wie folgt:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (m)}^2}$$

Karnofsky-Index

Mit Hilfe des Karnofsky-Index kann anhand der Tabelle 3.3 der Allgemeinzustand von Tumorpatienten beurteilt bzw. klassifiziert werden.

Tabelle 3.3: Karnofsky-Leistungsindex

Normale Aktivität, keine Beschwerden, kein Hinweis auf Tumorleiden	100%
Geringfügig verminderte Aktivität und Belastbarkeit	90%
Deutlich verminderte Aktivität und Belastbarkeit	80%
Unfähig zu normaler Aktivität, Patient versorgt sich selbständig	70%
Gelegentliche Hilfe erforderlich	60%
Ständige Pflege und häufige ärztliche Hilfe erforderlich	50%
Überwiegend bettlägerig, spezielle Hilfe erforderlich	40%
Dauernd bettlägerig, geschulte Pflegekraft notwendig	30%
Schwerkrank, Hospitalisierung, aktiv supportive Therapie	20%
Moribund	10%

Aus: G. Herold und Mitarbeiter, Innere Medizin 2011, Köln

Toxizitäts-Kriterien nach NCI

Es existieren mehrere Klassifikationen zur Einteilung von akuten Nebenwirkungen im Rahmen einer Chemo- oder Radiotherapie, wie z. B. die Systematik der World Health Organization (WHO) oder die Kriterien der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) und der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).

Im Rahmen einer Konsensuskonferenz des National Cancer Institute (NCI) wurde zusammen mit mehreren onkologischen Fachgesellschaften und kooperierenden Studiengruppen als Erweiterung der WHO-Kriterien eine interdisziplinäre Definition und Einteilung der Akutreaktionen entwickelt, die **Common Toxicity Criteria (CTC)**. Generell werden vier Schweregrade zur Beurteilung von Nebenwirkungen verwendet, dabei werden die speziellen Aspekte des jeweiligen Organsystems berücksichtigt. International ergibt sich also folgende allgemeine Abstufung der Nebenwirkungen in der Onkologie (64):

Grad 1: geringe/leichte Nebenwirkungen

Sie klingen spontan und ohne spezielle therapeutische Gegenmaßnahmen ab; die vorgesehene onkologische Therapie kann ohne Unterbrechung fortgesetzt werden.

Grad 2: mäßige/deutliche Nebenwirkungen

Sie sind in der Regel ambulant und mit einfachen Medikamenten zu behandeln (z. B. mit peripher wirkenden Analgetika, Steroiden...) und verursachen keine wesentliche Verzögerung, Dosismodifikation (< 10%) oder Unterbrechung der onkologischen Therapie.

Grad 3: starke/ausgeprägte Nebenwirkungen

Sie erfordern oft die Hospitalisierung zur Einleitung von intensiven medikamentösen und supportiven Maßnahmen (z. B. zentral wirkende Analgetika, intravenöse Gabe von Antibiotika, Anlage einer perkutanen, endoskopisch angelegten Gastroenterostomie (PEG) und führen zur Unterbrechung oder deutliche Verzögerung (> 7 Tage) und/oder Dosismodifikation (> 10%) der vorgesehenen Therapie.

Grad 4: lebensbedrohliche Nebenwirkungen

Sie erfordern die sofortige notfallmäßige Hospitalisierung, umgehende intensive medizinische Maßnahmen oder chirurgische Interventionen und erzwingen den sofortigen, evt. aber auch nur vorübergehenden Abbruch der vorgesehenen onkologischen Therapie, da sie sonst innerhalb von kurzer Zeit zum Tod des Patienten führen können.

Zur praktischen Erfassung der Nebenwirkungen sind zwölf übergeordneten Hauptkriterien bzw. Organsystemen (z. B. „Gastrointestinaltrakt“, „Fieber/Infektion“) weitere Nebenkriterien untergeordnet (z. B. „Übelkeit“, „Diarrhoe“, „Speicheldrüsen“....). Bei der Dokumentation gilt der objektivierbare Zustand des Patienten zum aktuellen Zeitpunkt.

In unserer Studie wurden vor allem die Kriterien für „Gastrointestinaltrakt“ und „Fieber/Infektion“ berücksichtigt (siehe Anhang).

3.3.4. Katheterbedingte und metabolische Komplikationen

Unter katheterbedingte Komplikationen fallen vor allem die bakterielle Besiedelung des zentralen Venenkatheters bzw. des Portsystems mit Infektionszeichen sowie die katheterbedingte Thrombose z. B. der Hals- und Armvene, bzw. der V. subclavia. Prinzipiell sind auch Rupturen des Katheterschlauchs, ein Verstopfen (Okklusion) des Systems und Zerstörungen der Membran der Portkammer z. B. durch Benutzen einer nicht geeigneten Nadel zum Anstechen möglich.

Neben den katheterassoziierten Komplikationen wurden als metabolische Beschwerden zusätzlich zu den gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Erbrechen, Diarrhoe, Blähungen, Völlegefühl und Mukositis das Auftreten von Aszites, Ödemen, Infektion und erhöhte Temperatur soweit möglich nach dem Vorbild der Common Toxicity Criteria (CTC) dokumentiert.

3.3.5. Tumorthherapie

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten zum Zeitpunkt des Beginns der parenteralen Ernährung eine ambulante oder stationäre Chemo- und/oder Antikörpertherapie. Die Intention (palliativ oder kurativ) und Art der Chemotherapie (Substanzgruppe) war für den Einschluss in die Untersuchung unerheblich. Tabelle 3.4 verweist auf die angewendeten Therapieprotokolle.

Tabelle 3.4: Durchgeführte Chemo- und Antikörpertherapien im Patientenkollektiv

Protokoll und Handelsnamen	Substanzname
Gemzar (Tag 1, Tag 8, Tag 15, WH Tag 29)	Gemcitabine
Taxotere (WH Tag 22)	Docetaxel
Wilke (Tag 1, Tag 8, Tag 15, Tag 22, Tag 29, Tag 36)	Folinsäure, 5-Fluorouracil (5-FU), Cisplatin
Avastin + FOLFIRI (WH Tag 14)	Bevacizumab, Irinotecan, Folinsäure, 5-FU
Avastin + FOLFOX (WH Tag 14)	Bevacizumab, Oxaliplatin, Folinsäure, 5-FU
FOLFOX (WH Tag 14)	Oxaliplatin, Folinsäure, 5-FU
FOLFIRI (WH Tag 14)	Irinotecan, Folinsäure, 5-FU
Cyclophosphamid, Doxorubicin (WH Tag 21)	Cyclophosphamid, Doxorubicin
Cisplatin, Vinorelbin (Tag 1, Vinorelbin Tag 8, WH Tag 21)	Cisplatin, Vinorelbin
Cisplatin, Etoposid (WH Tag 21)	Cisplatin, Etoposid
Carboplatin, Taxol (WH Tag 21)	Carboplatin, Paclitaxel
FEC (WH Tag 21)	5-FU, Epirubicin, Cyclophosphamid
CAD-Regime (WH Tag 21)	Cyclophosphamid, Adriamycin, Dexamethason
DeGramont (WH Tag 14)	Folinsäure, 5-FU

Vinorelbin mono (WH Tag 8)	Vinorelbin
Taxotere + FOLFOX (WH Tag 14)	Docetaxel, Oxaliplatin, Folinsäure, 5-FU
Cyclophosphamid, Vincristin (WH Tag 21)	Cyclophosphamid, Vincristin
Torisel (WH Tag 8)	Temsirolimus
Avastin, Taxotere (WH Tag 21)	Bevacizumab, Docetaxel

WH: Wiederholung

3.4. Einleitung der definierten parenteralen Ernährungstherapie (PE)

Die Indikationsstellung für die parenterale Ernährung erfolgte grundsätzlich durch den behandelnden Arzt. Durch Abfrage der Screeningparameter wie Gewichtsverlust und quantitative Nahrungsaufnahme konnten zunächst therapiebedürftige Patienten herausgefiltert werden. Die in unserem Haus bzw. im Rahmen der Studie zuständige Fachkraft für Ernährungsdiagnostik führte nach Anordnung durch den Stationsarzt die Ernährungsanamnese inklusive Dokumentation der täglich aufgenommenen Kalorienmenge mittels 24-Stunden-Recall-Bogen und die Erhebung des Ernährungsstatus inklusive der BIA-Messung sowohl bei ambulanten als auch stationären Patienten durch; nach anschließender Überprüfung der Einschlusskriterien und Einwilligung des Patienten wurde mit der parenteralen Ernährung begonnen. Mittels eines (gefaxten) Anforderungsbogens leitete die Fachkraft für Ernährungsdiagnostik auch unverzüglich und nach Rücksprache mit dem Hausarzt die bedarfsgerechte Anforderung für eine heimparenterale Ernährung an den zuständigen ambulanten Ernährungsdienst weiter. Die oben genannten Parameter und Daten von den jeweiligen Beobachtungszeitpunkten wurden von der Fachkraft für Ernährungsdiagnostik in ein Computerprogramm (Patientenbeobachtungsprogramm der Firma B. Braun TravaCare: „TraMP“) eingetragen. Die statistische Auswertung erfolgte schließlich durch Dr. med. Alexander Crispin vom Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München.

3.4.1. Erstellung des Therapieplans und verwendete Ernährungslösungen

Nach Indikationsstellung zur Ernährung wurde, wie in Tabelle 3.5 beschrieben, die tägliche Menge der Ernährungslösung je nach aktuellem Körpergewicht bestimmt. Für die Patienten unserer Studie standen insgesamt fünf sich in der Kalorien- und Flüssigkeitsmenge unterscheidende Mischungen zur Verfügung. Alle Ernährungsbeutel enthielten eine bereits fertige Lösung aus Proteinen, Kohlenhydraten und Fett sowie Elektrolyten und Mikronährstoffen. Abbildung 3.2 zeigt einen gebräuchlichen Infusionsbeutel einer Ernährungslösung mit Lipidanteil.

Tabelle 3.5: Verwendete Ernährungslösungen

Patienten-KG	Volumen	Beutelname	Gesamtenergie	LZ/h
40-50 kg	1250 ml	Nutriflex Lipid Plus	1265 kcal	2ml/kgKG
50-60 kg	1500 ml	Oliclinomel 3,4% GF-E	1523 kcal	2ml/kg KG
60-65 kg	1875 ml	Nutriflex Lipid Plus	1900 kcal	2ml/kg KG
65-70 kg	2000 ml	Oliclinomel 3,4% GF-E	2030 kcal	2ml/kg KG
> 70 kg	2500 ml	Nutriflex Lipid Plus	2530 kcal	2ml/kg KG

LZ: Laufzeit



Abbildung 3.2: Beispiel eines Ernährungsbeutels
(eigene Fotografie)

3.4.2. Therapiedurchführung

Falls noch nicht vorhanden, wurde allen Patienten zunächst ein Portkathetersystem implantiert.

Bei einem Großteil der Patienten wurde nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung die parenterale Ernährung im Rahmen eines stationären Aufenthaltes eingeleitet, für zu Hause wurde schließlich mittels schriftlicher bzw. gefaxter Anforderung (siehe Anhang) ein ambulantes Ernährungsteam engagiert, welches je nach häuslicher Versorgungssituation das Anhängen der Ernährungslösung, die Überwachung des Patienten sowie die Schulung des Patienten und seiner Angehörigen, bzw. evtl. weiterer Pflegepersonen übernahm.

3.4.3. Therapie- und Studienziele

Die wichtigsten Ziele der parenteralen Ernährungstherapie (PE) im Rahmen der Studie waren:

- Vermeidung eines weiteren Gewichtsverlustes oder Gewichtszunahme
- Stabilisierung oder Verbesserung des Ernährungszustands nach den Parametern der Bio Impedanz Analyse (BIA)
- Überprüfung der klinischen Bedeutung der BIA bei unterernährten Tumorpatienten und während der PE
- Verbesserung des Allgemeinzustandes
- Stabilisierung oder Verbesserung des Karnofsky-Leistungsindex und der Lebensqualität
- Verminderung der chemotherapieassoziierten Toxizität
- Dokumentation der Überlebenszeit unter PE
- Dokumentation der Verträglichkeit der PE

3.4.4. Kriterien zur Beendigung der Ernährungstherapie

Für die Studienpatienten wurde die Ernährungstherapie beendet, wenn folgende Kriterien erfüllt waren:

- keine weitere Gewichtsabnahme
- ausreichende orale Kalorienzufuhr
- Steigerung des Karnofsky-Index um 20%

3.5. Statistische Methoden

Die statistische Auswertung wurde von Dr. med. Alexander Crispin vom Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) der Ludwig-Maximilians-Universität München vorgenommen.

Sämtliche Analysevariablen wurden anhand geeigneter Maßzahlen bzw. Grafiken beschrieben. Bei kategorialen Merkmalen wurden absolute und relative Häufigkeiten berechnet. Bei metrischen Merkmalen wurden neben den Anzahlen gültiger und fehlender Messwerte folgende Lage- und Streuungsmaße berichtet: Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, erstes Quartil, Median, drittes Quartil sowie Maximum. Überlebenszeiten bzw. Verweildauern unter Therapie wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode mit 95%-Konfidenzbändern nach Hall und Wellner geschätzt. Inferenzstatistische Aussagen zu Veränderungen von Messwerten im Zeitverlauf wurden auf der Basis von Mixed-Effects-Modellen getroffen. Hierbei wurden durchweg einfache lineare Trends angenommen und ein *random intercept* pro Patient gefittet. Zusätzliche Analysen zu Zusammenhängen zwischen Ernährungs- und BIA-Parametern zu Beginn der HPE wurden anhand von Spearman-Korrelationskoeffizienten vorgenommen.

Das Alphaniveau für die inferenzstatistischen Analysen wurde durchweg mit 0,05 (zweiseitig) angesetzt. Angesichts des explorativen Charakters der Analysen wurde auf eine Korrektur des Alphaniveaus wegen der multiplen Hypothesentestung verzichtet.

Alle Analysen wurden mit dem Statistical Analysis System SAS, Version 9.2 für Windows (SAS Institute, Cary, NC, USA) durchgeführt.

3.6. Unterstützung und Finanzierung der Studie

Die finanziellen Mittel zur Durchführung der Studie wurden durch die Firma B. Braun TravaCare zur Verfügung gestellt und vertraglich geregelt. Insbesondere wurde die Studie vor allem im Rahmen der Patientenbetreuung, Datenerhebung und der Dokumentation durch eine Fachkraft für ernährungsmedizinische Diagnostik, Frau Astrid Schuierer vom Krankenhaus Barmherzige Brüder, unterstützt. Das Arbeitsverhältnis dieser zuständigen „Study nurse“, sowie die Beschäftigung eines Statistikers, bzw. von Dr. med. A. Crispin vom IBE München, wurde finanziell durch B. Braun Trava Care gewährleistet.

4. Ergebnisse

4.1. Zusammensetzung der Patientengruppe

4.1.1. Alter, Geschlecht und Körpermaße

In der Zeit vom 12.02.2009 bis 15.11.2010 wurden bei 100 Patienten mit ungewolltem Gewichtsverlust die weiteren Untersuchungen veranlasst. In die Studie konnten schließlich insgesamt 46 Patienten eingeschlossen werden, darunter 12 Frauen (26 %) und 34 Männer (74 %).

54 Patienten wurden aus folgenden Gründen ausgeschlossen: Ablehnung einer Portimplantation, Ablehnung der parenteralen Ernährung, weit entfernter Wohnort, Versterben kurz nach dem ersten Screening oder Lebenserwartung weniger als sechs Monate, sowie Ernährung über eine PEG.

Tabelle 4.1 verweist auf die erfassten Patientenmerkmale vor Beginn der parenteralen Ernährungstherapie bzw. zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses. Der Gewichtsverlust bezieht sich auf die Gewichtsänderung zwischen Erkrankungsbeginn bis Studieneinschluss.

Tabelle 4.1: Patientenmerkmale zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie (n = 46)

Merkmal	Median (1. bis 3. Quartil)	
	Männer	Frauen
Alter (Jahre)	64,0 (55,8 – 73,9)	70,3 (60,1 – 77,0)
Größe (cm)	175,0 (172,0 – 180,0)	166,5 (156,5 – 172,0)
Gewicht (kg)	66,0 (58,0 – 73,5)	62,0 (57,8 - 70,3)
BMI (kg/m²)	21,8 (19,7 – 23,2)	21,4 (20,9 – 27,7)
Karnofsky-Index (%)	65 (60 – 70)	70 (60 – 80)
Gewicht vor Erkrankung (kg)	79,5 (72,0 – 88,0)	72,7 (62,7 – 80,0)
Gewichtsverlust (kg)	15,0 (23,2 – 9,5)	10,8 (15,3 – 3,7)

4.1.2. Tumorentitäten und Tumorstadien

In Tabelle 4.2 sind die vorkommenden Tumorentitäten beschrieben. Im Patientenkollektiv lagen am häufigsten Tumoren des Gastrointestinaltrakts (70 %), insbesondere des Magens/Duodenums (24 %) und des Pankreas (22 %) vor. Insgesamt lagen bei 42 Patienten (91 %) solide Tumoren vor. Hämatologische Neoplasien waren mit 9 % vertreten.

Tabelle 4.2: Tumorentitäten im Patientenkollektiv

Hauptdiagnose	n	%
Ösophaguskarzinom	4	9
Magenkarzinom	10	22
Duodenalkarzinom	1	2
Kolonkarzinom	4	9
Rektumkarzinom	3	7
Pankreaskarzinom	10	22
Bronchialkarzinom	3	7
Retroperitonealtumoren	1	2
Mammakarzinom	2	4
Ovarialkarzinom	2	4
Prostatakarzinom	1	2
Nierenkarzinom	1	2
M. Hodgkin	1	2
Non-Hodgkin-Lymphom	2	4
Plasmozytom (Multiples Myelom)	1	2
Gesamt	46	100,0

Die Tabellen 4.3, 4.4, und 4.5 zeigen die Verteilung auf das jeweilige Tumorstadium unter den soliden Tumoren.

Der Einschluss in die Studie war unabhängig von der Tumorausbreitung: es lagen unter den soliden Tumoren nach der TNM-Klassifikation alle T- und N-Stadien vor. Am häufigsten

traten Tumoren mit Ausbreitungsgrad T3 (14 Patienten, 33 %) auf. Die meisten Patienten mit Angaben zum N-Stadium waren nodal positiv (Stadium N1-N3: 21 Patienten, 50 %).

Bei 21 Patienten, also 50% der Patienten mit soliden Tumoren, waren Fernmetastasen (M1) bekannt.

Tabellen 4.3, 4.4 und 4.5: Verteilung der T-, N- und M-Stadien im Patientenkollektiv

T-Stadium	n	%
K. A.	1	2
T0	1	2
T1	3	7
T2	7	17
T3	14	33
T4	7	17
Tx	9	21
Gesamt	42	100,0

N-Stadium	n	%
K. A.	2	5
N0	6	14
N1	13	31
N2	4	10
N3	4	10
Nx	13	31
Gesamt	42	100,0

M-Stadium	n	%
K. A.	1	2
M0	17	41
M1	21	50
Mx	3	7
Gesamt	42	100,0

4.1.3. Durchgeführte Chemotherapien

In Abbildung 4.1 sind die bei unseren Patienten durchgeführten Chemotherapien dargestellt.

Die am häufigsten verabreichten Therapieprotokolle beinhalteten Platinverbindungen in Kombination mit 5-Fluoruracil (5-FU) und Folsäure sowie Gemcitabine, z. B. erhielten acht Patienten (17%) 5-FU/Folsäure in Kombination mit Cisplatin und jeweils sieben Patienten 5-FU/Folsäure in Kombination mit Oxaliplatin oder Gemcitabine mono.

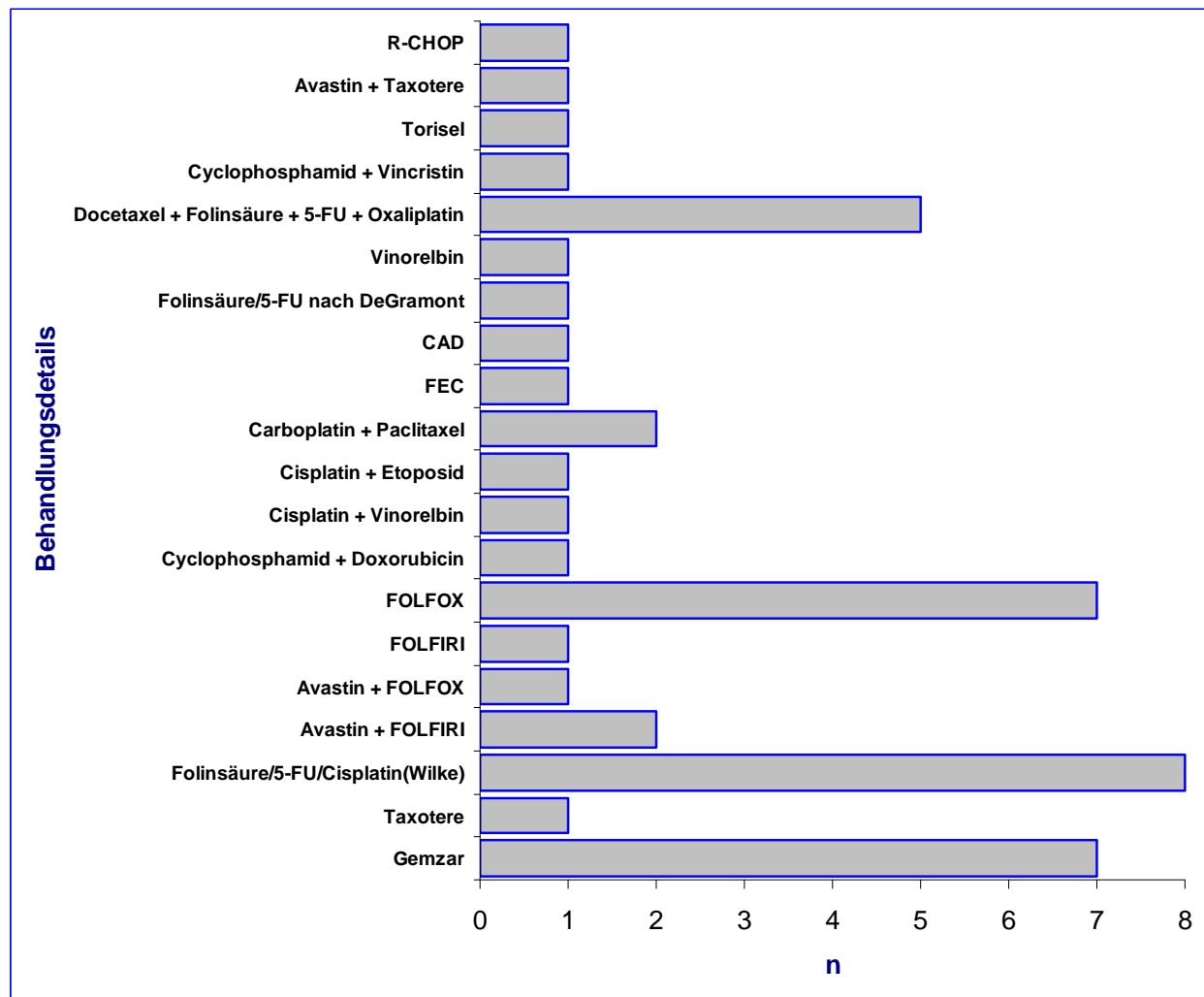


Abbildung 4.1: Übersicht über die angewendeten Therapieprotokolle ($n = 46$).

R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon. **5- FU:** 5-Floururacil.

CAD: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Dexamethason. **FEC:** Fludarabin, Epirubicin, Cyclophosphamid.

FOLFOX: 5-Floururacil/Folinsäure, Oxaliplatin. **FOLFIRI :** 5-Floururacil/Folinsäure, Irinotecan.

Avastin: Bevacizumab. **Gemzar:** Gemcitabine. **Taxotere:** Docetaxel. **Torisel:** Temsirolimus.

4.1.4. Orale Kalorienaufnahme zu Beginn der PE

Die mediane orale Energieaufnahme zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses betrug unter den Frauen 670 kcal am Tag (Mittelwert \pm Standardabweichung $808,8 \pm 671,5$ kcal/d) und unter den Männern 1105 kcal am Tag (Mittelwert $955 \pm 460,6$ kcal/d). Die folgenden Abbildungen 4.2 und 4.3 zeigen die Verteilung der oralen Energiezufuhr zu Beginn der parenteralen Ernährung jeweils für Frauen und Männer; bei insgesamt zehn Patienten (vier Frauen, sechs Männer) lagen jedoch keine Daten vor.

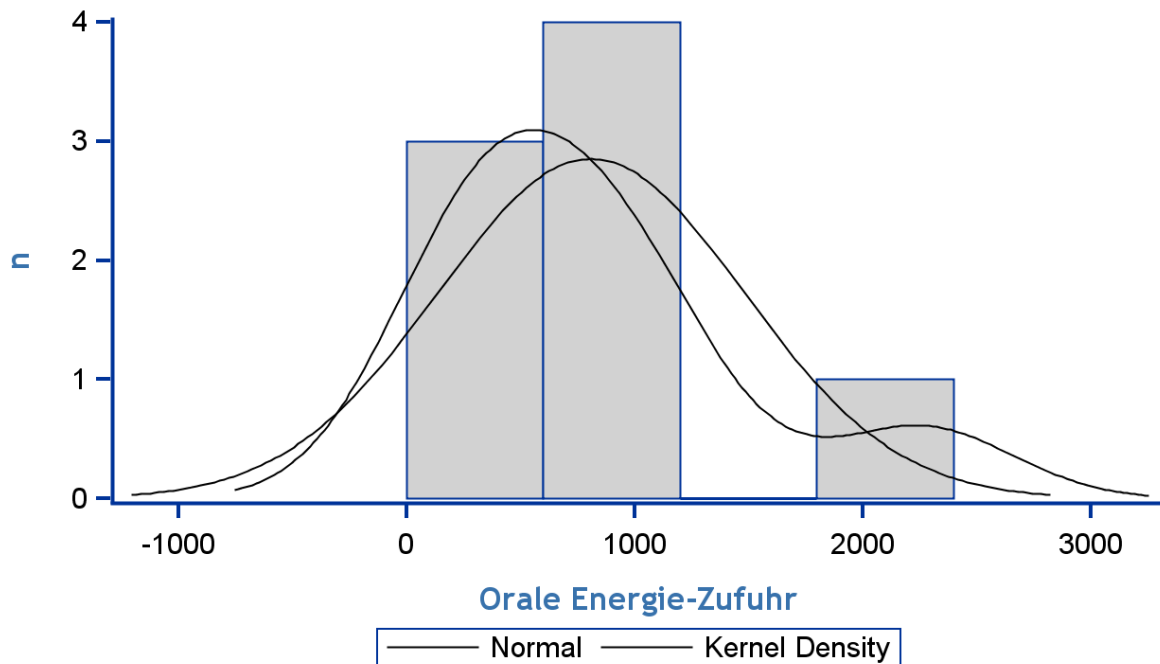


Abbildung 4.2: Orale Energiezufuhr (kcal/d) zu Beginn: Frauen (n = 8)

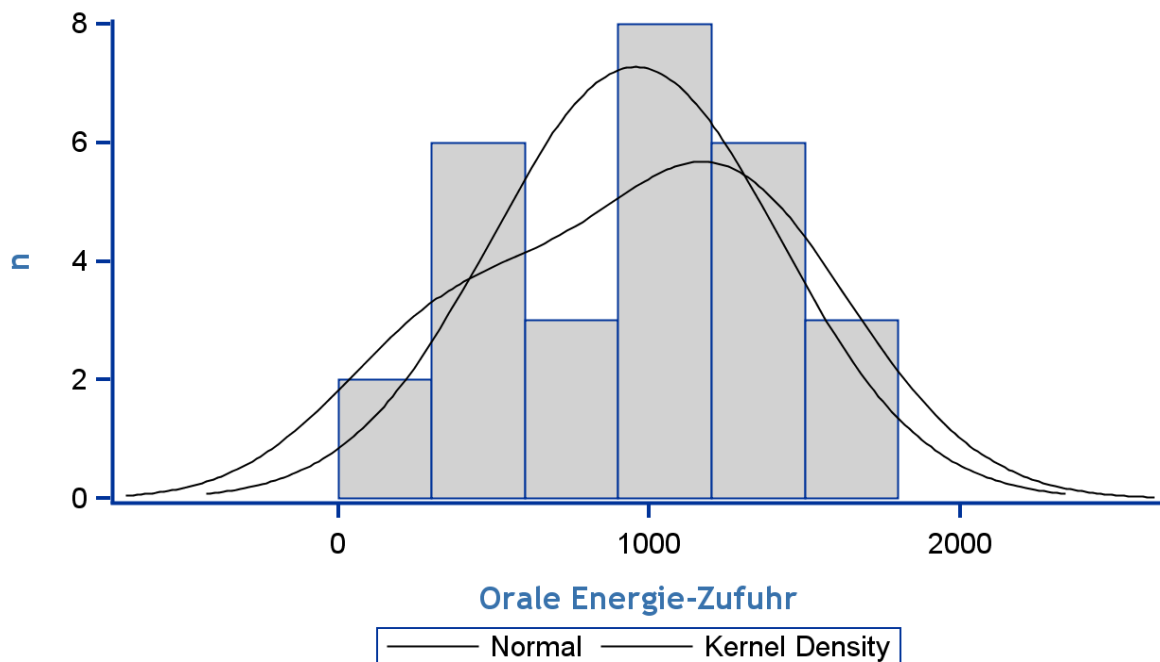


Abbildung 4.3: Orale Kalorienzufuhr (kcal/d) zu Beginn: Männer (n = 28)

4.1.5. Bio Impedanz Analyse-Parameter zu Beginn der PE

Die Tabellen 4.6 und 4.7 informieren über die Werte der erhobenen BIA-Parameter zu Beginn der parenteralen Ernährungstherapie. Es wurden jedoch im Klinikalltag bei nur insgesamt 31 Patienten der Studiengruppe eine BIA-Messung durchgeführt.

Sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern lagen die Mittelwerte und der Median des Phasenwinkels jeweils unterhalb des Normbereichs. Die jeweiligen Werte für die BCM lagen im unteren Normbereich, bzw. lag der Median unter den Frauen ebenfalls unterhalb des Normbereichs. Passend dazu war die ECM als Maß für bindegewebige Strukturen und interstitielles Wasser jeweils leicht erhöht.

Die Mittelwerte und Mediane des ECM/BCM-Index waren bei beiden Geschlechtern gegenüber dem Normbereich deutlich erhöht; beim Gesunden liegt der Wert normalerweise bei < 1 . Ebenso zeigte sich der prozentuale Zellanteil erniedrigt, bei Frauen und Männern wurden die Mittelwerte teils deutlich unterhalb des Normbereichs errechnet.

Tabellen 4.6 und 4.7: Basisparameter BIA-Mittelwerte zu Beginn der parenteralen Ernährung, jeweils für Frauen (n = 8) und Männer (n = 23)

Frauen

BIA-Parameter	Mittelwert	Standard- abweichung	Erstes Quartil	Median	Drittes Quartil	Normbereich*
Resistance R	589,6	83,4	531,0	589,5	659,5	522-796
Reaktanz Xc	47,5	19,6	36,5	39,0	61,0	47-75
ECM (kg)	25,8	4,4	22,8	26,8	28,8	19,1-25,7
BCM (kg)	19,4	5,9	14,7	17,4	23,5	18,8-26,7
ECM/BCM	1,5	0,5	1,0	1,7	1,9	0,8-1,23
Phasenwinkel (°)	4,6	1,9	3,3	3,7	5,7	4,7-6,8
Zellanteil (%)	42,5	10,7	34,3	50,3	37,6	44,7-55,6

Männer

BIA-Parameter	Mittelwert	Standard- abweichung	Erstes Quartil	Median	Drittes Quartil	Normbereich*
Resistance R	494,7	76,7	451,0	503,0	536,0	441-581
Reaktanz Xc	36,5	12,9	24,0	38,0	50,0	40-71
ECM (kg)	35,1	8,2	29,4	33,8	40,9	23,2-33,7
BCM (kg)	22,9	5,2	19,1	21,9	25,6	25,1-39,6
ECM/BCM	1,7	0,8	1,1	1,4	2,1	0,68-1,24
Phasenwinkel (°)	4,1	1,2	3,0	4,2	5,3	4,7-7,7
Zellanteil (%)	39,8	8,7	32,3	41,7	48,3	44,7-59,4

*Berechnete Werte für ein Normalkollektiv mit einem BMI von 19-25 kg/m² bei einem Alter von 18-69 Jahren sowie Messungen bei 50 kHz (Quelle: Berechnungsgrundlagen der Data Input GmbH, 64293 Darmstadt, www.data-input.de)

4.2. Dauer der parenteralen Ernährungstherapie

Abbildung 4.4 und Tabelle 4.8 geben Auskunft über die Dauer der Ernährungstherapie in Tagen. Die längste Verweildauer unter der parenteralen Ernährung betrug bisher 268 Tage (ein Patient), die kürzeste Dauer lag bisher bei nur drei Tagen. In der Population ist eine mittlere PE-Dauer von 77 Tagen zu erwarten. Die mediane Verweildauer beträgt 48 Tage (95%-Konfidenzintervall: 31 bis 71 Tage).

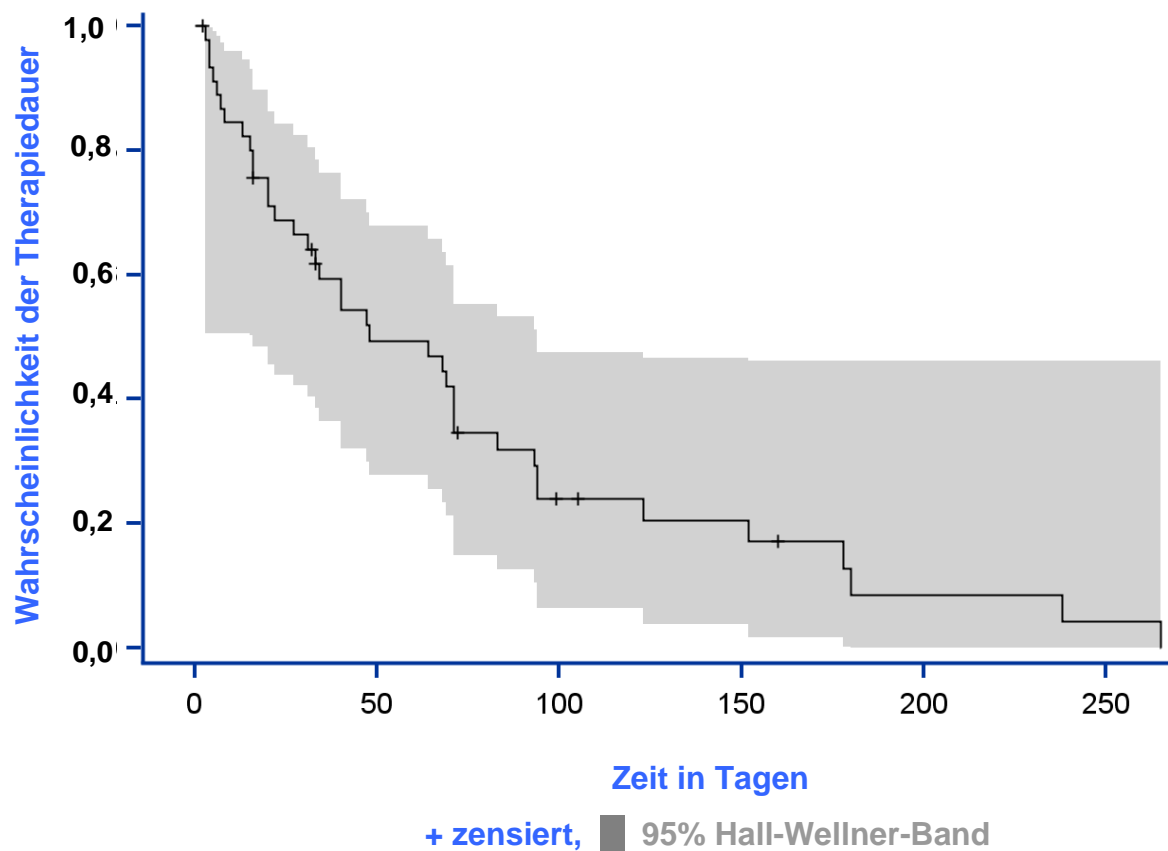


Abbildung 4.4: Verweildauer unter parenteraler Ernährung in Tagen

Tabelle 4.8: Quartil-Schätzwerte

Prozent	Punktschätzer (Tage)	95% Konfidenzintervall	
		Unteres Konfidenzintervall	Oberes Konfidenzintervall
75	94,0	71,0	180,0
50	48,0	31,0	71,0
25	20,0	7,0	33,0

4.3. Messparameter im Zeitverlauf

Zu den genannten Visitenzeitpunkten erfolgten jeweils die Ermittlung des Körpergewichts, des BMI, der oralen Kalorienaufnahme, des Karnofsky-Index sowie der BIA-Parameter. Allerdings liegen zu den Visitenzeitpunkten unterschiedliche bzw. teils nur wenige Fallzahlen vor, da im Klinikalltag nicht jeweils alle Patienten gemessen werden konnten. Außerdem nimmt die Patientenzahl im fortgeschrittenen Beobachtungszeitraum entweder durch Ausscheiden aus der Studie (Patient erreicht „Visite 6“ nicht mehr), oder durch noch nicht vorliegende Daten zum Stichtag aufgrund erst kürzlich erfolgtem Einschluss (Patient erreicht „Visite 6“ noch nicht) ab.

4.3.1. Körpergewicht im Zeitverlauf während der PE

Wie in Tabelle 4.9 und Abbildung 4.5 beschrieben, lag zu Beginn ein mittleres Gewicht von 65,8 kg (Männer und Frauen) vor. Im weiteren Verlauf bzw. zu den jeweiligen Beobachtungszeitpunkten (Visiten) während der parenteralen Ernährung bleiben die Mittelwerte im Vergleich zum Ausgangsgewicht weitgehend stabil. Die individuellen Messzeitpunkte und Verläufe sind in Abbildung 4.6 zu sehen.

Insgesamt zeigt sich keine signifikante Änderung des Gewichts über den Zeitverlauf: Tabelle 4.10 informiert über die Ergebnisse der Modellierung der Gewichtsverläufe anhand eines Random-Intercept-Modells. Hier zeigte sich mit knapp $-0,01$ kg pro Tag (95%-KI: $-0,04$ bis $+0,02$) eine allenfalls minimale, statistisch nicht signifikante Gewichtsabnahme ($p = 0,6437$).

Tabelle 4.9: *Entwicklung des Körpergewichts (kg) (Männer und Frauen) im Zeitverlauf unter der PE*

Visite	N	Mittelwert (kg)	Standard-abweichung	Min.	Erstes Quartil	Median	Drittes Quartil	Max.
1	39	65,83	10,82	47,00	57,75	64,95	73,25	95,00
2	11	72,95	6,36	66,00	67,00	72,45	76,80	83,00
3	20	66,16	12,71	51,00	57,00	59,95	77,30	94,00
4	18	65,64	12,58	45,70	59,00	62,50	74,50	93,00
5	11	65,18	12,04	54,90	58,05	61,60	72,30	82,60
6	6	72,68	15,54	49,00	62,20	73,95	85,00	92,00

Tabelle 4.10: *Ergebnisse der Modellierung des Gewichtsverlaufs anhand eines Random-Intercept-Modells (gezeigt sind die Regressionskoeffizienten für die fixen Effekte mit den zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen und dem p-Wert)*

Effekt	Regressionskoeffizient	95%-KI (Untergrenze)	95%-KI (Obergrenze)	p
Achsenabschnitt	65,35	62,0256	68,6758	<0,001
Zeit (d)	-0,01	0,03967	0,02482	0,6437

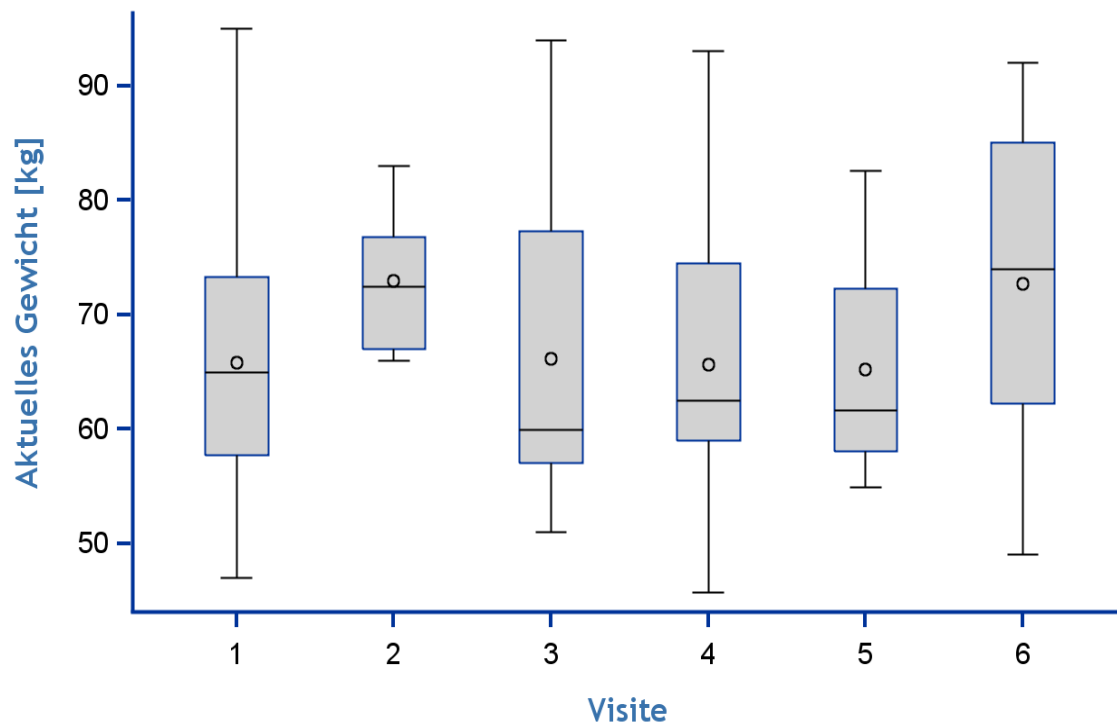


Abbildung 4.5: *Boxplots der Entwicklung des Körpergewichts im Zeitverlauf unter PE*

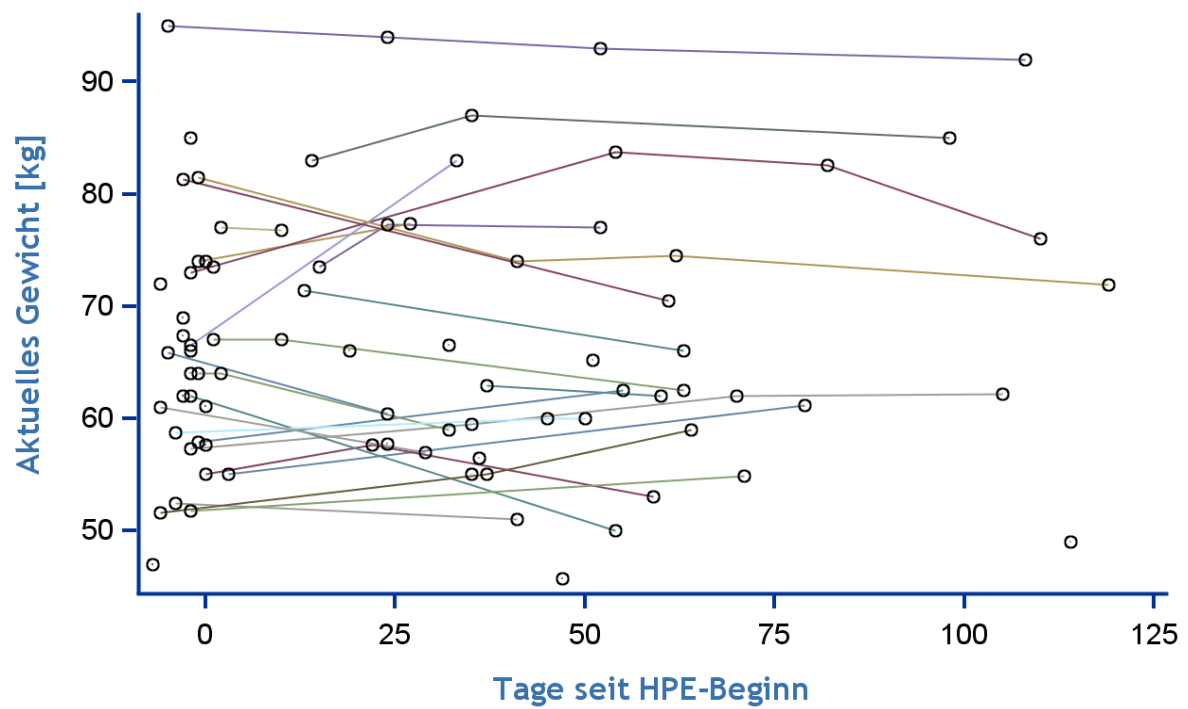


Abbildung 4.6: *Individuelle Verläufe des Körpergewichts im Zeitverlauf unter PE*

4.3.2. BMI im Zeitverlauf während der PE

Wie in Tabelle 4.11 ersichtlich, hielten sich die durchschnittlichen Werte für den BMI im Verlauf der Visiten in einem Bereich zwischen 21,47 und 24,08 kg/m². Wiederum liegen jedoch stark unterschiedliche Fallzahlen vor. Abbildungen 4.7 und 4.8 beschreiben das Verhalten der Werte über die Dauer der parenteralen Ernährung und die individuellen Messpunkte im Zeitverlauf. In Tabelle 4.12 zeigt sich anhand des Random-Intercept-Modells eine BMI-Änderung um 0,00 kg pro Tag (95%-KI: -0,01 bis +0,01); zusammenfassend erfolgt über die Dauer der parenteralen Ernährungstherapie keine signifikante Änderung des BMI-Wertes ($p = 0,531$).

Tabelle 4.11: Entwicklung des BMI (kg/m²) (Männer und Frauen) im Zeitverlauf unter der PE

Visite	N	Mittelwert (kg/m ²)	Standard- abweichung	Min.	Erstes Quartil	Median	Drittes Quartil	Max.
1	39	22,11	3,22	15,50	20,25	21,55	23,59	28,90
2	11	24,08	2,56	20,50	22,31	24,15	25,50	27,89
3	20	21,47	3,43	17,30	18,90	20,25	24,70	27,80
4	18	22,14	3,03	17,30	19,80	21,33	24,70	27,50
5	11	22,08	2,90	19,90	20,05	21,10	24,10	26,20
6	6	22,90	3,75	16,80	20,20	24,05	25,10	27,20

Tabelle 4.12: Ergebnisse der Modellierung des BMI-Verlaufs anhand eines Random-Intercept-Modells (gezeigt sind die Regressionskoeffizienten für die fixen Effekte mit den zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen und dem p-Wert)

Effekt	Regressionskoeffizient	95%-KI (Untergrenze)	95%-KI (Obergrenze)	p
Achsenabschnitt	21,8468	20,90	22,80	<0,001
Zeit (d)	-0,00	-0,01	0,01	0,5314

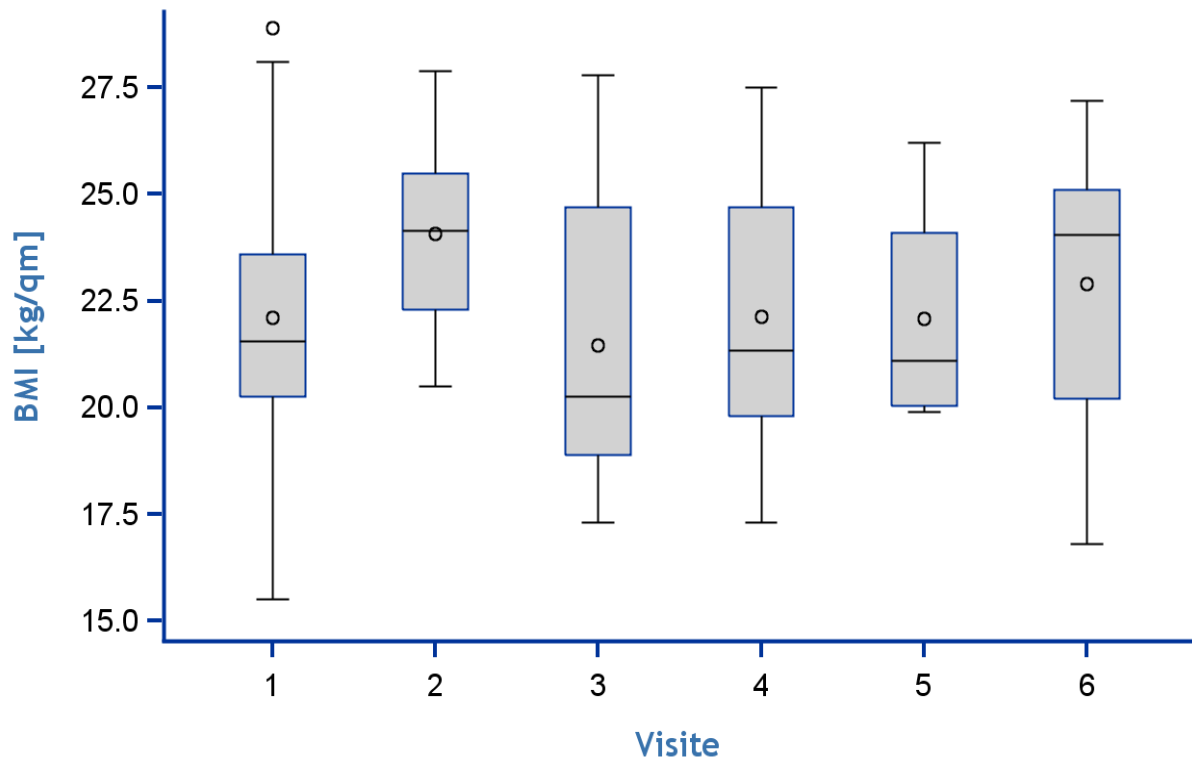


Abbildung 4.7: Boxplots der Entwicklung des BMI-Wertes im Zeitverlauf unter PE

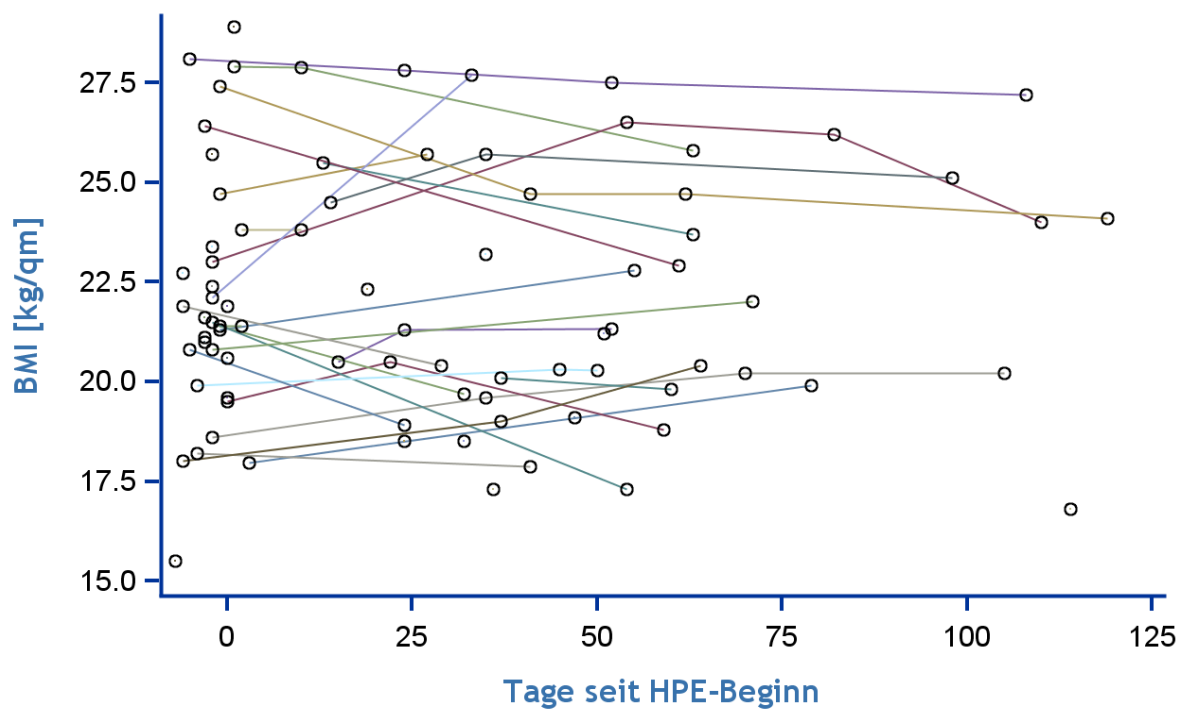


Abbildung 4.8: Individuelle Verläufe des BMI im Zeitverlauf unter PE

4.3.3. Entwicklung der oralen Kalorienaufnahme während der PE

In Tabelle 4.13 sind von Visite 1 bis zu Visite 5 ansteigende Mittel- und Medianwerte für die orale Kalorienaufnahme zu sehen. Wiederum liegen jedoch teils deutlich unterschiedliche Fallzahlen zu den jeweiligen Visitenzeitpunkten vor. Die Abbildungen 4.9 und 4.10 beschreiben das Verhalten der Werte für die orale Kalorienaufnahme im Zeitverlauf und die individuellen Messwerte unter der parenteralen Ernährungstherapie. Die Tabelle 4.14 beschreibt anhand des Random-Intercept-Modells eine Änderung der Kalorienaufnahme um +3,30 pro Tag (95%-KI: -0,24 bis +6,84), insgesamt liegt über den Zeitraum also der Trend einer Zunahme der oralen Kalorienzufuhr vor, welcher statistisch jedoch nicht signifikant ist ($p = 0,0670$).

Tabelle 4.13: *Entwicklung der oralen Kalorienaufnahme (kcal/d) (Männer und Frauen) im Zeitverlauf unter der PE*

Visite	N	Mittelwert (kcal/d)	Standard- abweichung	Min.	Erstes Quartil	Median	Drittes Quartil	Max.
1	39	922,78	507,61	180,00	405,00	1025,00	1235,00	2260,00
2	11	1110,00	320,10	670,00	875,00	1195,00	1345,00	1380,00
3	20	1098,42	539,66	360,00	570,00	1070,00	1530,00	2100,00
4	18	1291,43	802,39	440,00	620,00	1255,00	1800,00	2830,00
5	11	1757,50	615,16	1220,00	1230,00	1717,00	2285,00	2390,00
6	6	1025,00	725,00	170,00	440,00	960,00	1740,00	1880,00

Tabelle 4.14: *Ergebnisse der Modellierung des Verlaufs der oralen Kalorienzufuhr anhand eines Random-Intercept-Modells (gezeigt sind die Regressionskoeffizienten für die fixen Effekte mit den zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen und dem p-Wert)*

Effekt	Regressionskoeffizient	95%-KI (Untergrenze)	95%-KI (Obergrenze)	p
Achsenabschnitt	971,89	795,10	1148,67	<0,001
Zeit (d)	3,30	-0,24	6,84	0,0670

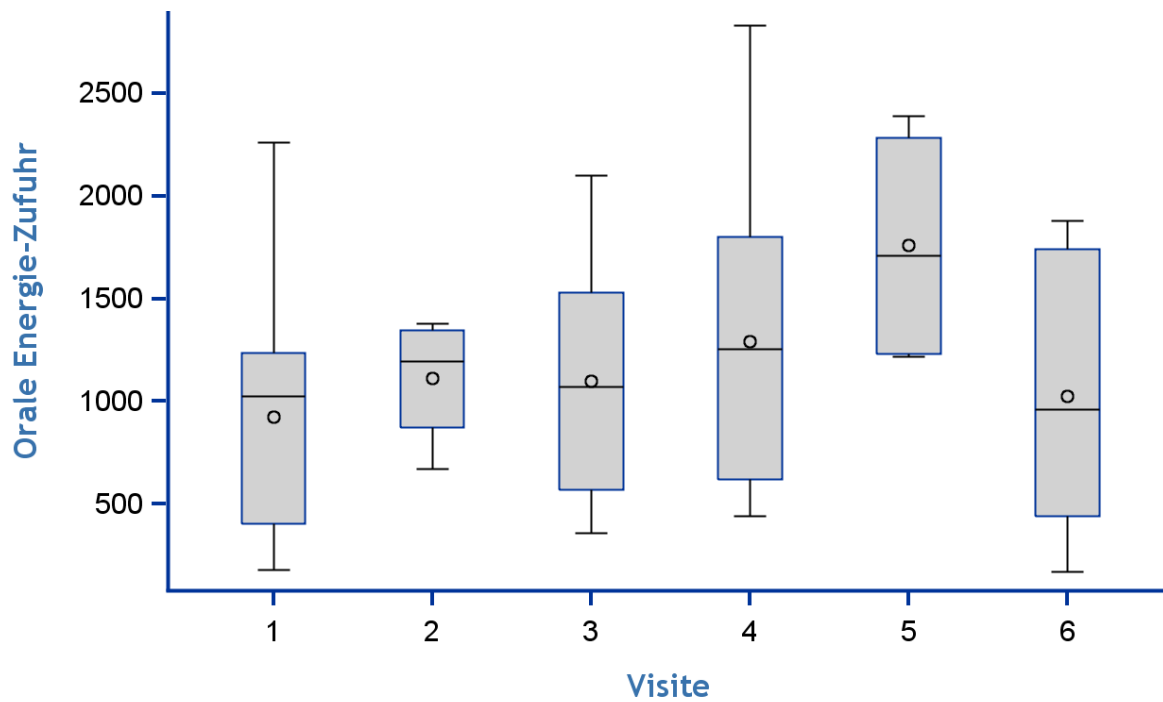


Abbildung 4.9: Boxplots des Verlaufs der oralen Energiezufuhr unter der PE

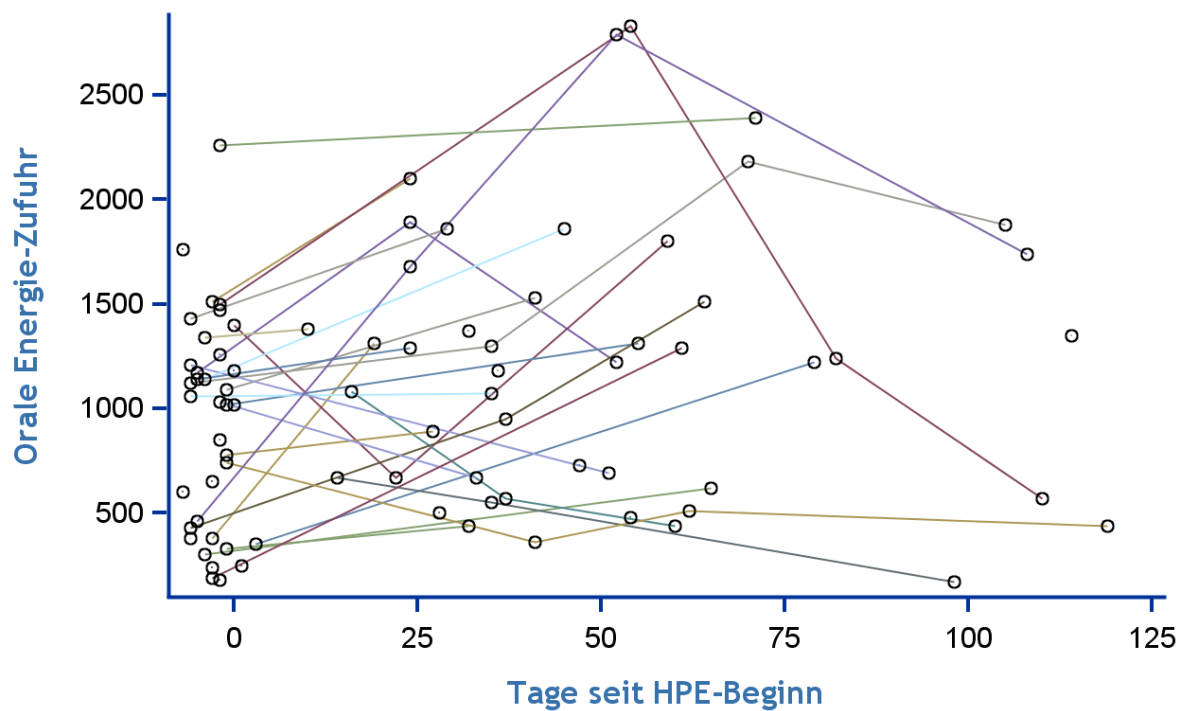


Abbildung 4.10: Entwicklung der individuellen Verläufe der oralen Kalorienzufuhr unter PE

4.3.4. Karnofsky-Index im Zeitverlauf während der PE

Tabelle 4.15 und Abbildung 4.11 informieren über die Entwicklung des Karnofsky-Index im Zeitverlauf. Aus den bereits genannten Gründen lagen jedoch zu den jeweiligen Visitenzeitpunkten sehr unterschiedliche Fallzahlen vor. Da der Karnofsky-Index nur in 10%-Schritten angegeben wird, lagen somit die Mittel- und Medianwerte über die Dauer der fortlaufenden Visiten in einem Bereich zwischen 60 und 80%. Wie auch in Tabelle 4.16 anhand des Random-Intercept-Modells beschrieben, zeigte sich keine signifikante Änderung des Karnofsky-Index im Zeitverlauf ($p = 0,7607$)

Tabelle 4.15: Karnofsky-Leistungsindex (Männer und Frauen) im Zeitverlauf unter der PE

Visite	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Min.	Erstes Quartil	Median	Drittes Quartil	Max.
1	39	66,84	13,78	40,00	60,00	70,00	80,00	90,00
2	11	63,33	12,11	50,00	50,00	65,00	70,00	80,00
3	20	69,47	14,33	50,00	60,00	70,00	80,00	90,00
4	18	66,25	13,60	50,00	55,00	65,00	75,00	90,00
5	11	75,00	12,91	60,00	65,00	75,00	85,00	90,00
6	6	75,00	8,37	70,00	70,00	70,00	80,00	90,00

Tabelle 4.16: Ergebnisse der Modellierung der Entwicklung des Karnofsky-Index anhand eines Random-Intercept-Modells (gezeigt sind die Regressionskoeffizienten für die fixen Effekte mit den zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen und dem p-Wert)

Effekt	Regressionskoeffizient	95%-KI (Untergrenze)	95%-KI (Obergrenze)	p
Achsenabschnitt	66,75	62,81	70,69	<0,001
Zeit (d)	-0,01	-0,06	0,04	0,7607

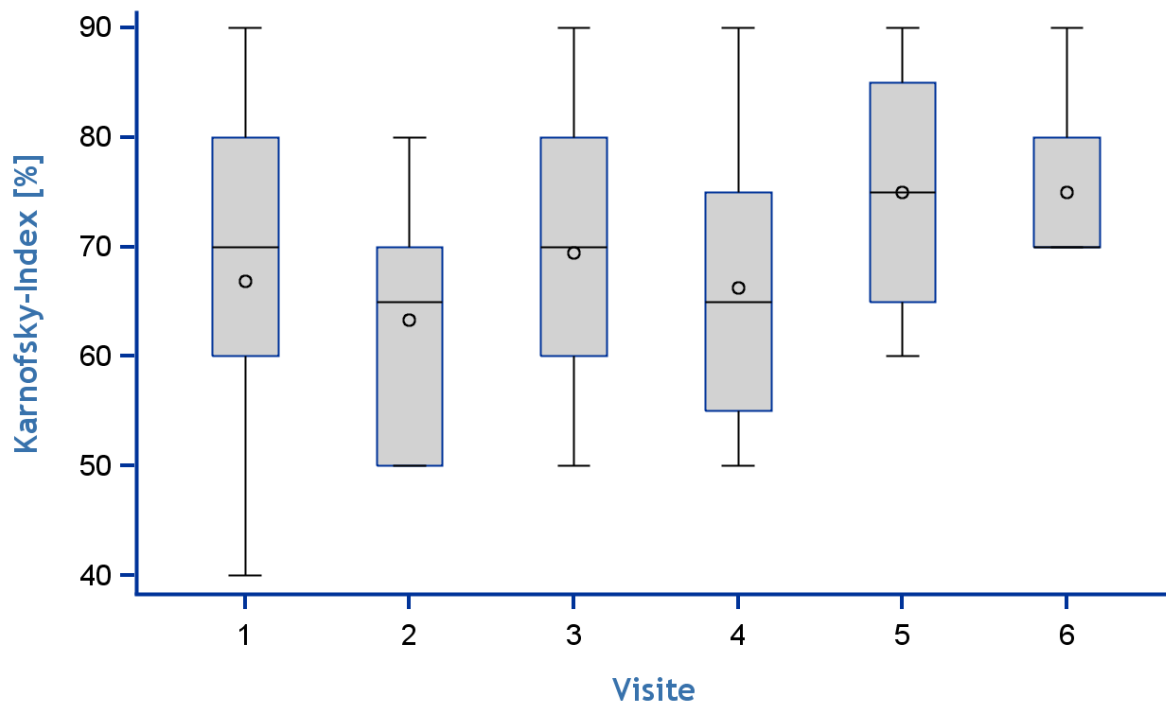


Abbildung 4.11: Boxplots des Karnofsky-Index im Zeitverlauf unter PE

4.3.5. BIA-Parameter im Zeitverlauf: Resistanz und Reaktanz

Die folgenden Tabellen 4.17 bis 4.20 informieren über die erhobenen Messwerte für die Resistanz und Reaktanz im Zeitverlauf sowie die Ergebnisse der Modellierung der Verläufe anhand eines Random-Intercept-Modells.

Die Mittelwerte (Frauen und Männer) für die Resistanz und Reaktanz hielten sich im Zeitverlauf in einem relativ engen Rahmen konstant bzw. schwankten die Werte im Mittel zwischen 517,6 und 544,2 für die Resistanz, sowie zwischen 38,9 und 42,2 für die Reaktanz.

Für die Resistanz zeigt sich lediglich eine Änderung von +0,21 pro Tag (95%-KI: -0,39 bis +0,82) und für die Reaktanz eine minimale Änderung von -0,02 (95%-KI: -0,11 bis +0,08).

Eine statistisch signifikante Änderung der Werte über den Zeitverlauf ist nicht ersichtlich (Resistenz $p = 0,4836$; Reaktanz: $p = 0,7497$).

Tabelle 4.17: BIA-Parameter: Werte für die Resistanz (Männer und Frauen) im Zeitverlauf unter der PE

Visite	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Min.	Erstes Quartil	Median	Drittes Quartile	Max.
1	39	519,16	87,86	313,00	474,00	508,00	540,00	691,00
2	11	530,67	100,55	466,00	466,00	481,50	569,00	720,00
3	20	517,61	99,12	346,00	456,00	510,00	583,00	720,00
4	18	524,87	106,41	407,00	443,00	527,00	569,00	828,00
5	11	518,00	98,99	448,00	448,00	518,00	588,00	588,00
6	6	544,20	86,94	442,00	498,00	544,00	561,00	676,00

Tabelle 4.18: Ergebnisse der Modellierung des Resistanzverlaufs anhand eines Random-Intercept-Modells (gezeigt sind die Regressionskoeffizienten für die fixen Effekte mit den zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen und dem p-Wert)

Effekt	Regressionskoeffizient	95%-KI (Untergrenze)	95%-KI (Obergrenze)	p
Achsenabschnitt	516,57	487,67	545,48	<0,001
Zeit (d)	0,21	-0,39	0,82	0,4836

Tabelle 4.19: BIA-Parameter: Werte für die Reaktanz (Männer und Frauen) im Zeitverlauf

Visite	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Min.	Erstes Quartil	Median	Drittes Quartil	Max.
1	39	39,35	15,36	12,00	28,00	38,00	50,00	80,00
2	11	42,17	16,04	27,00	30,00	37,50	51,00	70,00
3	20	44,61	17,54	24,00	31,00	42,00	52,00	91,00
4	18	38,87	13,94	18,00	29,00	39,00	46,00	68,00
5	11	40,50	2,12	39,00	39,00	40,50	42,00	42,00
6	6	42,00	7,91	35,00	37,00	38,00	46,00	54,00

Tabelle 4.20: Ergebnisse der Modellierung des Reaktanzverlaufs anhand eines Random-Intercept-Modells (gezeigt sind die Regressionskoeffizienten für die fixen Effekte mit den zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen und dem p-Wert)

Effekt	Regressionskoeffizient	95%-KI (Untergrenze)	95%-KI (Obergrenze)	p
Achsenabschnitt	40,52	35,82	45,23	<0,001
Zeit (d)	-0,02	-0,11	0,08	0,7497

4.3.6. BIA-Parameter im Zeitverlauf: ECM, BCM, prozentualer Zellanteil und ECM/BCM

Die Tabellen 4.21 bis 4.28 stellen die Werte für ECM, BCM, den prozentualen Zellanteil sowie für den ECM/BCM-Index über den Beobachtungszeitraum dar. Auch wenn die Mittel- und Medianwerte gegenüber dem Anfangswert zu Visite 1 im weiteren Verlauf mehrheitlich leicht verbessert erscheinen, ist statistisch für die jeweiligen Daten keine signifikante Änderung oder Tendenz ersichtlich (ECM: $p = 0,6805$; BCM: $p = 0,9765$; prozentualer Zellanteil: $p = 0,9237$; ECM/BCM: $p = 0,6910$); dies wird auch am Beispiel des ECM/BCM-Index durch die Abbildungen 4.12 und 4.13 verdeutlicht.

Tabelle 4.21: BIA-Parameter: ECM (kg) (Männer und Frauen) im Zeitverlauf unter der PE

Visite	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Min.	Erstes Quartil	Median	Drittes Quartil	Max.
1	39	32,69	8,37	18,70	26,80	30,50	36,60	57,00
2	11	31,25	4,08	26,30	27,80	30,70	35,60	36,40
3	20	30,91	7,01	14,20	28,00	31,65	34,60	42,60
4	18	32,35	7,78	20,40	26,10	31,90	40,10	46,60
5	11	28,05	3,46	25,60	25,60	28,05	30,50	30,50
6	6	31,80	5,32	23,80	29,40	31,85	34,50	39,40

Tabelle 4.22: Ergebnisse der Modellierung des ECM-Verlaufs anhand des Random-Intercept-Modells

Effekt	Regressionskoeffizient	95%-KI (Untergrenze)	95%-KI (Obergrenze)	p
Achsenabschnitt	32,10	29,73	34,48	< 0,001
Zeit (d)	0,01	-0,03	0,04	0,6805

Tabelle 4.23: BIA-Parameter: BCM (kg) (Männer und Frauen) im Zeitverlauf

Visite	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Min.	Erstes Quartil	Median	Drittes Quartil	Max.
1	39	21,99	5,52	13,20	18,60	21,40	25,10	34,40
2	11	24,03	5,29	16,10	20,50	24,70	27,00	31,20
3	20	25,71	8,80	17,60	19,50	23,30	26,30	50,40
4	18	22,01	6,30	13,00	17,20	19,60	26,30	36,00
5	11	22,50	9,05	16,10	16,10	22,50	28,90	28,90
6	6	25,62	5,78	18,70	20,40	25,30	31,20	32,80

Tabelle 4.24: Ergebnisse der Modellierung des BCM-Verlaufs anhand des Random-Intercept-Modells

Effekt	Regressionskoeffizient	95%-KI (Untergrenze)	95%-KI (Obergrenze)	p
Achsenabschnitt	22,72	20,69	24,75	< 0,001
Zeit (d)	-0,00	-0,04	0,04	0,9765

Tabelle 4.25: BIA-Parameter: prozentualer Zellanteil (%) (Männer und Frauen) im Zeitverlauf unter der PE

Visite	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Min.	Erstes Quartil	Median	Drittes Quartil	Max.
1	39	40,54	9,18	18,80	33,89	39,96	48,28	62,07
2	11	43,23	6,41	33,89	36,54	45,93	47,37	49,71
3	20	44,94	10,64	31,40	37,41	44,11	47,32	78,02
4	18	40,53	7,63	26,84	37,26	41,47	44,86	52,63
5	11	43,63	7,10	38,61	38,61	43,63	48,65	48,65
6	6	44,41	4,11	40,21	40,48	44,42	45,43	51,49

Tabelle 4.26: Ergebnisse der Modellierung des Verlaufs des prozentualen Zellanteils anhand des Random-Intercept-Modells

Effekt	Regressionskoeffizient	95%-KI (Untergrenze)	95%-KI (Obergrenze)	p
Achsenabschnitt	41,54	38,81	44,28	< 0,001
Zeit (d)	-0,00	-0,06	0,05	0,9237

Tabelle 4.27: BIA-Parameter: ECM/BCM-Index (Männer und Frauen) im Zeitverlauf unter der PE

Visite	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Min.	Erstes Quartil	Median	Drittes Quartil	Max.
1	39	1,61	0,70	0,61	1,07	1,50	1,95	4,32
2	11	1,36	0,38	1,01	1,11	1,18	1,74	1,95
3	20	1,32	0,46	0,28	1,11	1,27	1,67	2,18
4	18	1,56	0,56	0,90	1,23	1,41	1,68	2,73
5	11	1,32	0,38	1,06	1,06	1,32	1,59	1,59
6	6	1,27	0,20	0,94	1,20	1,25	1,47	1,49

Tabelle 4.28: Ergebnisse der Modellierung des ECM/BCM-Index-Verlaufs anhand des Random-Intercept-Modells

Effekt	Regressionskoeffizient	95%-KI (Untergrenze)	95%-KI (Obergrenze)	p
Achsenabschnitt	1,54	1,35	1,73	< 0,001
Zeit (d)	0,00	-0,00	0,00	0,6910

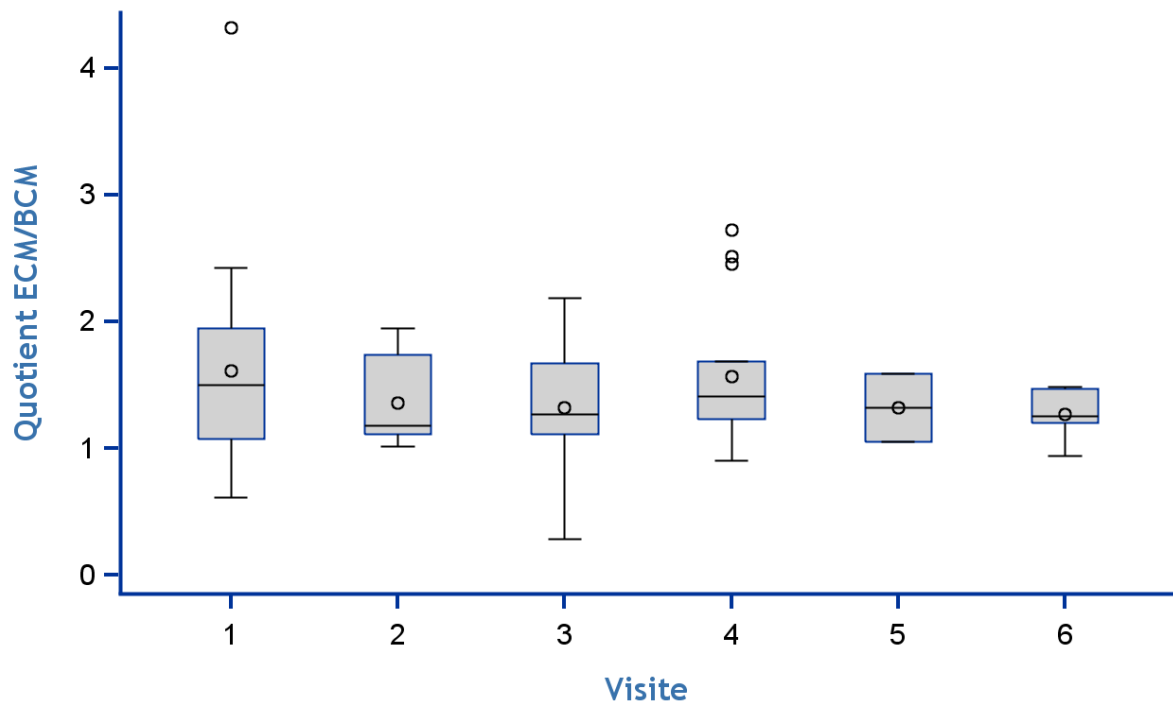


Abbildung 4.12: Boxplots des ECM/BCM-Index im Zeitverlauf unter PE

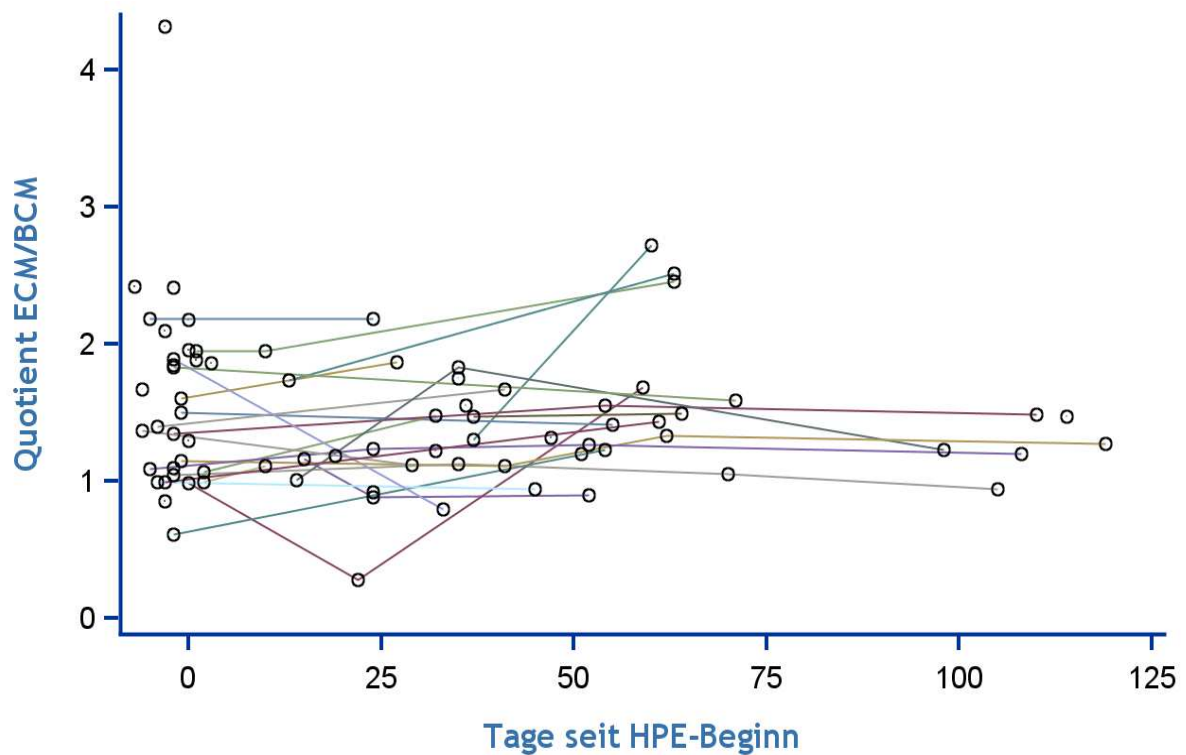


Abbildung 4.13: Entwicklung der individuellen Verläufe des ECM/BCM unter PE

4.3.7. Phasenwinkel

Die Entwicklung der Werte für den Phasenwinkel sowie die Ergebnisse der Modellierung der Phasenwinkelverläufe anhand des Random-Intercept-Modells sind in den Tabellen 4.29 und 4.30 ersichtlich. Bis auf ein Absinken zum Zeitpunkt der Visite 4 scheinen die Mittelwerte gegenüber dem Ausgangswert zwar durchwegs erhöht, jedoch konnte statistisch keine Tendenz beobachtet werden. Es zeigt sich mit einer Änderung des Phasenwinkels um $-0,00^\circ$ pro Tag (95%-KI: $-0,01$ bis $+0,01$) keine wesentlich sichtbare Änderung ($p = 0,9422$). Die Abbildungen 4.14 und 4.15 verdeutlichen ebenfalls den stabilen Verlauf der beiden Parameter.

Tabelle 4.29: BIA-Parameter: Phasenwinkel ($^\circ$) (Männer und Frauen) im Zeitverlauf unter der PE

Visite	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Min.	Erstes Quartil	Median	Drittes Quartil	Max.
1	39	4,25	1,38	1,90	3,20	4,00	5,30	8,50
2	11	4,52	0,95	3,20	3,50	4,85	5,10	5,60
3	20	5,09	2,63	3,00	3,60	4,60	5,10	14,70
4	18	4,17	1,04	2,50	3,60	4,20	4,70	6,10
5	11	4,60	1,13	3,80	3,80	4,60	5,40	5,40
6	6	4,67	0,70	4,00	4,00	4,65	4,80	5,90

Tabelle 4.30: Ergebnisse der Modellierung des Phasenwinkel-Verlaufs anhand des Random-Intercept-Modells

Effekt	Regressionskoeffizient	95%-KI (Untergrenze)	95%-KI (Obergrenze)	p
Achsenabschnitt	4,45	3,94	4,96	$< 0,001$
Zeit (d)	-0,00	-0,01	0,01	0,9422

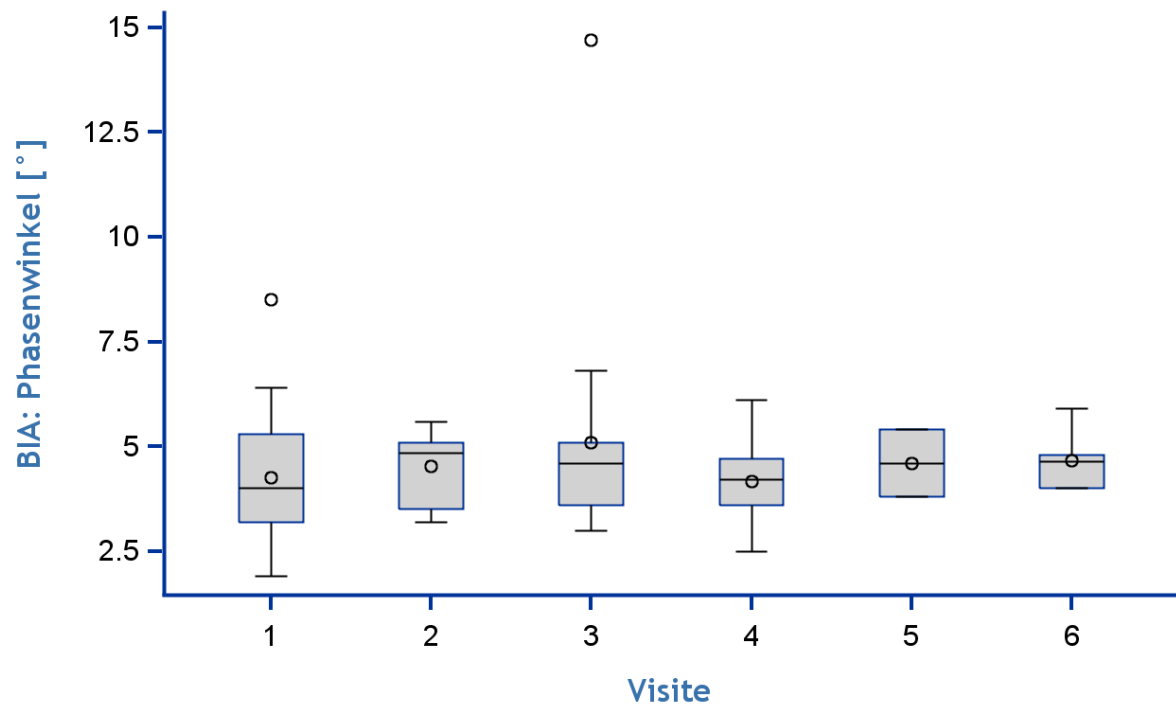


Abbildung 4.14: Boxplots des Phasenwinkels im Zeitverlauf unter PE

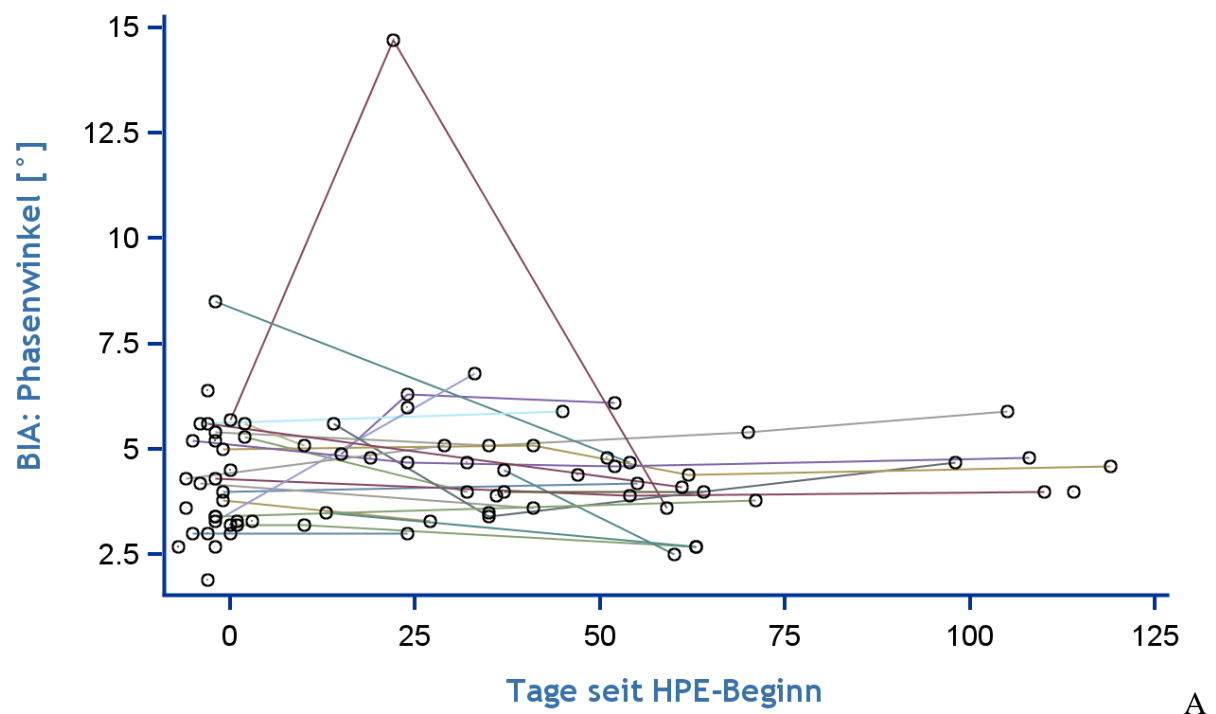


Abbildung 4.15: Entwicklung der individuellen Verläufe des Phasenwinkels unter PE

4.4. Auftreten von Nebenwirkungen

Zu den festgelegten Beobachtungszeitpunkten (Visiten) wurden soweit möglich Nebenwirkungen und Beschwerden der Patienten erfragt, es konnten jedoch nicht immer alle Patienten zeitgerecht interviewt werden, zusätzlich liegen jeweils bei einem Teil der Patienten keine Angaben vor.

Der Schweregrad der Nebenwirkungen wurde soweit wie möglich nach den „Common Toxicity Criteria (CTC)“ dokumentiert (siehe auch „Material und Methoden“ Kapitel 3.3.3.), zusammenfassend sind in der folgenden Tabelle 4.31 nur das quantitative Auftreten von Beschwerden im gesamten Beobachtungszeitraum dargestellt.

Insgesamt wurden hauptsächlich gastrointestinale Beschwerden wie Völlegefühl (63%), Diarrhoe (52%), Blähungen (50%) und Erbrechen (41%) erfasst, über Ödeme unter der Infusionstherapie klagten immerhin 22% der Patienten.

Nebenwirkungen der Klassifikation Grad 3 traten am häufigsten in der Kategorie „Erbrechen“ auf, hier beklagten maximal vier von 39 Patienten zu Beginn des Beobachtungszeitraums (Visite 1) „starkes Erbrechen“. Eine lebensbedrohliche Symptomatik wurde einmalig im Sinne einer Obstipation Grad 4, einem kompletten Ileus entsprechend, an Visite 1 bei einem Patienten festgestellt.

Tabelle 4.31: Auftreten von Nebenwirkungen

Symptom	Anzahl betroffene Patienten (Prozent)		Keine Angabe (Prozent)
	ja	nein	
Aszites	6 (13,0 %)	39 (84,8%)	1 (2,2%)
Ödeme	10 (21,7%)	35 (76,1%)	1 (2,2%)
Diarrhoe	24 (52,2%)	21 (45,7%)	1 (2,2%)
Erbrechen	19 (41,3%)	26 (56,5%)	1 (2,2%)
Völlegefühl	29 (63,0%)	16 (34,8%)	1 (2,2%)
Mukositis	5 (10,9%)	40 (87,0%)	1 (2,2%)
Blähungen	23 (50,0%)	22 (47,8%)	1 (2,2%)
Erhöhte Temperatur	13 (28,3%)	32 (69,6%)	1 (2,2%)
Infektion	0	45 (97,8%)	1 (2,2%)

In der Anfangsperiode des Beobachtungszeitraums bzw. bei Visite 1 ist bei drei der Patienten stark ausgeprägter **Aszites** (Grad 3) dokumentiert. Im weiteren Verlauf bzw. bei den restlichen Patienten mit Aszites war nur leichter (Grad 1) und mäßiger Aszites (Grad 2) verzeichnet.

Stark ausgeprägte **Ödeme** (Grad 3: ganztags, Therapie nötig) wurden nur bei einem Patienten in der Anfangsperiode (Visite 1) dokumentiert, bei den mäßig bis deutlichen Ödemen (Grad 2: ganztags, keine Therapie nötig) waren zu Beginn und im weiteren Verlauf (Visite 3 und 4) ebenfalls nur ein Patient erfasst, mehrheitlich traten Ödeme nur leichten Grades (Grad 1: nur abends) auf.

Stark ausgeprägte **Diarrhoen** (Grad 3: 7-9 Stühle/d oder Inkontinenz) wurden nahezu über den gesamten Beobachtungszeitraum (Visite 1-6) bei jeweils ein bis zwei Patienten dokumentiert.

Bei den anderen Betroffenen waren hauptsächlich leichtgradige (Grad 1: 2-3 Stühle/d) und auch mäßige Diarrhoen (Grad 2: 4-6 Stühle/d) beschrieben.

Über **Erbrechen** klagten die Patienten mehrheitlich in der Anfangsphase der parenteralen Ernährung (Visite 1: starkes Erbrechen Grad 3: 6-10x/d : vier Patienten, mäßiges Erbrechen, Grad 2: 2-5x/d : zwei Patienten, leichtes Erbrechen, Grad 1: 1x/d: vier Patienten). Im weiteren Verlauf wurde hauptsächlich nur leichtes Erbrechen dokumentiert (jeweils ein bis drei Patienten), starkes Erbrechen war nur noch bei jeweils einem Patienten in der Mitte des Beobachtungszeitraumes (Visite 3 und 4) verzeichnet.

Bei der Mehrheit der Patienten wurde **Völlegefühl** verzeichnet, welches in unterschiedlicher Ausprägung über einen Großteil des Beobachtungszeitraums auftrat, allerdings wurden gegen Ende der Studienteilnahme nur noch zwei Patienten an Visite 5 mit mäßig und starkem Völlegefühl dokumentiert, an Visite 6 gab keiner der noch befragten Patienten Völlegefühl an.

Nur an Visite 1 wurde eine geringgradige **Mukositis** (Grad 1: geringes Erythem, Beläge o. Schmerzen) bei vier Patienten beobachtet, eine mäßige Mukositis (Grad 2: schmerzhafte fleckige Mukositis) lag bei einem Patient vor. Im weiteren Verlauf (Visiten 2-6) ist kein Auftreten einer Mukositis mehr dokumentiert.

Über den gesamten Beobachtungszeitraum konnten **Blähungen** in allen Schweregraden festgestellt werden, hauptsächlich lagen die Beschwerden in geringer und mäßiger Intensität vor, starke Blähungen wurden nur zweimalig bei jeweils einem Patienten (Visite 1 und 5) dokumentiert.

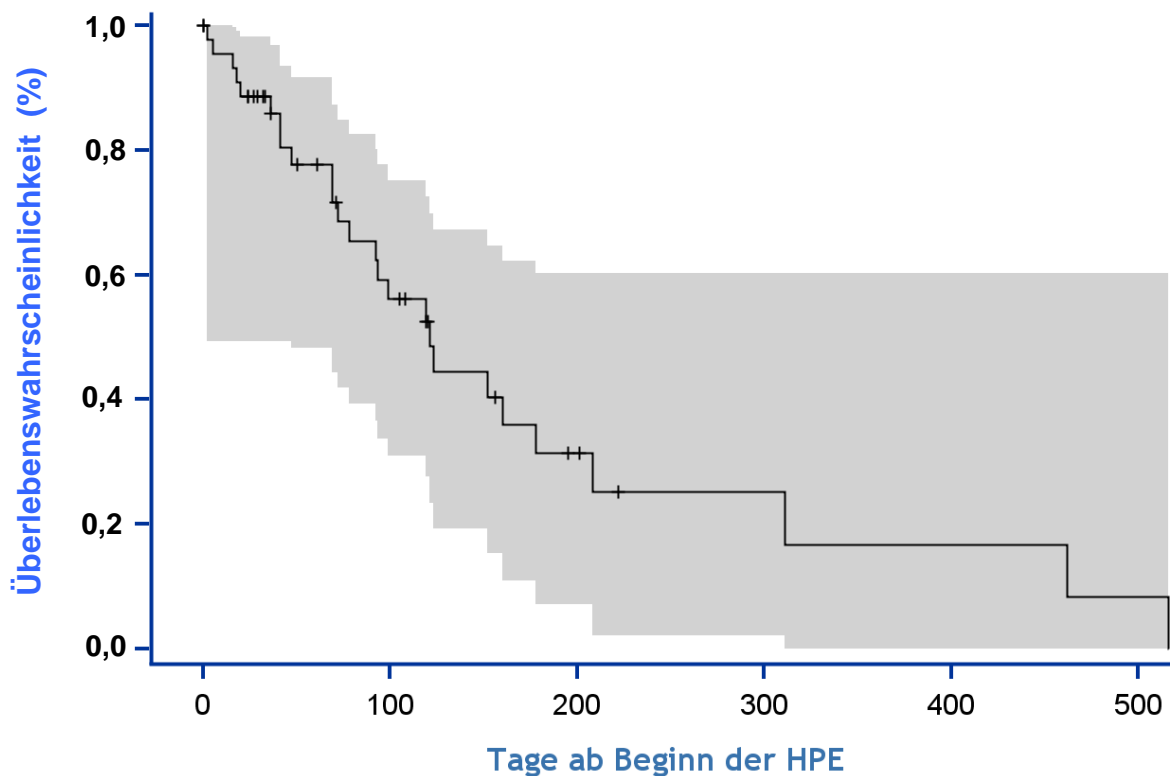
Stark ausgeprägte, **erhöhte Temperatur** (Grad 3: axillär > 40°C über <24h) wurde nur einmal bei einem Patienten zum Zeitpunkt der Visite 3 dokumentiert. Mäßige (Grad 2: axillär 38,1 - 40°C) oder lebensbedrohliche Temperaturerhöhungen (Grad 4: axillär > 40°C über > 24h) wurden nicht festgestellt. Mehrheitlich äußerten die Patienten somit geringe Temperaturerhöhungen (Grad 1: axillär bis 38,0°C) an Visitenzeitpunkten 1 bis 4.

Eine **Infektion** wurde im gesamten Beobachtungszeitraum nicht erfasst.

4.5. Überleben während der PE

Abbildung 4.16 und Tabelle 4.32 geben anhand der Kaplan-Meier-Methode Aufschluss über die Überlebenszeit unter der parenteralen Ernährungstherapie in Tagen.

Das kürzeste Überleben unter der PE betrug zwei Tage, zum Zeitpunkt der Auswertung der Studie lag das längste Überleben bei 516 Tagen. Im Mittel werden 180 Tage Überlebenszeit erwartet. Die mediane Überlebenszeit liegt bei 121 Tagen, bzw. wird erwartet, dass in der untersuchten Population nach 121 Tagen noch 50% der Patienten leben (95% Konfidenzintervall 78 bis 178 Tage).



+ zensiert, ■ 95% Hall-Wellner Band

Abbildung 4.16: Überleben ab Beginn der parenteralen Ernährungstherapie

Tabelle 4.32: Quartil-Schätzwerte

Prozent	Punktschätzer (Tage)	95%-Konfidenz-Intervall	
		<i>Unteres Konfidenzintervall</i>	<i>Oberes Konfidenzintervall</i>
75	311,0	152,0	516,0
50	121,0	78,0	178,0
25	69,0	20,0	93,0

4.6. Beendigung der Studienteilnahme

Insgesamt ist die Studienteilnahme bei 44 Patienten beendet, zwei Patienten befinden sich zum Zeitpunkt der Auswertung der Studie noch unter parenteraler Ernährung.

Von den 44 Patienten schieden 26 Patienten (59,1%) durch Versterben aus. Bei 13 Patienten (29,6%) wurde die parenterale Ernährung bzw. die Studienteilnahme aufgrund eines stabilisierten Ernährungszustandes und /oder ausreichender oraler Kalorienaufnahme beendet.

Weitere fünf Patienten (11,4%) verließen die Studie aus anderen Gründen: Ein Patient aufgrund von Umzug (2,3%), ein anderer Patient aufgrund organisatorisch anderweitiger Versorgung (2,3%), zwei Patienten (4,5%) wünschten den Abbruch der Ernährungstherapie (z. B. wegen häufigem Wasserlassens) und bei einem weiteren Patienten (2,3%) musste der Portkatheter aufgrund von Infektion entfernt werden.

4.7. Korrelation von Gewichtsverlust, BMI und BIA-Parametern

Tabelle 4.33 und Abbildung 4.17 beschreiben den Zusammenhang zwischen dem initialen Gewichtsverlust, BMI-Wert und den BIA-Parametern. So besteht zum Beispiel ein weitgehend enger Zusammenhang zwischen dem Phasenwinkel (P) und der Reaktanz (Xc) und Resistanz (R) sowie den anderen errechneten Größen der BIA (zum Beispiel Xc zu P: 0,90), da der Phasenwinkel durch diese Messgrößen bestimmt ist und in die Berechnung der weiteren Parameter eingeht.

Bezüglich des Zusammenhangs zwischen Gewichtsverlust und den BIA-Parametern wird eine gewisse Beziehung beschrieben. Eine signifikante positive Korrelation besteht zwischen Gewichtsverlust und Reaktanz mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,301 ($p = 0,047$), eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Gewichtsverlust und der ECM mit einem Koeffizienten von - 0,33 ($p = 0,027$).

Für die Beziehung zwischen Gewichtsverlust und Phasenwinkel sowie zwischen Gewichtsverlust und ECM/BCM mit jeweils einem Koeffizienten von 0,292 ($p = 0,055$ und 0,054) liegt statistisch jedoch keine signifikante Korrelation mehr vor.

Die Messwerte zwischen BMI und BIA-Parametern zeigen keine sichtbare Assoziation, der Korrelationskoeffizient beträgt maximal 0,147 ($p = 0,341$), d.h. dass eine Änderung des BMI-Wertes keine entsprechende Veränderung der BIA-Parameter bewirken muss. Zwischen BMI und Gewichtsverlust ergibt sich nur ein Korrelationskoeffizient von 0,050 ($p = 0,746$).

Tabelle 4.33: Spearman Korrelationskoeffizienten mit zugehörigen p-Werten: Korrelation zwischen Gewichtsverlust, BMI und BIA-Parametern (Werte zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses)

	Gewichtsverlust	BMI	BIA:R	BIA:Xc	BIA:ECM	BIA:BCM	ECM/BCM	BIA:P
Gew.verlust (kg)		-0,05023	0,24059	0,30114	-0,33347	0,10752	0,29241	0,29198
p	1,0000	0,7461	0,1157	0,0470	0,0270	0,4873	0,0541	0,0545
BMI (kg/m²)	-0,05023		0,03063	0,02656	0,14690	0,09970	0,00289	-0,00571
p	0,7461	1,0000	0,8436	0,8641	0,3413	0,5196	0,9851	0,9706
BIA: R	0,24059	-0,03063		0,69864	-0,71403	-0,00197	-0,38277	0,39108
p	0,1157	0,8436	1,0000	<0,0001	<0,0001	0,9899	0,0103	0,0087
BIA: Xc	0,30114	0,02656	0,69864		-0,75870	0,59549	-0,89745	0,90070
p	0,0470	0,8641	<0,001	1,0000	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
BIA: ECM (kg)	-0,33347	0,14690	-0,71403	-0,75870		-0,08272	-0,63784	-0,64328
p	0,0270	0,3413	<0,0001	<0,0001	1,0000	0,5935	<0,0001	<0,0001
BIA: BCM (kg)	0,10752	0,09970	-0,00197	0,59549	-0,08272		-0,79170	0,78880
p	0,4873	0,5196	0,9899	<0,0001	0,5935	1,0000	<0,0001	<0,0001
ECM/BCM	-0,29241	0,00289	-0,38277	-0,89745	0,63784	-0,79170		0,99894
p	0,0541	0,9851	0,0103	<0,0001	<0,0001	<0,0001	1,0000	<0,0001
BIA: P (°)	0,29198	-0,00571	0,39108	0,90070	-0,64328	0,78880	-0,99894	
p	0,0545	0,9706	0,0087	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	1,0000

BMI: Body Mass Index, R: Resistanz, Xc: Reaktanz, ECM: Extrazelluläre Masse, BCM: Körperzellmasse, P: Phasenwinkel

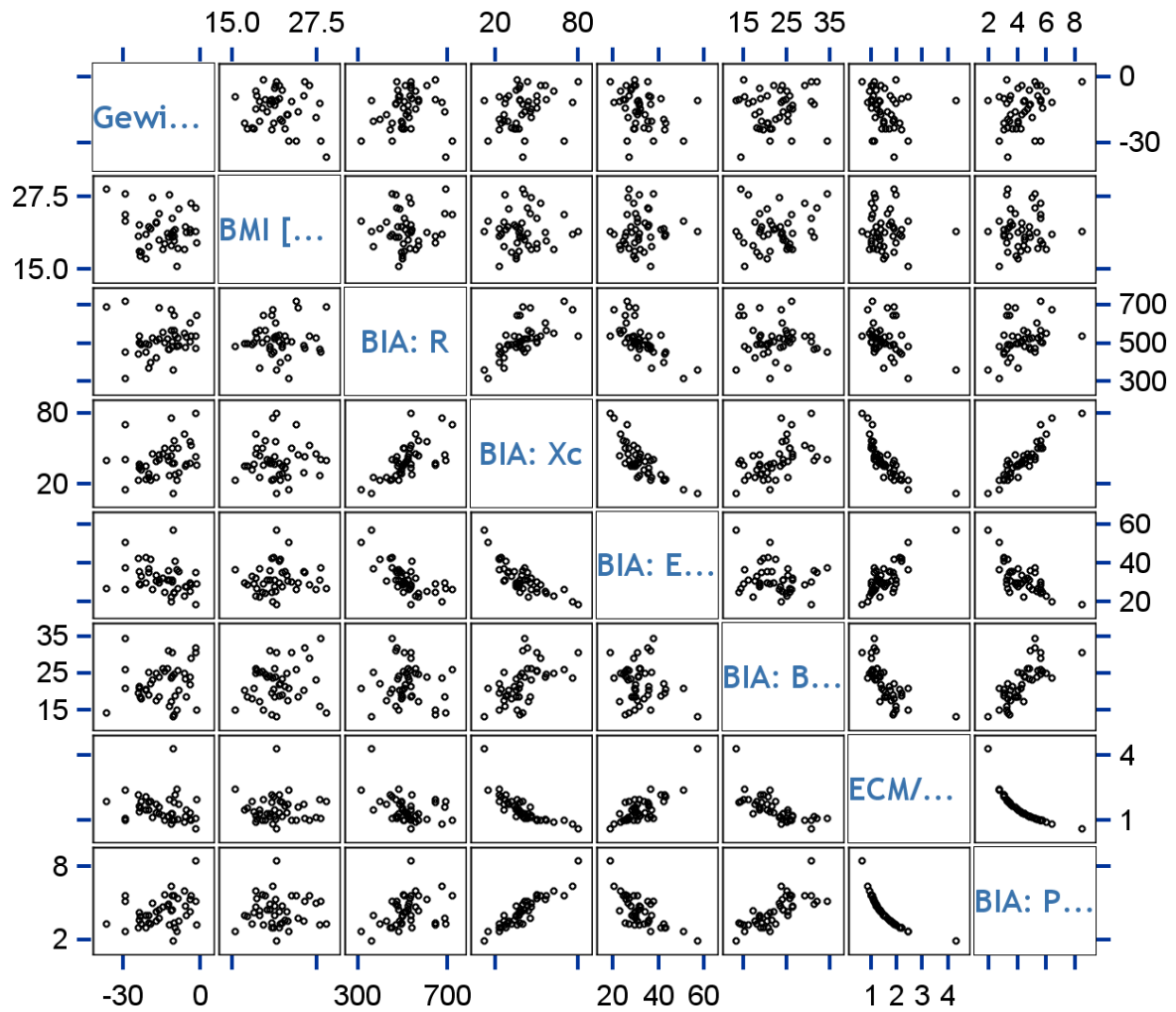


Abbildung 4.17: Korrelation zwischen BMI, Gewichtsverlust und BIA-Parametern (Werte zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses)

Gewi: erlittener Gewichtsverlust in kg, BMI in kg/m^2 , R: Resistanz, Xc: Reaktanz, E: ECM, B: BCM, ECM/: ECM/BCM, P: Phasenwinkel

5. Diskussion

5.1. Tumorassoziierter Gewichtsverlust und verminderte Nahrungsaufnahme

Wie in der Einleitung beschrieben, ist der tumorassoziierte Gewichtsverlust zum einen durch eine verminderte Nahrungsaufnahme und zum anderen durch die Tumorkachexie als chronische Aktivierung entzündlicher Prozesse mit Zytokin-Ausschüttung und dadurch bedingten Stoffwechselveränderungen mit vermehrtem Protein- und Fettabbau, gesteigertem Glucose –Umsatz und, je nach Tumorentität, gesteigertem Ruheenergiebedarf (REE) bedingt. In diesem Rahmen waren in unserer Studie zum Zeitpunkt des Einschlusses ein unerwünschter medianer Gewichtsverlust von 15 kg unter den Männern und von 10,8 kg unter den Frauen zu verzeichnen. Ähnliche Werte werden auch in anderen Studien beschrieben, zum Beispiel gibt eine kanadische Untersuchung über Ernährungsgewohnheiten unter Tumorpatienten einen durchschnittlichen Gewichtsverlust von 10,2 kg ($\pm 10,8$) bzw. 12,7 % ($\pm 14,6$) über einen Zeitraum von sechs Monaten an (82). Eine schwedische Studie über Nahrungsaufnahme und Ruheenergieverbrauch in Beziehung zu Gewichtsverlust bei unselektierten Tumorpatienten konnte bei 43 % der Patienten des Studienkollektivs einen Gewichtsverlust von 10% oder mehr feststellen (80).

Die mittels dem 24-Stunden-Recall-Bogen ermittelte tägliche orale Kalorienaufnahme betrug zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses im Median unter den Frauen 670 kcal (Mittelwert 808 ± 672 kcal) sowie unter den Männern 1105 kcal (Mittelwert 955 ± 460 kcal) und war somit deutlich vermindert; nur einer von 46 Patienten erreichte eine bei Gesunden bedarfsgerechte Kalorienaufnahme von maximal 2260 kcal/Tag. Damit liegen die von uns erhobenen Werte unter den Ergebnissen vergangener Studien. Die Angaben über die mediane Energieaufnahme unter Tumorpatienten schwanken in der Literatur von 1400-2000kcal pro Tag, bzw. konnte eine um im Mittel bis zu 1095 kcal verminderte Energieaufnahme dokumentiert werden (81, 127). Wie auch an der hohen Standardabweichung der von uns erhobenen Werte ersichtlich, liegt somit eine hohe Schwankungsbreite der täglichen Kalorienaufnahme unter dem sehr heterogenen Kollektiv an Tumorpatienten vor.

Die bereits oben erwähnte schwedischen Untersuchung über Ruheenergieverbrauch und Energiezufuhr bei onkologischen Patienten aus dem Jahr 2001 ermittelte ohne Unterschied zwischen normo- und hypermetabolischen Patienten eine mittlere tägliche Energieaufnahme von 1716 kcal (± 627), bzw. lag die mittlere tägliche Energiemenge in Relation zum Körpergewicht bei 26 kcal/kg KG/ Tag (± 10). Allerdings konnte in dieser Untersuchung bezüglich der mittleren täglichen Kalorienaufnahme kein Unterschied zwischen gewichtverlierenden und gewichtstabilen oder sogar übergewichtigen Patienten festgestellt werden, in Relation zum Körpergewicht nahmen die untergewichtigen Patienten sogar mehr Energie zu sich als die normal- und übergewichtigen Patienten (80). Das gleiche Ergebnis erzielte bereits eine Studie aus dem Jahr 1988 mit 254 Tumorpatienten. Die durchschnittlich täglich aufgenommene Kalorienmenge war unter den Studienteilnehmern mit Gewichtsverlust und unter den Teilnehmern ohne Gewichtsverlust ($31,4 \pm 1,5$ versus $30,5 \pm 2,1$ kcal/kg KG/Tag) ungefähr gleich (100). Folglich kann eine reduzierte Nahrungsaufnahme alleine den bei Tumorpatienten auftretenden fortschreitenden Gewichtsverlust nicht erklären, die zunehmende Mangelernährung resultiert vielmehr aus einem Zusammenspiel multipler Faktoren (siehe auch Tabelle 1.2).

Unter den Ursachen für eine verminderte Nahrungsaufnahme scheint das Tumorstadium Einfluss auf die tägliche Energie- und Eiweißaufnahme auszuüben: eine Studie mit 271 Patienten mit Kopf-, Hals- und gastrointestinalen Tumoren konnte zeigen, dass bei Patienten im Erkrankungsstadium III oder IV im Vergleich zu Patienten im Stadium I und II eine signifikante Verminderung der täglichen Energie- und Eiweißaufnahme in Bezug zur gewöhnlichen Nahrungsaufnahme vor der Erkrankung vorlag (Reduktion der Energie- und Proteinaufnahme im Stadium III/IV: je nach Tumorentität um 491 – 1095 kcal/Tag, 64 – 94 g/Tag; im Stadium I/II: je nach Tumorentität um 20 – 50 kcal/Tag, 0,2 – 1 g/Tag) (81).

In unserer Studie waren im Patientenkollektiv mehrheitlich Patienten mit einer fortgeschrittenen bzw. fernmetastasierten Tumorerkrankung vertreten. Dies spricht somit auch im Hinblick auf die Literatur für einen Zusammenhang zwischen Tumorausbreitung und der täglichen Nahrungsaufnahme.

5.1.1. Stellenwert der Ernährungsanamnese

Laut den ESPEN-Leitlinien sollte bei Tumorpatienten im Rahmen der ärztlichen Vorstellung, beginnend ab Diagnosestellung, immer der Ernährungsstatus erhoben und somit der eventuelle Bedarf einer unterstützenden Ernährungstherapie überprüft werden, bevor der Allgemeinzustand deutlich beeinträchtigt ist. Ein bereits eingetretener gravierender Gewichtsverlust lässt sich nur schwer wieder rückgängig machen (9); außerdem besteht bei Mangelernährung eine ungünstigere Prognose bezüglich der Tumorerkrankung mit schlechteren Überlebensraten sowie schlechterem Ansprechen auf die antitumorale Therapie (2, 43,48).

Die Screening-Parameter zur Erfassung der Mangelernährung bei Tumorpatienten wie Normalgewicht, aktuelles Gewicht und ungewollter Gewichtsverlust in den letzten sechs Monaten sollten routinemäßig im Rahmen der Anamnese bei stationärer Aufnahme und ambulanter Vorstellung erhoben werden und sind rasch dokumentiert. In diesem Zusammenhang äußert sich auch Prof. Dr. I. A. Adamietz:

„Die Gewichtsänderung sollte in Prozent des gesunden Ausgangsgewichts angegeben werden, da der BMI das Ausmaß der Mangelernährung bei Tumorpatienten unzureichend wiedergibt.“ (83).

In einer retrospektiven Studie der Eastern Cooperative Oncology Group mit 3047 klinisch protokollierten Tumorpatienten war bereits für einen Gewichtsverlust von 5% des gesunden Ausgangsgewichts vor Beginn der Chemotherapie ein früheres Versterben vorhersehbar (2). Somit sollte auch laut den Leitlinien der DGEM spätestens ab einem Gewichtsverlust von 5% des gesunden Ausgangsgewichts eine weiterführende Ernährungsdiagnostik und Ernährungsanamnese inklusive Ernährungsberatung durchgeführt werden (7).

In diesem Zusammenhang werden in der Literatur häufig die Begriffe „**Nutritional Screening**“ und „**Nutritional Assessment**“ verwendet. Mit Hilfe des Nutritional Screenings sollte mit einfachen und raschen Untersuchungsmethoden der aktuelle Ernährungszustand des Patienten festgehalten werden und die Einschätzung eines eventuell bestehenden ernährungsbedingten Risikos erfolgen (21). Es existieren verschiedene Fragebögen zur Identifizierung der Patienten mit erhöhtem ernährungsbedingten Risiko, neben numerischen Scores ist unter anderem das „Subjective Global Assessment“ nach Detsky (55) mit

Unterteilung des Risikos in die Kategorien „gut ernährt“, „mäßige Mangelernährung“ oder „schwere Mangelernährung“ gängig (siehe Anhang).

Um effektiv zu sein, ist eine Einbindung des „Nutritional Screenings“ in den klinischen Alltag erforderlich. In diesem Zusammenhang ist auch eine frühe Aufklärung und Schulung des Patienten und dessen Familie in entsprechenden Ernährungsthemen entscheidend für die Entwicklung einer gewissen Sorgfalt und Achtsamkeit gegenüber ernährungsbedingten Problemen (84). Als Voraussetzung hierfür ist allerdings ein Bewusstsein der Ärzte und des Pflegepersonals unabdingbar.

Die im Screening erfassten Patienten mit ernährungsbedingtem Risiko sollten nun mittels des „Nutritional Assessments“ detaillierter untersucht werden: durch einen klinischen Experten oder ernährungstechnisch geschultes Personal erfolgt neben der gezielten Ernährungsanamnese (tägliche Energiezufuhr), der klinischen Untersuchung und anthropometrischen Messungen auch die Interpretation von Laborwerten sowie die Messung der Körperkomposition durch die Bio Impedanz Analyse (BIA). Im weiteren schließt das Assessment auch die Dokumentation und Verlaufsbeobachtung der funktionellen Einschränkungen wie z. B. Muskelschwäche, Fatigue und psychische Störungen (Depression) mit ein (21, 84).

Wir verwendeten ein im klinischen Alltag einsetzbares Stufenprogramm:

1. Feststellung des aktuellen Gewichts, bzw. des Gewichtsverlustes
2. Durchführung der BIA, Ernährungsanamnese mittels 24-Stunden-Recall-Bogen
3. Indikationsstellung zur parenteralen Ernährung mit ggf. Studieneinschluss

In unserer Studie an unter Gewichtsverlust leidenden Patienten bestand bei nahezu allen Teilnehmern eine verminderte Kalorienaufnahme. Wie bereits diskutiert, ist eine unter dem erforderlichen Tagesmindestbedarf liegende Nahrungszufuhr ein mitursächlicher Faktor für den Verlust an Körpergewicht, auch scheint die Art des Ernährungsmusters eine entscheidende Rolle bezüglich der täglichen Energie- und Proteinaufnahme zu spielen.

Diesbezüglich konnte eine kanadische Arbeitsgruppe einen Zusammenhang zwischen dem Ernährungsmuster und der Gewichtsentwicklung bei Tumorpatienten beschreiben. Die Auswertung von Essprotokollen von Patienten mit soliden Tumoren, welche zu Hause ihre Speisen selbst auswählten ergab drei typische Muster für die Kombination verzehrter Nahrungsmittel: ein normales Muster („Fleisch- und Kartoffel-Typ“), einen „Früchte-Weißbrot-Typ“ mit bevorzugt weicher Kost und einen „Milch- und Suppe-Typ“ mit bevorzugt flüssiger Kost. Insgesamt schwankte die aufgenommene Kalorienmenge von 4-53

kcal/kg KG /Tag, zwischen den einzelnen Ernährungsmustern ergab sich allerdings vom Typ der normalen über die weiche zur flüssigen Kost eine Abnahme der Energiezufuhr von 27 versus 24 versus 20 kcal/kg KG/Tag und eine Zunahme des Gewichtsverlustes von 11 versus 16 versus 21% (82). Obwohl das Tumorstadium als eine der Hauptdeterminanten für das Maß an Lebensqualität gilt, scheinen nach Ravasco et al. für zumindest einige Tumorarten eine ernährungstechnische Verschlechterung und Defizite in der Nahrungsaufnahme die wichtigeren Faktoren für eine Reduktion der globalen Lebensqualität zu sein (81).

5.1.2. Indikationsstellung zur parenteralen Ernährung

Neben der Indikationsstellung für eine künstliche Ernährung bei mindestens fünf Tage erwarteter Nahrungskarenz oder bei für mindestens zehn Tage erwarteter unzureichender oraler/enteraler Nahrungszufuhr (7, 9) kann eine längerfristige enterale oder parenterale Ernährung auch aus anderen Gründen im Rahmen einer Supportivtherapie erforderlich sein.

Ein unfreiwilliger Gewichtsverlust von mehr als zehn Prozent des gesunden Ausgangsgewichts in den letzten sechs Monaten ist mit einem ungünstigen klinischen Verlauf assoziiert (76) und es liegt definitionsgemäß laut den Angaben der DGEM eine behandlungsbedürftige Mangelernährung vor (69). In einigen Studien wurde ein Gewichtsverlust von mehr als zehn Prozent vom Ausgangsgewicht für klinische Untersuchungen im Rahmen des Anorexie-Cachexie-Syndroms verwendet (65, 27, 103) oder eine Kachexie durch einen Gewichtsverlust von mehr als 10% in den letzten sechs Monaten definiert (102). In einer Evaluation des globalen „quality-of-life-score“ an 97 Tumorkranken mittels dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen konnte für Patienten mit einem Gewichtsverlust von mehr als zehn Prozent eine verminderte Punktzahl mit 48,8 im Gegensatz zur Vergleichsgruppe mit 62,8 Punkten, ermittelt werden (104).

Auf dieser Grundlage wählten wir für den Einschluss in unsere Studie bzw. für die Durchführung der parenteralen Ernährung einen Gewichtsverlust von mindestens 10% in den letzten sechs Monaten als verlässlichen Faktor für Therapiebedürftigkeit.

Alternativ wurde in anderen Studien ein Gewichtsverlust von > 5% in den letzten 3 Monaten als klinisch relevant bewertet (77, 78) oder als Einschlusskriterium festgesetzt (95).

Bezüglich dieser unterschiedlich festgelegten Zielgrößen für die Diagnostik des krankheitsassoziierten Gewichtsverlustes berichtet auch Pirlich, M et al. im Rahmen der DGEM-Leitlinie Enterale Ernährung, Kapitel Ernährungsstatus:

„Die genannten Grenzwerte sind in gewisser Weise arbiträr, ihre klinische Brauchbarkeit wurde jedoch in zahlreichen Studien belegt.“ (69).

Weiterhin finden sich in der Literatur auch Zielgrößen über einen kürzeren Zeitraum: in einer im Jahre 2010 veröffentlichten Studie über additive parenterale Ernährung bei Patienten mit Pankreaskarzinom wurden die Kandidaten mit einem Gewichtsverlust von mehr als 5 % innerhalb von vier Wochen ausgewählt (101). In einer Arbeit von Tan und Fearon aus dem Jahre 2008 wird sogar ein Gewichtsverlust von 2,75% im Monat als unabhängiger prognostischer Indikator für ein vermindertes Überleben benannt (79).

5.2. Die Bedeutung der Bio Impedanz Analyse als Messmethode der Körperkomposition

Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses wurden die Mittel- und Medianwerte für die erhobenen BIA-Parameter am Gewicht verlierenden Patientenkollektiv sowohl für Frauen als auch Männer mehrheitlich außerhalb des angegebenen Normbereichs oder nahe der Normwertgrenzen gemessen. So lagen die Medianwerte für den Phasenwinkel und die BCM als Maß für die Körperzelldichte sowohl für Frauen als auch Männer jeweils teils deutlich unterhalb des Normbereichs (gemäß den Angaben der Data Input GmbH (68)):

Phasenwinkel °: Frauen: 3,7 (Normbereich 4,7 – 6,8) , Männer: 4,2 (Normbereich 4,7 – 7,7); BCM in kg: Frauen: 17,4 (Normbereich 18,8 – 26,7), Männer: 21,9 (Normbereich 25,1 – 39,6). Die erniedrigten Werte passen zu einer verminderten Dichte stoffwechselaktiver, gesunder Zellen bzw. zu einem erhöhten Anteil an Körperzellen in schlechtem Zustand; ebenso waren der prozentuale Zellanteil bei Frauen und Männern im Median erniedrigt (Zellanteil in %: Frauen: 37,6 (Normbereich: 44,7 – 55,6), Männer: 41,7 (Normbereich: 44,7 – 59,4), und der mediane ECM/BCM-Index in beiden Gruppen mit 1,7 (Frauen) bzw. 1,4 (Männer) deutlich erhöht (beim Gesunden normalerweise <1). In diese Konstellation passend waren zusätzlich die Werte für die ECM leicht erhöht. Ähnliche Messwerte wurden auch in anderen Studien publiziert, zum Beispiel ergaben BIA-Messungen in einer Studie über

parenterale Ernährung bei mangelernährten Pankreaskarzinompatienten Medianwerte für den Phasenwinkel von $3,6^\circ$, und für den ECM/BCM-Index von 1,7 (101).

Das mediane Gewicht zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses lag bei den Männern bei 66,0 kg und bei den Frauen bei 62,0 kg. Der mediane BMI betrug bei den Männern $21,8 \text{ kg/m}^2$ und unter den Frauen $21,4 \text{ kg/m}^2$ und entspricht somit dem Bereich des Normalgewichts nach WHO ($18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$), bzw. liegen die Werte oberhalb des in den ESPEN-Leitlinien angegebenen Grenzwertes von $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ für ein schweres ernährungsbedingtes Risiko (21).

Dies bedeutet, dass trotz „normaler“ BMI-Werte bzw. unter noch normgewichtigen Patienten mit jedoch erlittenem Gewichtsverlust bereits messbare Veränderungen der Körperkomposition und somit Zeichen der Mangelernährung auftreten. Somit erlauben die Impedanzparameter die Identifizierung von Risikopatienten und sind ein wichtiger Bestandteil des Ernährungsassessments (17).

Analog zu unseren Messdaten wurde bereits in der Literatur ein erniedrigter Phasenwinkel als Marker einer klinisch relevanten Mangelernährung interpretiert, deren Kennzeichen neben dem funktionellen Verlust eine verringerte BCM mit gleichzeitig gesteigerter ECM sind: eine Studie von Selberg und Selberg konnte demonstrieren, dass unter Patienten mit Leberzirrhose ein Phasenwinkel von unter $5,4^\circ$ mit kürzeren Überlebenszeiten im Vergleich zu Patienten mit höherem Phasenwinkel verbunden war, außerdem zeigte sich eine Assoziation des Phasenwinkels mit der Muskelmasse und der Muskelkraft sowie des ECM/BCM-Index (105). Ein anhand des Mini Nutritional Assessment (MNA) beurteilter verschlechterter Ernährungszustand bei Pflegeheimbewohnern ging ebenfalls mit einem niedrigen Phasenwinkel einher (57). In weiteren verschiedenen Studien wurde ein niedriger Phasenwinkel als prognostischer Indikator für einen ungünstigen klinischen Ausgang im Rahmen unterschiedlicher Krankheitsbilder (HIV-Erkrankung, amyotrophe Lateralsklerose, Dialysepatienten, chirurgische Patienten, Krebserkrankungen, insbesondere Lungenkarzinome, kolorektales Karzinom, Pankreaskarzinom, Mammakarzinom) vorgestellt (17, 85, 86, 87, 88, 89).

Bezüglich der Körperzellmasse (BCM) zeigten klinische Studien bei chron. leberkranken Patienten mit einer BCM $< 35\%$ des Körpergewichts eine signifikant höhere Mortalität im Langzeitverlauf nach Lebertransplantation (90). Ebenso konnte von der gleichen

Arbeitsgruppe eine höhere Mortalität bei HIV-Patienten mit einer Körperzellmasse $< 30\%$ des Körpergewichts festgestellt werden (91, 69).

Zusätzlich werden unsere Ergebnisse auch von folgender Untersuchung gestützt:

Nach Erarbeitung von BIA-Referenzwerten und in diesem Rahmen Überprüfung der Brauchbarkeit von Perzentilen für die fettfreie Masse (entspricht der Magermasse = BCM + ECM) durch eine Schweizer Arbeitsgruppe, konnte für die Diagnostik einer Fehlernährung gefolgert werden, dass die Magermasse bei einem Teil der Kranken bereits vermindert ist, wenn das Körpergewicht noch im Normbereich liegt. In dieser Studie wurde eine Fehlernährung mit einem BMI $< 20 \text{ kg/m}^2$ definiert und 995 Patienten mit 995 gesunden Kontrollpersonen verglichen. Unter den Kranken galten somit per Definition 17,3% der Patienten als fehlernährt, während in dieser Gruppe 31,2% der Patienten eine Magermasse $<$ der 10. Perzentile aufwiesen. Dagegen lagen bei den Gesunden 8,6% der Probanden unter einem BMI von 20 kg/m^2 und nur 9,9% bezüglich der Magermasse unterhalb der 10. Perzentile (92).

5.2.1. Korrelation von Gewichtsverlust, BMI und BIA-Parametern

Während der Gewichtsverlust laut der Darstellung mit Hilfe der Spearman-Korrelationskoeffizienten eine signifikante Wechselbeziehung zur Reaktanz (Korrelationskoeffizient 0,301, $p = 0,047$) und eine negative Korrelation zur ECM (Korrelationskoeffizient $-0,333$, $p = 0,027$) aufweist, liegt in unserer Untersuchung zu den weiteren BIA-Parametern (Resistanz, BCM, ECM/BCM, Phasenwinkel) keine signifikante Korrelation vor ($p > 0,050$). In unseren Ergebnissen konnte ebenfalls kein Zusammenhang zwischen BMI-Wert und BIA-Parametern nachgewiesen werden; auch wenn in der Literatur der BMI neben Alter und Geschlecht als maßgebliche Determinante zumindest für den Phasenwinkel bezeichnet wird (17).

Eine mögliche Erklärung für die weitgehend vom Gewichtsverlust und BMI unabhängige Entwicklung der Impedanzparameter liegt neben der Abhängigkeit von Alter und Geschlecht in der individuellen Verteilung der Körperkompartimente in der Studienpopulation.

Trotz normalen bzw. gleichen BMI-Werten unter verschiedenen Patienten, können Hydratationsstörungen wie zum Beispiel Ödeme oder Ergüsse sowie unter anderem auch durch körperliche Aktivität bedingte Unterschiede in der Fett- und Muskelmasse und damit Veränderungen der BIA-Parameter auftreten (69, 106).

Zusätzlich wird die Verlässlichkeit der BIA-Auswertung durch zum Zeitpunkt der jeweiligen Messung vorliegende veränderliche Gegebenheiten wie aktueller Hydratationszustand, kürzlich erfolgte Nahrungsaufnahme und körperliche Aktivität, Haut- und Umgebungstemperatur oder die Leitfähigkeit des Untersuchungstisches limitiert (107). Da die Messungen sowohl im klinischen Alltag in einem Krankenzimmer auf Station als auch im ambulanten Rahmen durchgeführt wurden, konnten diese Faktoren nicht kontrolliert werden. Problematisch ist auch, dass von unterschiedlichen Arbeitsgruppen an unterschiedlichen Kontrollgruppen unterschiedliche Formeln und Referenzwerte erarbeitet wurden und sich somit große Unterschiede in der Umrechnung der BIA-Parameter in Körperkompartimente ergeben können (19). Zum Beispiel existieren für die Berechnung der Körperzellmasse einige Gleichungen, die vor allem an HIV-Patienten validiert wurden (10, 8, 109). Laut Pirlich et al. sollten die Eichgleichungen zur Errechnung der BIA-Daten aus einer vergleichbaren Patientenpopulation stammen (69). Somit ist zu diskutieren, ob die für unsere Messungen zugrundeliegenden Formeln der Data Input GmbH, Darmstadt (68), problemlos auf unser Kollektiv von Tumorpatienten angewendet werden können.

Obwohl das Körpergewicht direkt in die Berechnung des BMI-Wertes eingeht, scheinen in unserer Auswertung auch der Gewichtsverlust und der BMI überraschenderweise nicht zu korrelieren (Spearman Korrelationskoeffizient 0,050, $p = 0,746$); eine mögliche Erklärung besteht darin, dass eine größere Gewichtsänderung nur eine kleinere Veränderung des BMI-Wertes bedingt: zum Beispiel bewirkt eine Gewichtsabnahme von 5 kg bei einem 1,75m großen Menschen mit initialem Körpergewicht von 70 kg eine BMI-Änderung von 22,9 auf 21,2 kg/m².

5.3. Stellenwert der parenteralen Ernährung in der Supportivtherapie

Auch wenn gemäß den Leitlinien nach dem 3-Stufen-Schema zunächst eine orale und anschließend enterale Ernährung versucht werden soll, entschieden wir uns für die parenterale Form der Ernährungstherapie, da in unserem, wenn auch sehr heterogenem Patientengut, 70% der Patienten an Tumoren des Gastrointestinaltrakts leiden und somit Verdauungsstörungen und Behinderungen der Magen-Darm-Passage mit folglich insuffizienter enteraler Nährstoffaufnahme zu vermuten waren. Zusätzlich erhielten alle Patienten Chemotherapie,

unter deren Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Mukositis und Diarrhoen ebenfalls Störungen der enteralen Nahrungsaufnahme erwartet wurden.

Die Bedeutung des Ernährungsstatus für die Lebensqualität, Funktionalität im Alltag und das Auftreten bestimmter Symptome wurde in der Vergangenheit bereits erörtert. So zeigte zum Beispiel eine retrospektive Analyse an kolorektalem Karzinom erkrankten und teils mangelernährten Teilnehmern, bei denen die Lebensqualität mittels dem „EORTC QLQ-C30 quality-of-life (QoL) score“, Version 3,0, einem für Tumorpatienten spezifischen Fragebogen, ermittelt wurde, in der gut-ernährten Patientengruppe neben einer verbesserten Funktionalität auch niedrigere Punktezahlen bzw. bessere Werte für Symptome wie Fatigue, Schmerzen, Schlaflosigkeit und Appetitlosigkeit (93).

Eine ebenfalls mittels dem EORTC-QLQ-Fragenbogen durchgeführte portugiesische Untersuchung an 271 Patienten beschreibt einen nachteiligen Einfluss defizitärer Ernährung vor allem im Bereich der Funktionalitätsparameter (unter anderem Aktivität, Sozialleben, kognitive Fähigkeiten), welche zu 20% durch die Energie- und Proteinaufnahme, zu 30% durch Gewichtsverlust, zu 30% durch die Tumorlokalisation und nur zu 10% durch Chemotherapie, zu 6% durch chirurgische Intervention und zu 1% durch das Tumorstadium bestimmt waren (81).

5.3.1. Steigerung der oralen Energieaufnahme unter PE

Die orale Kalorienaufnahme zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses betrug im Median 1025 kcal/Tag. Im weiteren Verlauf konnte unter der Ernährungstherapie die tägliche, zusätzliche Energieaufnahme durch Essen und Trinken im Median bis auf 1717 kcal /Tag gesteigert werden, zum letzten Visitenzeitpunkt (Visite 6) ist die Kalorienmenge zwar wieder deutlich erniedrigt, jedoch liegen hier nur noch Angaben von sehr wenigen Patienten vor.

Die Bewertung des Einflusses der parenteralen Ernährung auf die tägliche Kalorienaufnahme wird eingeschränkt durch die Tatsache, dass durch die parallel laufende antitumorale Therapie auch das Tumorleiden und somit die dadurch assoziierten Beschwerden behandelt bzw. gemindert werden. Andererseits kann über die Dauer der zytostatischen Medikation durch die Therapietoxizität selbst eine Verminderung der Nahrungsaufnahme bestehen. Insgesamt gesehen liegt die Vermutung nahe, dass durch eine Stabilisierung des Ernährungs- und

Allgemeinzustands sowohl Appetit als auch die Fähigkeit wieder selbst zu essen gefördert werden.

Bereits durch Studien in den siebziger Jahren konnte gezeigt werden, dass chemotherapiebedingte gastrointestinale Nebenwirkungen wie Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen durch zusätzliche intravenöse Hyperalimentation deutlich weniger auftraten (112, 113).

Unterstützt werden unsere Ergebnisse auch durch die prospektive Untersuchung von Shang et al. an Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden unter Chemotherapie: unter den Patienten, welche zusätzlich zu einer intensivierten oralen Kalorienaufnahme eine parenterale Ernährung erhielten, konnte im Gegensatz zur rein oral/enteral ernährten Patientengruppe eine Steigerung des Appetits gemessen werden (95). Als Gründe für diese Appetitsteigerung werden von den Autoren bzw. in der Literatur neben günstigen Einflüssen auf proinflammatorische Zytokine bei Tumorpatienten (111) und psychologischen Aspekten (110) auch positive Effekte auf die Magenmuskulatur mit folglich verbesserter Magenentleerung diskutiert. Wie von Grosvenor et al. beschrieben, leiden bis zu zwei Drittel der Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden und Gewichtsverlust ohne Hinweis einer mechanischen gastrointestinalen Obstruktion unter abdominellem Völlegefühl und Übelkeit, welche zumindest bei einigen Patienten durch einen pathophysiologischen Effekt einer verzögerten Magenentleerung bedingt sind (100). Laut Shang et al. ist im Rahmen einer durch Ernährung verbesserten BCM auch eine positive Beeinflussung der im Rahmen der Kachexie mitbetroffenen Magenmuskulatur denkbar (95).

5.3.2. Stabilisierung von Körpergewicht, BMI, BIA-Parametern und Karnofsky-Index

Nach Bozzetti et al. sollte eine parenterale Ernährung für Patienten vorgesehen sein, deren Mangelernährung hauptsächlich durch eine insuffiziente Nahrungsaufnahme bedingt ist, um den Ernährungsstatus zu erhalten oder wenigstens eine weitere Verschlechterung der Ernährungssituation zu vermeiden. Eine Verbesserung des Ernährungsstatus ist allenfalls moderat zu erwarten und tritt hauptsächlich dann auf, wenn der Gewichtsverlust durch verminderte orale Kostaufnahme verschuldet ist (20).

Entsprechend dieser „Zielvorgabe“ zeigten sich in unserer Verlaufsbeobachtung unter der parenteralen Ernährung im gesamten Beobachtungszeitraum weitgehend stabile Mittel – und Medianwerte für das Körpergewicht, BMI und alle BIA-Parameter.

Eine Übersichtsarbeit randomisierter Studien ergab als Effekt einer ergänzenden rein oralen und enteralen Eiweiß- und Energiezufuhr zwar ebenso positive Entwicklungen bezüglich des Körpergewichts sowie anthropometrischer Messdaten bei Tumorpatienten (94), jedoch beschreibt eine neuere Untersuchung die zusätzliche parenterale Ernährung als überlegen: in der bereits oben erwähnten prospektiven Studie von Shang et al. konnte bei Patienten mit zusätzlicher parenteraler Ernährung im Vergleich zu einer intensivierten rein enteral ernährten Gruppe eine positive Beeinflussung des Körpergewichts, des BMI und der BIA-Parameter (BCM, ECM, ECM/BCM, Körperfett, TBW) sowie ein Benefit in Lebensqualität und Überleben beobachtet werden. Insbesondere wurde in der rein enteral ernährten Gruppe über den Beobachtungszeitraum ein fortschreitender Verlust an Gewicht, BCM, Fettmasse und an Proteinmasse beobachtet, deren Verschlechterungen in der zusätzlich parenteral ernährten Patientengruppe nicht auftraten (95). Ebenfalls ergab eine Arbeit von Bozzetti et al. unter parenteraler Heimernährung eine Stabilisierung des Gewichts (114).

In der Untersuchung von Pelzer und Arnold et al. an Pankreaskarzinompatienten konnte unter der additiven parenteralen Ernährung sogar eine Verbesserung des Phasenwinkels um 10% und ein Absinken des ECM/BCM-Index von 1,7 auf 1,5 beobachtet werden (101).

Im Hinblick auf die bereits beschriebene komplexe Genese der Tumorkachexie kann aufgrund der inflammatorischen Stoffwechsellaage und Katabolie durch eine alleinige Zufuhr von künstlicher Ernährung kein anaboler Zustand erwartet werden (111, 115); allerdings ist, wie auch in unserer Untersuchung bestätigt, ein Erreichen der von den DGEM-Leitlinien für parenterale Ernährung formulierten Zielsetzung, durch eine PE den Ernährungszustand zu stabilisieren und weiteren Gewichtsverlust zu verhindern oder zu reduzieren (71), möglich.

Der Karnofsky-Index als Maß für die Leistungsfähigkeit bleibt in unserer Studie unter parenteraler Ernährung in einem Rahmen zwischen 60-80% ebenfalls stabil. Somit lässt sich ein Zusammenhang zwischen dem Verhalten von Körpergewicht und BIA-Parametern mit dem Karnofsky-Index vermuten. Gewichtsverlust und Mangelernährung wurden bereits als wichtige Faktoren für eine verschlechterte Lebensqualität und Leistungsfähigkeit beschrieben (81, 84, 93, 104). Bestehende weitere Literatur unterstützt auch die Annahme, durch günstige Beeinflussung des Ernährungszustands mittels künstlicher Ernährung und erhöhter

Energiezufuhr auf die Lebensvitalität einwirken zu können. In der retrospektiven Analyse anhand des EORTC-C30-Fragebogens bei onkologischen Patienten mit kolorektalem Karzinom zeigte sich zum Beispiel ein enger Zusammenhang zwischen dem Phasenwinkel, dem funktionellen Status und der krankheitsbezogenen Lebensqualität des Patienten. So war ein Anstieg des Phasenwinkels um je einen Grad mit der signifikanten Verbesserung der körperlichen Funktion verbunden (93). Nach Bozzetti et al. ging unter parenteraler Heimernährung die Stabilisierung des Gewichts mit einem stabilen Karnofsky-Index bis drei Monate vor dem Tod, sowie stabilen „Quality-of –life“ (QoL)-Parametern einher (114). Eine Arbeit von Ravasco et al. beschreibt, dass bei Tumorpatienten unter Radiotherapie unter spezifischer Ernährungsberatung eine signifikant erhöhte Nahrungsaufnahme mit korrelierender Verbesserung der Lebensqualität erreicht wurde (116).

5.3.3. Auftreten von Symptomen und Nebenwirkungen unter gleichzeitiger parenteraler Ernährungstherapie und Chemotherapie

Im Rahmen der vermehrten Flüssigkeitszufuhr unter parenteraler Ernährung traten **Ödeme** bei immerhin 22% bzw. zehn von 46 Patienten auf, **Aszites** war bei sechs Patienten bzw. 13% der Patienten zu verzeichnen. Hauptsächlich handelte es sich um leichte oder mäßiggradige Ödeme und Aszites, schwergradige Ödeme oder Aszites traten nur in der Anfangsphase (Visite 1) des Beobachtungszeitraums auf. An hauptsächlich auftretenden **gastrointestinalen Symptomen** wurde häufig über Völlegefühl (63%), Diarrhoe (52%), Blähungen (50%) und Erbrechen (41%) berichtet. Ein einziger Patient erlitt eine **Portkatheterinfektion** aufgrund derer der Portkatheter entfernt und die Ernährungstherapie abgebrochen wurde. Eine bei einem Patienten auftretende lebensbedrohliche Symptomatik im Sinne eines **Ileus** war sehr wahrscheinlich nicht ernährungsbedingt. Mehrheitlich traten die Beschwerden in leichter oder mäßiger Intensität auf, was somit für eine gute Verträglichkeit der parenteralen Ernährungstherapie spricht. Kritisch anzumerken ist jedoch, dass die meisten Symptome nicht von den tumorbedingten Beschwerden und den Nebenwirkungen der Chemotherapie zu trennen sind, vor allem da unsere Studienteilnehmer mehrheitlich an gastrointestinalen Tumoren litten und alle Patienten eine Chemotherapie erhielten.

Zusätzlich gibt es in der Literatur Hinweise, dass Nebenwirkungen einer Chemotherapie durch eine gleichzeitige parenterale Ernährung in geringerem Maße auftreten, bzw. die

Chemotherapie besser toleriert wird (48, 71, 112). Eine ältere Studie von Hays aus dem Jahre 1983 berichtet sogar über ein verringertes Ausmaß der Myelosuppression bei Kindern (123), allerdings konnte eine Untersuchung aus demselben Jahr keinen Unterschied in der Zytopeniedauer zwischen parenteral und oral ernährten Patienten unter intensiver Chemotherapie feststellen (124).

Nach unserer Beobachtung trat eine toxizitäts- und häufig zytopenieassoziierte Mukositis nur leichtgradig bei vier Patienten (10%) zum Zeitpunkt der Visite 1 auf. Im weiteren Verlauf konnte unter Stabilisierung des Ernährungszustandes keine Mukositis mehr erfasst werden. Fieber ohne Angabe der Ursache konnte bei 28 % der Patienten ermittelt werden, darunter traten mehrheitlich nur leichte Temperaturerhöhungen bis 38,0°C auf, nur ein Patient litt unter Fieber über 40°C.

In der Literatur wird die Verträglichkeit der parenteralen Ernährung kontrovers diskutiert. Vor allem in Studien aus den achtziger und neunziger Jahren wurde die parenterale Ernährung mit erhöhter Mortalität und Infektionen verbunden (121). Ebenso berichtet Bozzetti über eine im Vergleich zur enteralen Ernährung erhöhte Komplikationsrate, insbesondere über vermehrte Infektkomplikationen bei postoperativ ernährten Patienten mit gastrointestinalen Tumoren, allerdings waren gastrointestinale Nebenwirkungen wie Bauchkrämpfe, abdominelle Distension, Diarrhoen und Erbrechen deutlich weniger in der parenteral ernährten Gruppe vertreten (99).

Eine Erklärung für die höhere Infektionsrate besteht unter anderem darin, dass unter den Patienten mit parenteraler Kaloriengabe erhöhte Blutglucosespiegel gemessen wurden (99), nach der Literaturlage ist eine Hyperglykämie sowohl mit erhöhten Infektionsraten als auch verlängertem Krankenhausaufenthalt sowie erhöhter Mortalität verbunden. In einer Untersuchung von Pasquel et al. war ein Blutzucker von > 180mg/dl innerhalb der ersten 24 Stunden unter total parenteraler Ernährung mit einem erhöhten Risiko von Pneumonien und akutem Nierenversagen assoziiert (122).

Eine aktuelle Untersuchung von Klek über perioperative Ernährung bei chirurgischen Tumorpatienten zeigte keinen Unterschied in der Infektionsrate zwischen parenteral und enteral ernährten Studienteilnehmern (120). In der Studie von Shang et al. wurden in der zusätzlich parenteral ernährten Patientengruppe keine Komplikationen beobachtet, alle parenteral ernährten Patienten konnten die Ernährungstherapie über die gesamte Studienperiode fortsetzen, auch berichtete kein Patient über eine negative Beeinflussung der Lebensqualität durch die PE (95). Ebenso traten unter additiver parenteraler Ernährung bei

Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom keine ernsten Nebenwirkungen wie Überwässerung, Elektrolytstörungen oder Portkatheter-Infektionen auf (101). Nach den Angaben von Chermesh erlitten acht von 28 unheilbaren Tumorpatienten mit totaler parenteraler Ernährung assoziierte Komplikationen: neben vereinzelt Knochenschmerzen und Hyperkaliämie trat bei sechs Patienten eine Kathetersepsis auf (118).

Laut Teichgräber wird die allgemeine Infektionsrate während der Verwendung eines Portsystems in der aktuellen Literatur zwischen 0,8 und 7,5 % angegeben (119).

Nach Hartl et al. (Arbeitsgruppe zur Entwicklung der Leitlinien für parenterale Ernährung, 2009) sind Komplikationen und Letalität im Rahmen einer PE im Vergleich zur enteralen bzw. hypokalorisch oralen Ernährung nicht erhöht. Durch sorgfältige Überwachung des Patienten können die Risiken für durch eine PE verursachte Komplikationen wie z. B. Refeeding-Syndrom, Hyperglykämie, Steatohepatitis, Knochendemineralisierung, Cholestase und Katheterinfektionen deutlich minimiert werden (117).

5.3.4. Überleben

Das mediane Überleben betrug in unserem Patientenkollektiv 121 Tage (95% KI: 78 bis 178), mit einer medianen Verweildauer unter der parenteralen Ernährung von 48 Tagen (95% KI: 31 bis 71); dies bestätigt ähnliche Überlebenszeiten bezüglich parenteral ernährter Tumorpatienten aus anderen Studien; nach Bozzetti et al. lag das mediane Überleben unter parenteraler Heimernährung bei mangelernährten Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden bei vier Monaten bzw. ca. 120 Tagen (114), nach der Übersicht von Arends et al. zeigen mehre Studien für den Einsatz einer PE bei fortgeschrittener Erkrankung und chronischem Dünndarmdefekt mediane Überlebenszeiten von 50- 150 Tagen (71).

In der aktuellen Studie von Chermesh et al. aus dem Jahre 2011 wurde ein medianes Überleben bei Patienten mit maligner gastrointestinaler Obstruktion unter totaler PE von 140 Tagen erreicht, hier konnte auch gezeigt werden, dass Patienten mit einem Karnofsky-Index < 50% gegenüber Patienten mit einem Karnofsky > 50% ein signifikant verkürztes Überleben mit 62 Tagen versus 211 Tagen hatten (118).

In einer Übersichtsarbeit von Klein und Koretz, in der mehrere randomisierte Studien zum Effekt der parenteralen Ernährung ausgewertet wurden, fand sich für die meisten Situationen kein Vorteil bezüglich Mortalität und Morbidität (125).

Ein längeres Überleben unter zusätzlicher parenteraler Ernährung im Unterschied zur rein enteralen Ernährung konnte jedoch nach Shang et al. dokumentiert werden, in der additiv parenteral ernährten Patientengruppe lag die mediane Überlebensrate bei 12,5 Monaten, im Unterschied zu neun Monaten in der nicht-parenteral ernährten Gruppe (95).

Insgesamt sind jedoch die allermeisten Studien untereinander nur schwer vergleichbar. Wie in unserer Untersuchung, liegt häufig neben niedrigen Fallzahlen ein sehr heterogenes Patientengut auch bezüglich der antitumoralen Therapie und des Ernährungsstatus vor, zusätzliche Unterschiede in den Ernährungslösungen sowie im Ernährungsregime erschweren eine gültige Aussage.

Nach Jehn hat sich außerdem die Zusammensetzung der Ernährungslösung im Laufe der Zeit geändert:

„Die parenterale Ernährung hat eine adäquate Ernährung und keine Überernährung zum Ziel. Früher wurden ausschließlich hochprozentige Kohlenhydrate als Energieträger verwendet, heute besteht der Anteil an Kohlenhydraten 60-70% und der an Fetten zu 30-40%.“ (126).

5.3.5. Parenterale Ernährung versus enterale Ernährung

Gemäß den Leitlinien bzw. nach dem 3-Stufen-Schema sollte eine parenterale Ernährung nur bei unzureichender oder nicht möglicher oraler und enteraler Ernährung durchgeführt werden (7). In der Vergangenheit wurden die Möglichkeiten einer Ernährungstherapie bereits mehrfach vor allem im perioperativen Rahmen und in der Intensivmedizin kontrovers diskutiert.

Wie bereits auch in Kapitel 5.3.3. erwähnt, zeigten die mehrheitlichen Untersuchungen bzgl. der parenteralen Interventionen keinen Vorteil gegenüber der enteralen Energiezufuhr, in einigen Untersuchungen scheinen sogar die Komplikationsraten unter intravenöser Substitution erhöht zu sein (99, 121, 122). Bei Menschen mit einem funktionierenden Gastrointestinaltrakt führt laut Zaloga die enterale Ernährung zu einem schnelleren Fortschritt der enteralen Nahrungsaufnahme, weniger Infektionen, niedrigeren Kosten und kürzeren Krankenhausaufenthalten als im Vergleich zum parenteralen Support (136).

In diesem Rahmen, und wie bereits zuvor in der Literatur beschrieben (46), zeigte Yang et al. im Tierversuch unter einer rein parenteralen Ernährungstherapie neben einer Mukosaatrophie des Gastrointestinaltrakts auch negative Einflüsse auf die intestinale Barrierefunktion mit folglich erhöhter Gefahr von Infektionen. In einer prospektiven randomisierten Untersuchung

in Japan aus dem Jahre 2010 über den Effekt eines parenteralen versus enteralen Ernährungssupports auf den Immunstatus in der akuten postoperativen Phase nach Resektion eines Ösophaguskarzinoms ergaben sich keine Unterschiede bzgl. der immunologischen Funktion, des Ernährungsstatus oder der inflammatorischen Situation zwischen der parenteral und der enteral ernährten Patientengruppe. Nach Angaben der Studie sind in diesem perioperativen Rahmen beide Ernährungsformen äquivalent anwendbar (98).

Neben niedrigeren Kosten und Gleichwertigkeit beider Ernährungsformen bezüglich Erhaltung des Ernährungs- und Immunstatus, begründet sich nach Mercandante die Bevorzugung einer enteralen Ernährung somit auch durch die regelmäßige Stimulation des Gastrointestinaltrakts mit Vermeidung einer Mukosaatrophie und daraus folgendem Vorbeugen einer bakteriellen Durchwanderung (46).

Nach einer Übersicht von Jeejeebhoy zeigt die Datenlage ein erhöhtes Risiko für Komplikationen einer Ernährungstherapie vor allem unter gut-ernährten, adipösen oder hyperglykämischen Patienten. Durch eine enterale Ernährung könne so das Risiko einer Überernährung und Hyperglykämie durch die limitierte Toleranz des Gastrointestinaltrakts vermindert werden (135).

Eine jedoch zusätzlich zur oralen Ernährung angebotene parenterale Gabe von Nährstofflösungen scheint, wie auch von Shang et al. publiziert, der rein enteralen Gabe überlegen zu sein (95). In unserer Untersuchung wurde die parenterale Nährstoffgabe weitgehend gut vertragen, manifeste Infektionen traten nicht auf, je nach Körpergewicht konnten zusätzlich zur oralen Nahrungsaufnahme 1265 – 2530 kcal am Tag verabreicht werden (ca. 26-28 kcal/kg KG). Bei Anwendung einer hochkalorischen Trinknahrung mit ca. 250kcal pro Becher entspräche dies mindestens fünf Portionen am Tag. Die klinische Erfahrung zeigt, dass diese Menge von den Patienten häufig nicht bewältigt wird. Auch wurde in einer Studie von Bozzetti et al. die parenterale Ernährung von den Patienten besser toleriert, zusätzlich konnte im Gegensatz zur enteral ernährten Gruppe die geplante Zielkalorienmenge auf parenteralem Weg verabreicht werden (99). Ebenso wird nach Meinung von Thibault und Pichard eine rein enterale Ernährung den Energieanforderungen oft nicht gerecht (121).

Die Literaturübersicht von Bistrian beschreibt außerdem, dass vor allem in den frühen Jahren der Ernährungstherapie weitaus höhere Kalorienmengen mittels intravenösem Zugang verabreicht wurden als heute, die in diesen Studien resultierende Überernährung mit mehr als 30-35 kcal /kg Körpergewicht führte so zu negativen Rückschlüssen. In den meisten, neueren

Studien mit positiven Ergebnissen bezüglich einer totalen parenteralen Ernährung erhielten die Teilnehmer eine Energiezufuhr bis maximal 30 kcal/kgKG; eine zeitgemäße, bescheidenere Versorgung mit Energie führte somit auch zu niedrigeren Komplikationsraten (137).

5.4. Implementierung der Diagnostik der Mangelernährung und der parenteralen Ernährung in der S3-Leitlinie „Magencarcinom“

In unserer Beobachtungsstudie waren 22% der Patienten an einem Magenkarzinom erkrankt, neben der Gruppe der Pankreastumoren repräsentierte diese Entität mit den größten Anteil im Patientenkollektiv. Die erst kürzlich (02/2011) erschienene S3-Leitlinie für das Magenkarzinom hebt die Bedeutung der Diagnostik der Mangelernährung und der parenteralen Ernährung hervor. Da die aktuelle S3-Leitlinie im weiten Umfang die Problematik der Ernährungssituation berücksichtigt und wichtige Therapie- und Studienziele unserer prospektiven Studie formuliert, wird im Folgenden näher auf das Kapitel „Ernährung“ der S3-Leitlinie eingegangen. Die Definitionen der Empfehlungsklassen und Evidenzhärtegrade finden sich zusammengefasst in den Tabellen 8.1. und 8.2. im Anhang.

5.4.1. Zusammenfassung der allgemeinen Entscheidungshilfen und der Empfehlungen für Ernährung unter Chemotherapie oder Strahlentherapie gemäß S3-Leitlinie

Wie auch in dieser Arbeit bereits erwähnt, wird in den S3-Leitlinien ebenfalls der Zusammenhang zwischen eingeschränktem Ernährungsstatus und reduzierter Lebensqualität, geringerer körperlicher Aktivität, häufigeren Therapie-assoziierten Nebenwirkungen, geringerem Ansprechen auf antitumorale Therapie sowie reduzierter Überlebenszeit beschrieben. Auf diesem Hintergrund wurde folgende Empfehlung mit dem Empfehlungsgrad B, Level of Evidence 2a, formuliert:

„Der Ernährungsstatus sollte bei allen Tumorpatienten, beginnend mit der Diagnosestellung, bei jedem Patientenkontakt beurteilt werden, um Interventionen frühzeitig einleiten zu

können, bevor es zu schwer beeinflussbaren Einschränkungen des Allgemeinzustands kommt.“ (96)

Bezüglich der Durchführung einer enteralen oder parenteralen Ernährung unter tumorspezifischer Therapie erhöht nach der in den Leitlinien angegebenen Literatur eine routinemäßig durchgeführte oder prophylaktische Ernährungstherapie während einer Chemotherapie weder das Tumoransprechen noch Chemotherapie-assoziierte Nebenwirkungen. In den Hintergrundinformationen wird außerdem erwähnt, dass Studien über Ernährungsinterventionen parallel zu Radio- und/oder Chemotherapie mögliche Nachteile ergaben, wenn Patienten, die weder mangelernährt noch in der oralen Nahrungsaufnahme eingeschränkt waren, enteral oder parenteral ernährt wurden. Somit einigte man sich auf folgenden Hinweis mit Empfehlungsgrad B, Level of Evidence 1a:

„Eine routinemäßige parenterale oder enterale Ernährung sollte weder während Chemotherapie oder Strahlentherapie noch während kombinierter Behandlung eingesetzt werden.“ (96)

In diesem Zusammenhang gilt auch die konsensbasierte Empfehlung, Level of Evidence GCP:

„Eine Ernährungstherapie sollte regelmäßig erfolgen, wenn die normale Nahrungsaufnahme unzureichend ist, um einer mit Mangelernährung assoziierten Prognoseeinschränkung entgegenzuwirken.“ (96)

Eine weitere konsensbasierte Empfehlung für die Ernährung von Tumorkranken in der Palliativsituation beruht auf der Berücksichtigung symptombezogener, praktischer, ethischer und prognostischer Aspekte und einer möglichen Verbesserung der Lebensqualität. Liegt bei unheilbarer Tumorerkrankung ein Gewichtsverlust aufgrund unzureichender Nahrungsaufnahme vor, wird in den Leitlinien eine supplementierende parenterale Nährstoffgabe durchaus befürwortet. Level of Evidence GCP:

„Auch bei Tumorkranken, die palliativ behandelt werden, sollte der Ernährungszustand regelmäßig beurteilt werden und bei der Feststellung eines Defizits sollte eine Intervention frühzeitig eingeleitet werden.“ (96)

5.4.2. Gezielte Ernährungstherapie im perioperativen Rahmen

Wie bereits von Zürcher gefordert, ist bei mangelernährten Patienten präoperativ eine gezielte orale, enterale oder wenn dies nicht möglich ist, eine parenterale Ernährungstherapie über zehn bis 14 Tage angezeigt um Nährstoff- und Energiedefizite aufzufüllen. Bei Patienten mit einem Gewichtsverlust von $> 10\%$ sollten deshalb große Operationen verschoben werden (5). Diese Empfehlung ist nun annähernd auch in den S3-Leitlinien für das Magenkarzinom enthalten. Durch eine präoperative parenterale Ernährung von mindestens zehn Tagen konnte zum Beispiel in einer Studie bei mangelernährten Patienten mit gastrointestinalen Tumoren eine signifikante Reduktion postoperativer Komplikationen um ein Drittel erreicht werden (96,97). Darauf basierend werden folgende Empfehlungen in den S3-Leitlinien festgehalten (jeweils Empfehlungsgrad B, Level of Evidence Ib):

„Patienten mit hohem ernährungsmedizinischem Risiko sollten für eine Dauer von 10-14 Tagen präoperativ eine gezielte Ernährungstherapie erhalten, auch wenn dafür die Operation verschoben werden muss.“

„Schwer mangelernährte Patienten, die sich nicht ausreichend oral oder enteral ernähren, sollten präoperativ parenteral ernährt werden.“ (96)

Bezüglich der Indikationsstellung zur Ernährungstherapie stimmen die S3-Leitlinien für das Magenkarzinom mit den DGEM-Leitlinien überein: so ist bei Patienten ohne Zeichen einer Mangelernährung eine künstliche Ernährungstherapie (wenn möglich enteral) indiziert, wenn diese für voraussichtlich mehr als sieben Tage keine Nahrung zu sich nehmen können oder sich perioperativ voraussichtlich über mehr als zehn Tage oral nur unzureichend ($< 60\%$ der empfohlenen Zufuhr) ernähren können (7, 96).

Auch wird in den S3-Leitlinien unabhängig vom Ernährungszustand vor belastenden Operationen (z. B. vor Ösophagus-, Magenresektion oder Duodenopankreatektomie die Anwendung einer Trink- oder Sondennahrung mit immunmodulierenden Substanzen (Arginin, Omega-3-Fettsäuren, Nukleotide) empfohlen.

Postoperativ wird ein enteraler oder oraler Kostaufbau innerhalb der nächsten 24 Stunden angestrebt, diesbezüglich sollte die Ernährung über eine distal der Anastomose eingebrachte Sonde erfolgen.

Level of Evidence GCP:

„Nach Ösophagektomie oder Gastrektomie sollte eine enterale Sondenernährung frühzeitig innerhalb von 24 Stunden postoperativ begonnen werden.“ (96)

5.5. Praktikabilität von Diagnostik, Durchführung und Vernetzung der PE im stationären und ambulanten Bereich

Das bereits in Kapitel 5.1.1. erwähnte "3-Stufen-Programm" sollte bei jedem Tumorpatienten auch außerhalb von Studien durchgeführt werden. Die Erfassung der Screeningparameter Normalgewicht, aktuelles Gewicht und Gewichtsverlust in sechs Monaten benötigt nur wenige Minuten und ist im klinischen Alltag jederzeit vom ärztlichen oder pflegerischen Personal machbar. Liegt jedoch ein ungewollter Gewichtsverlust vor, sollte die darüber hinausgehende Diagnostik erfolgen: für Anamnese inklusive Ermittlung der täglichen oralen Kalorienaufnahme mittels des 24-Stunden-Recall-Bogens, Einschätzung des Karnofsky-Leistungsindex sowie Durchführung der BIA-Messung durch eine Fachkraft für ernährungsmedizinische Diagnostik wurden pro Patient mindestens 45 Minuten Zeit benötigt. In diesem Rahmen erwies sich vor allem das Ausfüllen des 24-Stunden-Recall-Bogens (siehe Anhang) als zeitraubend, viele Patienten kamen mit den geforderten Mengenangaben (z. B. „Geflügel ohne Haut 125g“) nicht zurecht, und die detailliert aufgelisteten Nahrungsmittel (z. B. Joghurt mit Frucht 1,5% und Joghurt mit Frucht 3,5%) verlangten einiges an Erinnerungsvermögen, so dass reichliche Nachfragen sowohl von Patientenseite als auch von Seiten der Ernährungsfachkraft nötig waren.

Durch den speziellen Einsatz der ausgebildeten Fachkraft war somit neben einer immensen Zeitersparnis für das ärztliche Personal ein standardisierter Ablauf und ein zeitnahe Beginn der ernährungsmedizinischen Intervention gewährleistet.

Die Fachkraft für ernährungsmedizinische Diagnostik kümmerte sich schließlich auch um den weiteren Ablauf, bzw. um die Organisation der parenteralen Ernährung im häuslichen Umfeld. Bei einem Großteil der Patienten hat es sich bewährt, die intravenöse Ernährung zunächst im Rahmen eines stationären Aufenthaltes zu beginnen, für die Fortführung im häuslichen Rahmen wurde die Nährlösung meist durch den Hausarzt oder unsere onkologische Ambulanz rezeptiert und die Ernährungsintervention durch den beauftragten Ernährungsdienst überwacht. Häufig wurde zusätzlich mit Hilfe des Sozialdienstes ein ambulanter Pflegedienst organisiert.

5.5.1. Wirtschaftliche Aspekte der stationären und häuslichen parenteralen Ernährung

Nach den Leitlinien der DGEM führt die Etablierung eines Ernährungsteams für künstliche Ernährung sowie die Standardisierung der Produktauswahl und der Abläufe zu mehr Effektivität und Effizienz in der Durchführung der parenteralen Ernährung, zu erhöhter Qualität der Maßnahme und zu einer möglichen Kostenersparnis. Durch den Einsatz eines Ernährungsteams konnte in Studien die Anzahl von Katheterinfektionen und metabolischen Komplikationen reduziert werden, auch wurde der wirtschaftliche Vorteil durch die Einrichtung einer „Ernährungsschwester“ in Studien belegt (138).

Während des stationären Aufenthaltes erfolgt die Durchführung der PE in Zusammenarbeit mit der Krankenhausapotheke, so dass eine krankenhausinterne Leistungsabrechnung notwendig ist. Eine parenterale Ernährung für zu Hause ist verordnungsfähig (z. B. Rezeptierung durch den Hausarzt) und kann über die Krankenkassen abgerechnet werden, evtl. sind jedoch Zuzahlungen vom Patienten erforderlich (138).

5.5.2. Kosten einer parenteralen Ernährung inklusive Portanlage

Für eine parenterale Ernährung ist die Anlage eines zentralen Venenkatheters bzw. in den meisten Fällen ein Portsystem erforderlich. Nach Angaben vom Controlling, Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg, beträgt das DRG-Entgelt für eine Portanlage inklusive ärztlicher und pflegerischer Leistung mit Anästhesie, OP-Team und Überwachung 1691 Euro (persönliche Mitteilung Oberarzt Dr. Bothschafter, Gefäßchirurgie, Krankenhaus Barmherzige Brüder, Regensburg). Der Verkaufspreis für die Ernährungslösung beträgt laut „Roter Liste“ und den Angaben der Apotheke, Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg, zum Beispiel für vier Beutel Olimel 3,4% 1500ml:743,96 Euro.

Der Pflegedienst erhält für das Spülen des Portsystems 3,45 Euro und „Anhängen“ der Ernährungsinfusion jeweils 2,13 Euro, bzw. insgesamt 5,58 Euro, hinzu kommt eine Anfahrtspauschale von 4,53 Euro. Weitere Serviceleistungen der für unsere Studienpatienten zuständigen freien Mitarbeiter des Ernährungsdienstes sind bereits in der Provision für die Vermittlung der Ernährungslösung enthalten (persönliche Mitteilung von Hr. Faulhammer, Pflegekraft und Mitarbeiter der Firma B. Braun TravaCare). Somit betragen zum Beispiel die

Kosten für einen Monat (30 Tage) tägliche parenterale Ernährung mit einem 1500ml-Beutel 5883 Euro.

5.5.3. Kosten- und Budgetrelevanz der Mangelernährung

Den Kosten einer Ernährungsintervention stehen die durch Mangelernährung unmittelbar verursachten Kosten gegenüber. Wie von Löser in einem Übersichtsartikel beschrieben, fallen für das Gesundheitssystem in Deutschland nach systematischen Analysen Zusatzkosten aufgrund von Mangelernährung in einer Größenordnung von ca. neun Milliarden Euro pro Jahr an. Somit ist neben den wissenschaftlich belegten klinischen Folgen eine Mangelernährung höchst budgetrelevant. Auch sei laut Löser durch neuere Daten belegt, dass eine frühzeitige Ernährungsintervention bei erkannter Mangelernährung eine der wenigen Maßnahmen zur Einsparung von Kosten auf betriebs- und volkswirtschaftlicher Ebene ist (139).

5.6. Psychosoziale Faktoren

Die tägliche Nahrungsaufnahme kann für viele Tumorkranken, insbesondere bei bereits eingetretenem Gewichtsverlust, Frustration und Verzweiflung bedeuten und somit als Ursache für psychische Probleme gelten (5).

So wird in Studien die Ernährungssituation von Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden vor Einleitung einer parenteralen Ernährung häufig als Quälerei empfunden, die Betroffenen möchten essen und versuchen es immer wieder, sind aber dazu nicht in der Lage. Auch die Familie versucht den Patienten vergeblich zum Essen zu überreden und erlebt dabei Machtlosigkeit und Enttäuschung. Die heimparenterale Ernährung (HPE) ermöglichte schließlich das Gefühl von Erleichterung und Sicherheit bezüglich der Ernährungsbedürfnisse, welches sich direkt positiv auf die Lebensqualität, Energie und Kraft auswirkte. Die durch die HPE bedingten Einschränkungen im Familienleben wurden durch die positiven Effekte für die ganze Familie ausgeglichen (74, 75).

Eine weitere Untersuchung der Lebensqualität und der Erfahrungen unter einer dauerhaften Heimparenteralen Ernährung bei Erwachsenen mit Ernährungsstörungen ergab unter den 24

Studienteilnehmern das Gefühl von ernährungstechnischer Sicherheit und Zufriedenheit im Leben, bzw. wurde die Lebensqualität unter Heimparenteraler Ernährung von der Mehrheit (21 Patienten) als „gut“ bis „wundervoll“ beschrieben (73).

6. Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Dissertation wurde im Rahmen einer prospektiven Beobachtungsstudie an zytostatisch behandelten Tumorpatienten mit ungewolltem Gewichtsverlust der Einfluss einer parenteralen Ernährung auf den Ernährungsstatus sowie auf symptom- und nebenwirkungsbedingte Einschränkungen der Aktivität untersucht. Während regelmäßiger Kontrollen des Ernährungs- und Allgemeinzustandes unter der Therapie, konnte neben der Ermittlung von Körpergewicht, BMI, oraler Kalorienaufnahme und des Karnofsky-Leistungsindex auch die Bedeutung der Bio Impedanz-Analyse als Messinstrument der Körperkompartimente und stoffwechselaktiver Körperzellen überprüft werden, zusätzlich wurde in der praktischen Anwendung die Durchführbarkeit der Ernährungsanamnese sowie die Verabreichung und Verträglichkeit der parenteralen Ernährung getestet.

Eingeschlossen wurden 46 Patienten mit histologisch gesicherter Tumorerkrankung und einer unfreiwilligen Gewichtsabnahme von mehr als zehn Prozent in den letzten sechs Monaten, bei denen die Indikation für eine Chemotherapie bestand und deren voraussichtliche Lebenserwartung mehr als sechs Monate betrug. Unter der parenteralen Ernährung konnte eine Stabilisierung des Körpergewichts, des Body mass index, der BIA-Parameter und des Karnofsky-Index erreicht werden, außerdem wurde eine Steigerung der medianen oralen Kalorienaufnahme von 1025 kcal/Tag auf 1717 kcal/Tag verzeichnet.

Angesichts der bereits in der Literatur belegten negativen Folgen einer Mangelernährung bei Tumorpatienten für die Lebensqualität und Prognose sowie einer ungünstigen Beeinflussung des Ansprechens auf die antitumorale Therapie und auch die Überlebenszeit konnte durch die parenterale Ernährung ein weiterer Gewichtsverlust und vor allem bei frühzeitiger Intervention das Auftreten einer Tumorkachexie vermieden werden. Die gewichtsadaptierte, zusätzlich zur oralen Ernährung durchgeführte intravenöse Alimentation mit einer Energiezufuhr von weniger als 30kcal/kg Körpergewicht erwies sich im allgemeinen als gut verträglich, Infektionskomplikationen traten nur bei einem Patienten im Sinne einer Portkatheterinfektion auf. Es wird angenommen, dass die in früherer Literatur beschriebenen erhöhten Komplikationsraten teilweise auf eine damals erfolgte totale parenterale Hyperalimentation mit einer Applikation von mehr als 30kcal/kg Körpergewicht beruhen.

Im Rahmen der Ernährungsanamnese wurde die täglich orale Kalorienaufnahme mittels des „24-Stunden-Recall-Bogen“ erfragt, dies erschien jedoch in der klinischen Anwendung zu

kompliziert, für viele Patienten war es oft schwierig genauere Mengenangaben in Gramm zu dokumentieren. Der Zeitaufwand für die Anamnese inklusive Ermittlung des Ernährungsstatus betrug außerdem auch aufgrund vieler Nachfragen von Seiten der Patienten mindestens 45 Minuten. Für zukünftige Dokumentationen des Essverhaltens würden wir ein vereinfachteres, standardisiertes Formular favorisieren, bzw. wäre evtl. eine ungefähre Einschätzung der Kalorienmenge für Frühstück, Mittag- und Abendessen durch die Ernährungsfachkraft wahrscheinlich ausreichend.

Die BIA-Messung erwies sich während der Studie als brauchbare Methode zur Ermittlung der Körperkomposition. Nach der bestehenden Literatur gelten als prognoserelevante zentrale Größen vor allem der Phasenwinkel sowie die ECM und BCM. Mit einem tragbaren BIA-Gerät und einem Zeitaufwand von ca. 10-15 Minuten waren die Messungen einfach durchzuführen. Statistisch lag in unserer Untersuchung keine Korrelation zwischen BIA-Parametern und Körpergewicht sowie BMI vor, eine Veränderung der Körperkomposition durch eventuelle Hydrierungsstörungen, Ergüsse und /oder körperliche Aktivität spiegeln sich nicht unbedingt gleich im Körpergewicht wieder. Somit kann durch die BIA-Messung eventuell eine frühzeitige Veränderung des Ernährungszustandes festgestellt werden. Anzumerken ist jedoch, dass häufig valide Eichgleichungen für das jeweilige Patientenkollektiv fehlen und Störfaktoren die elektrische Widerstandsmessung beeinflussen.

Der unfreiwillige Gewichtsverlust bei Tumorpatienten von mehr als zehn Prozent kann auch nach der Literaturlage als relevanter Parameter zur Indikationsstellung für eine parenterale Ernährung betrachtet werden. Die PE wurde sowohl stationär als auch ambulant nach den Empfehlungen der Leitlinien und durch Unterstützung eines Ernährungsteams durchgeführt. Mit Hilfe der Fachkraft für Ernährungsdiagnostik konnte auch eine problemlose Vernetzung der stationären Behandlung mit der ambulant fortgeführten Ernährungstherapie erfolgen.

Unsere Studie leistet einen Beitrag zu Verbesserungen in der Supportivtherapie von mangelernährten Patienten. Zukünftige, vor allem randomisierte Studien, müssen weiteren Aufschluss über einen möglichen signifikanten Einfluss einer definierten parenteralen Ernährung auf die Überlebenszeit und die Lebensqualität, erfasst mittels eines validierten Fragebogens, z. B. nach EORTC, geben.

7. Literaturverzeichnis

1. Arends J. Pathophysiologie der Mangelernährung bei Tumorpatienten. *ÄP Onkologie* 3_2010; 12-15.
2. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic Effect of Weight Loss Prior to Chemotherapy in Cancer Patients. *Am J Med* 1980; 69: 491-497
3. Böcker, Denz, Heitz. Pathologie. Urban & Fischer Verlag 2008; 211
4. Mayer F, Kanz L, Zürcher G. Gastrointestinale Nebenwirkungen und Ernährung bei Tumorthherapie. *Onkologie* 2008; 14: 58-64
5. Zürcher G. Wann und wie sollen Tumorpatienten ernährt werden? *Onkologie* 2008; 14: 15-21
6. Arends J. Mangelernährung bei Tumorpatienten. *Onkologie* 2008; 14: 9-14
7. Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. DGEM-Leitlinien Enterale und Parenterale Ernährung, Kurzfassung; Georg Thieme Verlag 2008; 1-2, 4-19, 51-56
8. Silbernagl S, Despopoulos A. Taschenatlas der Physiologie; Georg Thieme Verlag 1991; 196
9. Schütz T, Herbst B, Weimann A. ESPEN-Leitlinien Parenterale Ernährung-Zusammenfassung. *Aktuel Ernährungsmed* 2010; 35: 68-87
10. Bischoff SC, Mader S, Stähr H, et al. Ambulante ärztliche Betreuung von mangelernährten und künstlich ernährten Patienten im Rahmen eines integrierten Versorgungskonzepts. *Aktuel Ernährungsmed* 2010; 35: 57-67
11. Fredrix EW, Wouters EF, Soeters PB, et al. Resting energy expenditure in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer* 1991; 68 (7): 1616-1621
12. Staal-van den Brekel AJ, Schols AM, ten Velde GP, et al. Analysis of the energy balance in lung cancer patients. *Cancer Res* 1994; 54 (24): 6430-6433
13. Stallings VA, Vaismann N, Chan HS, et al. Energy metabolism in children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Res* 1989; 26 (2): 154-157
14. Peacock JL, Inculet RI, Corsey R, et al. Resting energy expenditure and body cell mass alterations in noncachectic patients with sarcomas. *Surgery* 1987; 102 (3): 465-472
15. Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med* 1995; 332 (10): 621-628

-
16. Biesalski HK. Mikronährstoffsupplemente bei onkologischen Patienten. *Onkologe* 2008; 14: 45-57
 17. Stobäus N, Normann K, Pirlich M. Phasenwinkel und Bioelektrische Impedanzvektoranalyse – Klinische Anwendbarkeit der Impedanzparameter. *Aktuel Ernährungsmed* 2010; 35: 124-130
 18. Barth S. *Ernährungsmedizin Basics*. Urban & Fischer Verlag 2009; 38-39
 19. Schauder P, Ollenschläger G. *Ernährungsmedizin – Prävention und Therapie*. Urban & Fischer Verlag 2006, 481-497
 20. Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2009; 28: 445-454
 21. Lochs H, Allison SP, Meier R, et al. Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition : Terminology, Definitions and General Topics. *Clin Nutr* 2006; 25: 180-186
 22. Tocco-Bradley R, Georgieff M, Jones CT, et al. Changes in energy expenditure and fat metabolism in rats infused with interleukin-1. *Eur J Clin Invest* 1987; 17(6): 504-510
 23. Van der Poll T, Romijn JA, Endert E, et al. Tumor necrosis factor mimics the metabolic response to acute infection in healthy humans. *Am J Physiol* 1991; 261: E457-465
 24. Hellerstein MK, Meydani SN, Meydani M, et al. Interleukin-1-induced anorexia in the rat. Influence of prostaglandins. *J Clin Invest* 1989; 84(1): 228-235
 25. Sonti G, Ilyin SE, Plata-Salaman CR. Anorexia induced by cytokine interactions at pathophysiological concentrations. *Am J Physiol* 1996; 270(6 Pt 2): R1394-1402
 26. Davis MP, Dreicer R, Walsh D, et al. Appetite and cancer associated anorexia: a review. *J Clin Oncol* 2004; 22:1510-1517
 27. Staal-van den Brekel AJ, Dentener MA, Schols AM, et al. Increased resting energy expenditure and weight loss are related to a systemic inflammatory response in lung cancer patients. *J Clin Oncol* 1995; 13(10): 2600-2605
 28. Kuroda K, Nakashima J, Kanao K, et al. Interleukin 6 is associated with cachexia in patients with prostate cancer. *Urology* 2007; 69(1):113-117
 29. Acharyya S, Ladner KJ, Nelsen LL, et al. Cancer cachexia is regulated by selective targeting of skeletal muscle gene products. *J Clin Invest* 2004; 114(3): 370-378
 30. Todorov P, Cariuk P, McDevitt T, et al. Characterization of a cancer cachectic factor. *Nature* 1996; 379(6567): 739-742

-
31. Cabal-Manzano R, Bhargava P, Torres-Duarte A, et al. Proteolysis-inducing factor is expressed in tumours of patients with gastrointestinal cancers and correlates with weight loss. *Br J Cancer* 2001; 84(12):1599-1601
 32. Todorov PT, McDevitt TM, Meyer DJ, et al. Purification and characterization of a tumor lipid-mobilizing factor. *Cancer Res* 1998; 58(11): 2353-2358
 33. Mason JB, Nitenber, G, Tisdale MJ. *Cancer & Nutrition: Prevention and Treatment*. Nestlé Nutrition Workshop Series Clinical & Performance Program, Nestec Ltd.; Vevey/S. Karger AG, Basel 2000; Vol.4: 135-146
 34. Todorov PT, Deacon M, Tisdale MJ. Structural analysis of a tumor-produced sulfated glycoprotein capable of initiating muscle protein degradation. *J Biol Chem* 1997; 272(19): 12279-12288
 35. Monitto CL, Dong SM, Jen J, et al. Characterization of a human homologue of proteolysis-inducing factor and its role in cancer cachexia. *Clin Cancer Res* 2004; 10(17): 5862-5869
 36. Wieland BM, Stewart GD, Skipworth RJ, et al. Is there a human homologue to the murine proteolysis-inducing factor? *Clin Cancer Res* 2007; 13(17): 4984-4992
 37. Lorite MJ, Smith HJ, Arnold JA, et al. Activation of ATP-ubiquitin-dependent proteolysis in skeletal muscle in vivo and murine myoblasts in vitro by a proteolysis-inducing factor (PIF). *Br J Cancer* 2001; 85(2): 297-302
 38. Llovera M, Garcia-Martinez C, Agell N, et al. TNF can directly induce the expression of ubiquitin-dependent proteolytic system in rat soleus muscles. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 230(2): 238-241
 39. Mitch WE, Goldberg AL. Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. *N Engl J Med* 1996; 335(25):1897-1905
 40. Fried SK, Zechner R. Cachectin/tumor necrosis factor decreases human adipose tissue lipoprotein lipase mRNA levels, synthesis, and activity. *J Lipid Res* 1989; 30(12): 1917-1923
 41. Zentella A, Manogue K, Cerami A. Cachectin/TNF-mediated lactate production in cultured myocytes is linked to activation of a futile substrate cycle. *Cytokine* 1993; 5(5): 436-447
 42. Tisdale MJ. Mechanisms of cancer cachexia. *Physiol Rev* 2009; 89(2): 381-410
 43. Andreyev HJN, Norman AR, Oates J, et al. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer* 1998 ; 34(4): 503-509
 44. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and Cancer. *Nature* 2002; 420(6917): 860-867
 45. Pirlich M, Schütz T, Norman K, et al. The German hospital malnutrition study. *Clin Nutr* 2006; 25(4): 563-572

-
46. Mercadante S. Parenteral versus enteral nutrition in cancer patients: indications and practice. *Support Care Cancer* 1998; 6(5): 85-93
 47. Tisdale MJ. Biomedicine. Protein loss in cancer cachexia. *Science* 2000; 289(5488): 2293-2294
 48. Van Eys J. Effect of nutritional status on responses to therapy. *Cancer Res* 1982; 42 (2 Suppl): 747s-753s
 49. Correia MI, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr* 2003; 22(3): 235-239
 50. Houten L, Reilley AA. An investigation of the cause of death from cancer. *J Surg Oncol* 1980; 13(2): 111-116
 51. Fredrix EW, Soeters PB, Wouters EF, et al. Effect of different tumor types in resting energy expenditure. *Cancer Res* 1991; 51(22): 6138-6141
 52. Falconer JS, Fearon KC, Plester CE, et al. Cytokines, the acute-phase response, and resting energy expenditure in cachectic patients with pancreatic cancer. *Ann Surg* 1994; 21(4): 325-331
 53. Holroyde CP, Skutches CL, Boden G, et al. Glucose metabolism in cachectic patients with colorectal cancer. *Cancer Res* 1984; 44(12 Pt 1): 5910-5913
 54. Eden E, Edström S, Bennegard K, et al. Glucose flux in relation to energy expenditure in malnourished patients with and without cancer during periods of fasting and feeding. *Cancer Res* 1984; 44(4): 1718-1724
 55. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11(1):8-13
 56. Müller MJ. Bioelektrische Impedanzanalyse. Auf dem Weg zu einer standardisierten Methode zur Charakterisierung der Körperzusammensetzung. *Aktuel Ernähr Med* 2000; 25: 167-169
 57. Norman K, Smoliner C, Valentini L, et al. Is bioelectrical impedance vector analysis of value in the elderly with malnutrition and impaired functionality? *Nutrition* 2007; 23(7-8): 564-569
 58. Gupta D, Lis CG, Dahlk SL, et al. The relationship between bioelectrical impedance phase angle and subjective global assessment in advanced colorectal cancer. *Nutr J* 2008; 7: 19
 59. http://www.charite.de/med_poli/Patinfo_40.html
 60. Bodine SC, Latres E, Baumhueter S, et al. Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy. *Science* 2001; 294(5547): 1704-1708

-
61. Gomes MD, Lecker SH, Jagoe R, et al. Atrogin-1, a muscle specific F-box protein highly expressed during muscle atrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(25): 14440-14445
 62. Hasselgreen PO. Glucocorticoids and muscle catabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999; 2(3): 201-205
 63. Jatoi A, Alberts SR, Foster N, et al. Is bortezomib, a proteasome inhibitor, effective in treating cancer-associated weight loss? Preliminary results from the North Central Cancer Treatment Group. *Support Care Cancer* 2005; 13(6): 381-386
 64. Müller RP, Seegenschmiedt MH, Höffken K, et al. Common Toxicity Criteria (CTC): Dokumentation von Nebenwirkungen in der Onkologie. *Dtsch Arztebl* 1999; 96(8): A-489-495
 65. Lasheen W, Walsh D. The cancer anorexia-cachexia syndrome: myth or reality? *Support Care Cancer* 2010; 18(2): 265-272
 66. Tracey KJ, Cerami A. Tumor necrosis factor in the malnutrition (cachexia) of infection and cancer. *Am J Trop Med Hyg* 1992; 47(1 Pt 2): 2-7
 67. Hardardottir I, Grunfeld C, Feingold KR. Effects of endotoxin and cytokines on lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5(3): 207-215
 68. Dörhöfer RP, Pirlich M. Das B.I.A. Kompendium 3. Ausgabe 04/2007. Data Input GmbH, Landwehrstr.54, 64293 Darmstadt
 69. Pirlich M, Schwenk A, Müller MJ, et al. DGEM-Leitlinie Enterale Ernährung: Ernährungsstatus. *Aktuel Ernaehr Med* 2003; 28, Supplement 1: S10-S25
 70. Kreymann G, Adolph M, Müller MJ. Leitlinie Parenterale Ernährung der DGEM: Energieumsatz und Energiezufuhr. *Aktuel Ernaehr Med* 2007; 32, Supplement 1: S8-S12
 71. Arends J., Zürcher G, Dossett A, et al. Leitlinie Parenterale Ernährung der DGEM: Nichtchirurgische Onkologie. *Aktuel Ernaehr Med* 2007; 32, Supplement 1: S124-S133
 72. Knox LS, Crosby LO, Feurer ID, et al. Energy expenditure in malnourished cancer patients. *Ann Surg* 1983; 197(2):152-161
 73. Winkler MF, Hagan E, Wetle T, et al. An exploration of quality of life and the experience of living with home parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010; 34(4): 395-407
 74. Orrevall Y, Tishelman C, Herrington MK, et al. The path from oral nutrition to home parenteral nutrition: a qualitative interview study of the experiences of advanced cancer patients and their families. *Clin Nutr* 2004; 23(6):1280-1287

-
75. Orrevall Y, Tishelman C, Permert J. Home parenteral nutrition: a qualitative interview study of the Experiences of advanced cancer patients and their families. *Clin Nutr* 2005; 24(6): 961-970
 76. Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K, et al. Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions. Summary of a conference sponsored by the National Institutes of Health, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, and American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr* 1997;66(3): 683-706
 77. Herndon JE, Fleishman S, Kornblith AB, et al. Is quality of life predictive of the survival of patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma? *Cancer* 1999; 85(2): 333-340
 78. Cunningham D, Pyrhönen S, James RD, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352(9138): 1413-1418
 79. Tan BH; Fearon KC. Cachexia: prevalence and impact in medicine. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11(4): 400-407
 80. Bosaeus I, Daneryd P, Svanberg E, et al. Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. *Int J Cancer* 2001; 93(3): 380-383.
 81. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, et al. Cancer: disease and nutrition are key determinants of patients` quality of life. *Support Care Cancer* 2004; 12(4): 246-252
 82. Hutton JL, Martin L, Field CJ, et al. Dietary patterns in patients with advanced cancer: implications for anorexia-cachexia therapy. *Am J Clin Nutr* 2006; 84(5): 1163-1170
 83. Adamietz IA. Ernährung bei Tumorpatienten. *Onkologe* 2010; 16: 81-96.
 84. Huhmann MB, Cunningham RS. Importance of nutritional screening in treatment of cancer-related weight loss. *Lancet Oncol* 2005; 6(5):334-343
 85. Toso S, Piccoli A, Gusella M, et al. Altered tissue electric properties in lung cancer patients as detected by bioelectric impedance vector analysis. *Nutrition* 2000; 16(2): 120-124
 86. Gupta D, Lammersfeld CA, Burrows JL, et al. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in advanced colorectal cancer. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6): 1634-1638
 87. Gupta D, Lis CG, Dahlk SL, et al. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in advanced pancreatic cancer. *Br J Nutr* 2004; 92(6): 957-962
 88. Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, et al. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in breast cancer. *BMC Cancer* 2008; 8: 249

-
89. Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, et al. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in stage IIIB and IV non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2009; 9: 37
 90. Selberg O, Böttcher J, Tusch G, et al. Identification of high- and low-risk patients before liver transplantation: a prospective cohort study of nutritional and metabolic parameters in 150 patients. *Hepatology* 1997; 25(3): 652-657
 91. Süttmann U, Ockenga J, Selberg O, et al. Incidence and prognostic value of malnutrition and wasting in human immunodeficiency virus-infected outpatients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 8(3): 239-246
 92. Kyle UG, Morabia A, Slosman DO, et al. Contribution of body composition to nutritional assessment at hospital admission in 995 patients: a controlled population study. *Br J Nutr* 2001; 86(6): 725-731
 93. Gupta D, Lis CG, Granick J, et al. Malnutrition was associated with poor quality of life in colorectal cancer: a retrospective analysis. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(7): 704-709
 94. Potter J, Langhorne P, Roberts M. Routine protein energy supplementation in adults: systematic review. *BMJ* 1998; 317(7157): 495-501
 95. Shang E, Weiss C, Post S, et al. The influence of early supplementation of parenteral nutrition on quality of life and body composition in patients with advanced cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30(3): 222-230
 96. „S3-Leitlinie Magencarcinom“. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e. V. und Deutschen Krebshilfe e. V., 07.02.2011
 97. Bozzetti F, Gavazzi C, Miceli R, et al. Perioperative total parenteral nutrition in malnourished, gastrointestinal cancer patients. A randomized clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000; 24(1): 7-14
 98. Seike J, Tangoku A, Yuasa Y, et al. The effect of nutritional support on the immune function in the acute postoperative period after esophageal cancer surgery: total parenteral nutrition versus enteral nutrition. *J Med Invest* 2011; 58(1-2): 75-80
 99. Bozzetti F, Braga M, Gianotti L, et al. Postoperative enteral versus parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2001; 358(9292):1487-1492
 100. Grosvenor M, Bulcavage L, Chlebowski RT. Symptoms potentially influencing weight loss in a cancer population. *Cancer* 1989; 63(2): 330-334.
 101. Pelzer U, Arnold D, Goevercin M, et al. Parenteral nutrition support for patients with pancreatic cancer. Results of a phase II study. *BMC Cancer* 2010; 10: 86
 102. Fietkau R, Riepl M, Kettner H, et al. Supportive use of megestrol acetate in patients with head and neck cancer during radio (chemo)therapy. *Eur J Cancer* 1997; 33(1): 75-79

-
103. Giacosa A, Frascio F, Sukkar SG, et al. Changes of nutritional and psychological status after megestrol acetate treatment of cancer cachexia. *Rivista Italiana di Nutrizione Parenterale e Enterale* 1997; 15: 20-23
 104. Nourissat A, Vasson MP, Merrouche Y, et al. Relationship between nutritional status and quality of life in patients with cancer. *Eur J Cancer* 2008; 44(9): 1238-1242
 105. Selberg O, Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur J Appl Physiol* 2001; 86(6): 509-516
 106. Dittmar M. Reliability and variability of bioimpedance measures in normal adults: effects of age, gender, and body mass. *Am J Phys Anthropol* 2003; 122(4): 361-370
 107. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. *Am J Clin Nutr* 1996; 64 (3 Suppl): 524S-532S
 108. Paton NI, Elia M, Jennings G, et al. Bioelectrical impedance analysis in human immunodeficiency virus-infected patients: comparison of single frequency with multifrequency, spectroscopy, and other novel approaches. *Nutrition* 1998; 14(9): 658-666
 109. Kotler DP, Burastero S, Wang J, et al. Prediction of body cell mass, fat-free mass, and total body water with bioelectrical impedance analysis: effects of race, sex, and disease. *Am J Clin Nutr* 1996; 64(3 Suppl): 489S-497S
 110. Holland JC, Rowland J, Plumb M. Psychological aspects of anorexia in Cancer Patients. *Cancer Res* 1977; 37(7 Pt 2): 2425-2428
 111. McNamara MJ, Alexander HR, Norton JA. Cytokines and their role in the pathophysiology of cancer cachexia. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1992; 16(6 Suppl): 50S-55S
 112. Souchon EA, Copeland EM, Watson P, et al. Intravenous hyperalimentation as an adjunct to cancer chemotherapy with 5-fluorouracil. *J Surg Res* 1975; 18(4): 451-454
 113. Copeland EM, Daly JM, Dudrick S. Nutrition as an adjunct to cancer treatment in the adult. *Cancer Res* 1977; 37(7 Pt 2): 2451-2456
 114. Bozzetti F, Cozzaglio L, Biganzoli E, et al. Quality of life and length of survival in advanced cancer patients on home parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2002; 21(4): 281-288
 115. De Blaauw I, Deutz NE, Von Meyenfeldt MF. Metabolic changes of cancer cachexia second of two parts. *Clin Nutr* 1997; 16(5): 223-228
 116. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Camilo ME. Does nutrition influence quality of life in cancer patients undergoing radiotherapy? *Radiother Oncol* 2003; 67(2): 213-220

-
117. Hartl WH, Jauch KW, Parhofer K, et al. Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The German Association for Nutritional Medicine. Complications and Monitoring- Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 11. GMS Ger Med Sci. 2009; 7: Doc17
 118. Chermes, I, Mashiach T, Amit A, et al. Home parenteral nutrition (HTPN) for incurable patients with cancer with gastrointestinal obstruction: do the benefits outweigh the risks? Med Oncol 2011; 28(1): 83-88
 119. Teichgräber UK, Pfitzmann R, Hofmann HA. Central venous port systems as an integral part of chemotherapy. Dtsch Arztebl Int 2011; 108(9): 147-154
 120. Klek S, Sierzega M, Szybinski P, et al. Perioperative nutrition in malnourished surgical cancer patients – a prospective, randomized, controlled clinical trial. Clin Nutr 2011; 30(6): 708-713. Epub 2011 Aug 5
 121. Thibault R, Pichard C. Parenteral nutrition in critical illness: Can it safely improve outcomes? Critl Care Clin 2010; 26(3): 467-480
 122. Pasquel FJ, Spiegelman R, McCauley M, et al. Hyperglycemia during total parenteral nutrition. An important marker of poor outcome and mortality in hospitalized patients. Diabetes care 2010; 33(4): 739-741
 123. Hays DM, Merritt RJ, White L, et al. Effect of total parenteral nutrition on marrow recovery during induction therapy for acute nonlymphocytic leukemia in childhood. Med Pediatr Oncol. 1983; 11(2): 134-140
 124. Shamberger RC, Pizzo PA, Goodgame JT Jr, et al. The effect of total parenteral nutrition on chemotherapy-induced myelosuppression. A randomized study. Am J Med. 1983; 74(1): 40-48
 125. Klein S, Koretz RL. Nutrition support in patients with cancer: what do the data really show? Nutr Clin Pract 1994; 9(3): 91-100
 126. Jehn U. Parenterale Ernährung onkologischer Patienten im Wandel. Wissenschaftliche Grundlagen und klinische Anwendung. Dtsch Med Wochenschr 2002; 127(50): 2682-2688
 127. Levine JA, Morgan MY. Preservation of macronutrient preferences in cancer anorexia. Br J Cancer 1998; 78(5): 579-581
 128. Bing C. Lipid mobilization in cachexia: mechanisms and mediators. Curr opin Support Palliat care 2011; 5(4): 356-360
 129. De Blaauw I, Deutz NE, Von Meyenfeldt MF. Metabolic changes in cancer cachexia – first of two parts. Clin Nutr 1997; 16(4):169-176
 130. Zuijdgeest-van Leeuwen SD, van den Berg JW, Wattimena JL, et al. Lipolysis and lipid oxidation in weight-losing cancer patients and healthy subjects. Metabolism 2000; 49(7): 931-936

-
131. Dessi S, Batetta B, Pulisci D, et al. Total and HDL cholesterol in human hematologic neoplasms. *Int J Hematol* 1991; 54(6): 483-486
 132. Dessi S, Batetta B, Anchisi C, et al. Cholesterol metabolism during the growth of a rat ascites hepatoma (Yoshida AH-130). *Br J Cancer* 1992; 66(5):787-793
 133. Dessi S, Batetta B, Spano O, et al. Perturbations of triglycerides but not of cholesterol metabolism are prevented by anti-tumour necrosis-factor treatment in rats bearing an ascites hepatoma (Yoshida AH-130). *Br J Cancer* 1995; 72(5): 1138-1143
 134. Yang H, Feng Y, Sun X, et al. Enteral versus parenteral nutrition: effect on intestinal barrier function. *Ann N Y Acad Sci.* 2009; 1165: 338-346
 135. Jeejeebhoy KN. Enteral nutrition versus parenteral nutrition – the risks and benefits. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2007; 4(5): 260-265
 136. Zaloga GP. Parenteral nutrition in adult inpatients with functioning gastrointestinal tracts: assessment of outcomes. *Lancet* 2006; 367(9516):1101-1111
 137. Bistrain BR. Update on parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2001; 74(2): 153-154
 138. Bischoff SC, Kester L, Meier R, et al. Organisation, Verordnung, Zubereitung und Logistik der parenteralen Ernährung im Krankenhaus und zu Hause; die Rolle von Ernährungsteams. *Aktuel Ernaehr Med* 2007; 32(Suppl 1): S35-S40
 139. Löser C. Unter-/Mangelernährung im Krankenhaus. *Aktuel Ernährungsmed* 2011; 36: 57-75

8. Anhang

8.7. Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford

Tabelle 8.1: *Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford bzgl. Therapie, Prävention, Ätiologie*

Level	Evidenz aufgrund von
Ia	Systematische Übersicht über kontrollierter Studien (RCT)
Ib	Eine geeignete geplante RCT (mit engem Konfidenzintervall)
Ic	Alle-oder-Keiner Prinzip
IIa	Systematischer Übersicht gut geplanter Kohortenstudien
IIb	Eine gut geplante Kohortenstudie oder ein RCT minderer Qualität
IIc	Wirkungs- und Erfolgsstudien, pharmakoökonomische und ökologische Studien
IIIa	Systematischer Übersicht gut geplanter Fall-Kontrollstudien
IIIb	Eine Fall-Kontrollstudie
IV	Fallserien oder Kohorten- und Fall-Kontrollstudien minderer Qualität
V	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung der Evidenz oder basierend auf physiologischen Modellen/Laborforschung
GCP	Good clinical practice

8.8. Einteilung der Empfehlungsklassen

Tabelle 8.2: *Einteilung der Empfehlungsklassen*

Klasse	Evidenzgrade	Erläuterung ist belegt durch
A	Ia, Ib	Schlüssige Literatur guter Qualität, die mind. eine randomisierte Studie enthält
B	IIa, IIb, III	gut durchgeführte, nicht randomisierte Studien
C	IV, V	Berichte und Meinungen von Expertenkreisen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten. Weist auf das Fehlen direkt anwendbarer klinischer Studien guter Qualität hin.
D		Keine Aussage möglich

8.9. 24-Stunden-Recall-Bogen

Dokumentationsbogen Ernährungsstatus/-therapie (bis Woche 16)

Krankenhaus Barmherzige Brüder
Regensburg

T- - -
Patientenkenntung (T-Initialen-Geb.Datum-Geschlecht)

I / 5
Bogen-Nr.

Datum der Erfassung: _____

T: _____

Kaffee · Tee · Getränke		
Anzahl	Faktor	Ergeb.
Mineralwasser (0,2 l)	0	
Bohnenkaffee (0,2 l)	0	
Tee (0,2 l)	0	
Zucker (1 Teel.; 2 Würfel)	3	
Trinkmilch im Kaffee	1	
Milchkaffee (halb/halb)	4	
Kondensmilch 10 % (1 Pk.)	1	
Fruchtsaft, Limonade (0,2 l)	9	
Diätgetränke (0,2 l)	3	
Alkoholfreies Bier (0,25 l)	7	
Bier (0,25 l)	11	
Malzbier (0,25 l)	14	
Wein (1/8l); Sekt (0,1 l)	9	
Liköre, Brantwein (2cl)	6	
Suppe		
Brühe, klar (0,25 l)	1	
Suppe mit Einlage, klar (0,25 l)	6	
Crème-Suppe (0,25 l)	12	
Pichelsteiner Eintopf (0,25 l)	16	

SUMME A: _____

SUMME Flüssigk. zufuhr oral: _____ ml/d

Zufuhr Trinknahrung/Milch: _____ ml/d

Zufuhr enteral: _____ ml/d

GESAMT (oral und enteral) _____ ml/d

Milch · Milchprodukte · Eier		
Anzahl	Faktor	Ergeb.
Trinkmilch 3,5 % (0,2 l)	13	
Trinkmilch 1,5 % (0,2 l)	9	
Kakao mit Milch (0,2 l)	16	
Buttermilch (0,2 l)	8	
Frucht-Buttermilch (0,2 l)	12	
Joghurt 3,5 %, natur (150g)	10	
Joghurt 3,5 %, Frucht (150g)	15	
Joghurt 1,5 %, natur (150g)	8	
Joghurt 1,5 %, Frucht (150g)	12	
Quark 40 % i. Tr. (1 Essl.)	5	
Quark 20 % i. Tr. (1 Essl.)	3	
Quark mager (1 Essl.)	2	
Frühstücksei (1 Stück)	8	
Ruhr-/Spiegelei (1 Ei + 1 Teel. Fett)	12	
Omelette (2 Eier + Fett)	41	
Brot · Cerealien		
Brot (Scheibe), Brötchen (Stück), Laugengebäck (Stück)	11	
Toast-Weißbrot (Scheibe)	7	
Krackerbrot, Zwieback (Scheibe)	3	
Croissant (Stück)	19	
Schoko-Croissant (Stück)	25	
Haferflocken, Müsli (1 Essl.)	4	
Cornflakes (30 g = 1 Dessertschüss.)	11	

SUMME B: _____

Brotbelag		
Anzahl	Faktor	Ergeb.
Butter/Margarine (1 Teel.)	4	
Halbfettbutter-/Marg. (1 Teel.)	2	
Marmelade, Honig (1 Teel.)	3	
Schoko-Creme (1 Teel.)	5	
Erdnuß-Creme (1 Teel.)	8	
pfl. Brotaufstrich (1 Teel.)	4	
Wurstaufschnitt (pro Brot)	8	
Streichwurst, Hartwurst Salami (pro Brot)	10	
Schinken roh (pro Brot)	11	
Aufschnitt/Streichwurst, fettreduziert (pro Brot)	6	
Schinken gekocht (pro Brot)	4	
Käse, vollfett (pro Brot)	11	
Käse, fettreduziert (pro Brot)	7	
Kartoffeln · Beilagen		
Pell-/Salzkanoffeln (3-4 St)	14	
Kartoffelpüree (200 g)	13	
Klöße/Knödel (1 Stück)	9	
Pommes frites (150 g)	38	
Bratkartoffeln (200g)	31	
Kartoffelpuffer (1 Stück)	10	
Teigwaren, roh (50g = 1 Portion)	17	
Reis, gekocht (150g = 1 Portion)	18	

SUMME C: _____

Fleisch (verzehrbar, inkl. 1 Teel. Zubereitungsfett)		
Anzahl	Faktor	Ergeb.
Steak/Schnitzel (125g)	17	
Hackfleisch (100 g)	27	
Speck/Bauchfleisch (30 g)	27	
Gulasch mit Soße (125 g)	20	
Bratwurst (150 g, 1 St)	50	
Bockwurst/Wiener (100g)	33	
Hähnchenschlegel (1 St)	26	
Geflügel mit Haut (125g)	22	
Geflügel ohne Haut (125g)	17	
Innereien (125 g)	20	
Fisch		
Fisch getr., paniert (100 g)	21	
Fisch gegart (150 g)	12	
Fischstäbchen (Stück)	6	
Soße		
Grundsoße (4 Essl.)	2	
Ketchup (1 Essl.)	2	
Mayonnaise 80 % (1 Essl.)	18	
Mayonnaise 50 % (1 Essl.)	12	
Fertiggerichte		
Milchreis (200 g)	22	
Dampfnudel (1 Stück)	17	
Plattkuchen (1 Stück)	22	
Apfelmus (125 g)	10	
Pizza (250 g)	60	
Lasagne (450 g)	72	
Käse gerieben (1 Essl.)	7	
Spagetti Bolognaise (250g)	16	

SUMME D: _____

Obst		
Anzahl	Faktor	Ergeb.
Apfel/Birne (mittelgroß)	7	
Banane (mittelgroß)	11	
½ Orange, 1 Mandarine	3	
Nektarine/Pfirsich (Stück)	5	
Weintrauben (125g = 2 Hände)	9	
Kiwi (1 Stück)	4	
Erdbeeren (125 g, = 1 Hand)	4	
Pflaumen, Kirschen (= 2 Hände)	6	
Trockenobst (25 g)	7	
Gemüse · Salat		
Gemüse ohne Soße (150g)	3	
Gemüse mit Soße (150 g)	13	
Gemüse, Dose (150 g)	5	
Hülsenfrüchte roh, reif (60g)	18	
Blatt-/Gemüse-Salat mit Dressing (1 Schälchen)	7	
Kuchen · Dessert		
Obstkuchen (1 Stück)	17	
Sahne (1 Essl.)	4	
Rührkuchen (1 Stück)	27	
Torten (1 Stück)	34	
Keks (1 Stück)	2	
Hefezopf (Stück)	22	
Blätterteigstückchen (70g)	23	
Pudding (125 g)	14	
Grießbrei (150 g)	11	
Milchspeiseeis (1 Kugel)	7	
Fruchteis (1 Kugel)	5	
Obstsalat (125 g)	11	

SUMME E: _____

Süßwaren · Snacks		
Anzahl	Faktor	Ergeb.
Schokolade (1 Stück, 7g)	4	
Schokoriegel (1 Stück, 50g)	25	
Praline (1 Stück)	5	
Bonbon (1 Stück)	2	
Salzgebäck, Kracker (5 g)	2	
Kartoffelchips (10 g)	6	
Erd-/andere Nüsse (1 Essl.)	6	
Diabetiker-Produkte		
Diat-Bonbon (1 Stück)	2	
Diat-Keks (1 Stück)	5	
Diat-Printen (1 Stück)	8	
Diat-Früchte, im Glas (100g)	3	
Diat-Schokolade (1 Stück, 8g)	4	
Diabetiker-Eis (1 Kugel)	11	

SUMME F: _____

SUMME A	
SUMME B	
SUMME C	
SUMME D	
SUMME E	
SUMME F	

GESAMTSUMME des 24h-Recalls: _____

l x 10 kcal

= Gesamtenergieaufnahme oral: _____ kcal

= Energiezufuhr mittels Trinknahrung: _____ kcal

GESAMT (oral und enteral) _____ kcal

8.10. Anforderungsformular für parenterale Ernährung

Ausgedruckt unterliegt das Dokument nicht dem Änderungsdienst

Klinik für Onkologie und Hämatologie
Chefarzt Prof. Dr. Jan Braess

KH Barmherzige Brüder - MK IV - Postfach 100635 - 93006 Regensburg

Herrn
Faulhammer Günther
Josef-Binnerstr. 3
93155 Hemau
Tel: 09491/3193
Fax: 09491/953344
Mobil: 0176/16001855
email: medfa@gmx.de

Akademisches Lehrkrankenhaus
der Universität Regensburg
DIN EN ISO 9001:2008/proCum Cert zertifiziert

Telefon: 0941 369-2151
Telefax: 0941 369-2155
onkologie@
barmherzige-regensburg.de
www.barmherzige-regensburg.de

Patient:
(Aufkleber)

Gewicht:
BMI:
Impedanzmessung:
Größe:

Diagnose:

Begründung:	Gewichtsverlust/Tumorkachexie () Erbrechen ()	Dysphagie () anderes ():
-------------	--	-------------------------------

Aktuelle Therapie:	Chemotherapie ()	Strahlentherapie ()	BSC ()
--------------------	-------------------	----------------------	---------

Begleiterkrankungen:	Herzinsuffizienz ()	Diabetes mellitus ()	andere ()
----------------------	----------------------	-----------------------	------------

Parenterale Ernährungsempfehlung:				
Täglich ()	jeden 2. Tag ()	tags ()	nachts ()	sonstiges ():
Volumen (ml):				
Gesamtkaloriengehalt:				

Entlassungsdatum:

Mit freundlichen Grüßen

Datum, Unterschrift Arzt

Gefaxt ()


Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg
Prüfsteiger Straße 89
93046 Regensburg
Träger: Barmherzige Brüder
gemeinnützige Krankenkasse GmbH

Geschäftsführer:
Peter Lenz (Vorsitzender)
Sabine Seher, Dr. Andreas Kestler
Christina Kuhl,
Nadine Schweiß-Pogorell

Stitz Regensburg, Amtsgericht Regensburg
HRB 15311
Finanzamt München
UStNr. des Organträgers
143242/90278

LISA Bank Regensburg eG
Konto 1 101 850, BLZ 750 603 00
Sparkasse Regensburg
Konto 802, BLZ 750 500 00

8.11. Anamnesebogen

	Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg	Klinik für Innere Medizin IV Onkologie/ Hämatologie Chefarzt Prof. E.-D. Kreuser
---	--	---

Ernährungsanamnese am

Name: _____ (Patientenaufkleber)

Geburtsdatum: _____

Adresse: _____

Diagnose: _____

Größe : cm

Aktuelles Gewicht : kg

Unfreiwillige Gewichtsabnahme in 6 Monaten: kg

Orale Kalorienaufnahme (Kcal/Tag):

BIA-Messung am:

Chemotherapie – Regime: _____

Port – Implantation: ja ☐ nein ☐

Ernährungsempfehlung:

1. Enterale Ernährung pro Tag:

kcal ml

2. Parenterale Ernährung pro Tag:

KG Patienten	Volumen	Beutel	Gesamtenergie	
40-50 kg	1250 ml	Nutriflex Lipid Plus	1.265 kcal	<input type="checkbox"/>
50-60 kg	1500 ml	Olimel 3,3%	1.490 kcal	<input type="checkbox"/>
60-65 kg	1875 ml	Nutriflex Lipid Plus	1.900 kcal	<input type="checkbox"/>
>70 kg	2000 ml	Olimel 4,4%	2.270 kcal	<input type="checkbox"/>

Arztunterschrift: _____

Ernährungsanamnese
Seite 1 von 1

8.12. Toxizitätskriterien nach NCI

Tabelle 8.3: Kriterium „Fieber/Infektion“ mit seinen fünf Nebenkriterien

Fieber/Infektionen	
Grad (Toxizität)	1. Körpertemperatur
0	normal
1 (gering/leicht)	37,1 – 38,0 °C
2 (mäßig/deutlich)	38,1 – 40,0 °C
3 (stark/ausgeprägt)	> 40 °C für < 24h
4 (lebensbedrohlich)	> 40 °C für > 24h oder verbunden mit Hypotension
Grad (Toxizität)	2. Infektion
0	keine
1 (gering/leicht)	gering, nicht therapiebedürftig
2 (mäßig/deutlich)	mäßig, orale Antibiotika nötig
3 (stark/ausgeprägt)	stark, i.v. Antibiotika/Antimykotika
4 (lebensbedrohlich)	lebensbedrohliche Sepsis
Grad (Toxizität)	3. Schüttelfrost
0	kein
1 (gering/leicht)	gering oder kurzfristig
2 (mäßig/deutlich)	ausgeprägt und langanhaltend
3 (stark/ausgeprägt)	-
4 (lebensbedrohlich)	-
Grad (Toxizität)	4. Myalgie/Arthralgie
0	keine
1 (gering/leicht)	gering, keine Beeinträchtigung
2 (mäßig/deutlich)	mäßig, Bewegungseinschränkungen
3 (stark/ausgeprägt)	arbeitsunfähig
4 (lebensbedrohlich)	-
Grad (Toxizität)	5. Schweißausbruch
0	normal
1 (gering/leicht)	gering und gelegentlich
2 (mäßig/deutlich)	häufig und nassgeschwitzt
3 (stark/ausgeprägt)	-
4 (lebensbedrohlich)	-

8.13. Subjective Global Assessment (SGA)

Subjective Global Assessment (SGA) – Einschätzung des Ernährungszustandes <small>nach Detsky et al., JPEN 1987, 11: 8-13</small>																							
Name, Vorname: _____	Untersuchungsdatum: _____																						
Geburtsdatum: _____	Station: _____																						
A. Anamnese																							
1. Gewichtsveränderung																							
<ul style="list-style-type: none"> in den vergangenen 6 Monaten: _____ kg (_____ % Körpergewicht) 	Abnahme < 5% Körpergewicht Abnahme 5-10% Körpergewicht Abnahme >10% Körpergewicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																					
<ul style="list-style-type: none"> in den vergangenen zwei Wochen: 	Zunahme keine Veränderung Abnahme	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																					
2. Nahrungszufuhr																							
<ul style="list-style-type: none"> Veränderungen im Vergleich zur üblichen Zufuhr: 	nein ja → Dauer: _____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																					
<input type="checkbox"/> suboptimale feste Kost <input type="checkbox"/> ausschließlich Flüssigkost <input type="checkbox"/> hypokalorische Flüssigkeiten <input type="checkbox"/> keine Nahrungsaufnahme																							
3. Gastrointestinale Symptome (> 2 Wochen):																							
<input type="checkbox"/> Übelkeit <input type="checkbox"/> Erbrechen <input type="checkbox"/> Durchfall <input type="checkbox"/> Appetitlosigkeit	nein ja:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																					
4. Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit:																							
<ul style="list-style-type: none"> in den vergangenen 6 Monaten: 	keine mäßig / eingeschränkt arbeitsfähig stark / bettlägerig	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																					
<ul style="list-style-type: none"> in den vergangenen zwei Wochen: 	Verbesserung Verschlechterung	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																					
5. Auswirkung der Erkrankung auf den Nährstoffbedarf:																							
<ul style="list-style-type: none"> Hauptdiagnose: _____ metabolischer Bedarf 	kein / niedriger Stress mäßiger Stress hoher Stress	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																					
B. Körperliche Untersuchung																							
Verlust von subkutanem Fettgewebe Muskelschwund (Quadrizeps, Deltoidcus) Knöchelödem präsakrale Ödeme (Anasarka) Aszites	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="padding: 2px;">normal</th> <th style="padding: 2px;">leicht</th> <th style="padding: 2px;">mäßig</th> <th style="padding: 2px;">stark</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td style="height: 15px;"></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="height: 15px;"></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="height: 15px;"></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="height: 15px;"></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>			normal	leicht	mäßig	stark																
normal	leicht	mäßig	stark																				
C. Subjektive Einschätzung des Ernährungszustandes																							
A = gut ernährt			<input type="checkbox"/>																				
B = mäßig mangelernährt bzw. mit Verdacht auf Mangelernährung			<input type="checkbox"/>																				
C = schwer mangelernährt			<input type="checkbox"/>																				

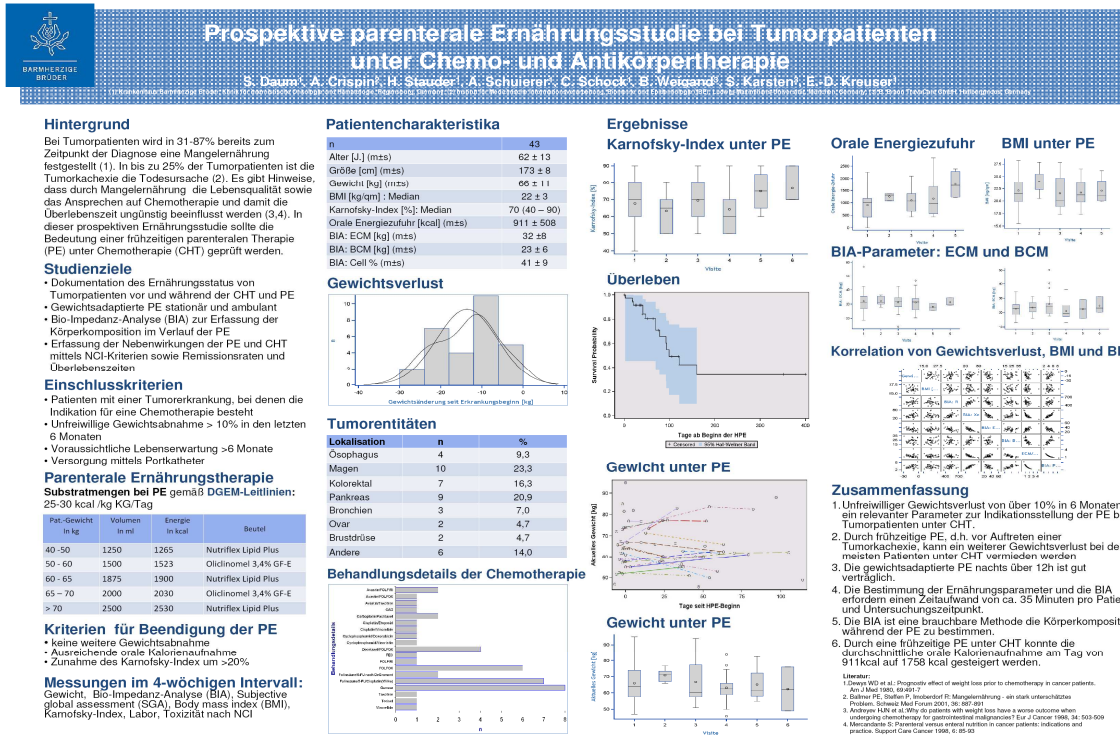
Unterstützt und bearbeitet von Dr. Tatjana Schütz und Prof. Dr. Mahlae "Matti". Kontakt: elke-tatjana.schuetz@med.uni-erlangen.de, Tel. 030-450 514 056

Anleitung zur EINSCHÄTZUNG DES ERNÄHRUNGSZUSTANDES MITTELS SUBJECTIVE GLOBAL ASSESSMENT (SGA)

nach ¹Detsky et al., JPEN 1987; 11: 8-13

<p>Beschreibung:</p> <p>Der SGA ist eine einfache, ohne apparativen Aufwand von Ärzten oder medizinischem Personal durchzuführende und reproduzierbare bed-side Methode zur Einschätzung des Ernährungszustandes bei ambulanten oder stationären Patienten.</p> <p>Grundlage:</p> <p>Auf Grundlage von <u>Anamnese</u> (Gewichtsveränderung, Nahrungszufuhr, gastrointestinale Symptome, Leistungsfähigkeit, Grunderkrankung) und <u>klinischer Untersuchung</u> (Unterhautfettgewebe, Muskelmasse, Ödeme) schätzt der Untersucher den Ernährungszustand des Patienten ein als:</p> <p>SGA A = gut ernährt</p> <p>SGA B = mäßig mangelernährt bzw. mit Verdacht auf Mangelernährung</p> <p>SGA C = schwer mangelernährt</p> <p>Die Zuordnung ergibt sich allein auf Grundlage der subjektiven Bewertung durch den Untersucher und nicht durch ein gewichtetes Punktschema. Das Hauptaugenmerk liegt dabei auf den Merkmalen Gewichtsverlust, verminderte Nahrungszufuhr, Verlust von subkutanem Fettgewebe und Muskelschwund. Die anderen Fragen sollen dem Untersucher als Check-Liste dabei helfen, den vom Patienten berichteten Gewichtsverlust und die veränderte Nahrungszufuhr zu erfassen.</p> <p>Durchführung (siehe SGA-Bogen):</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Gewichtsveränderung:</u> <ul style="list-style-type: none"> < 5 % des Körpergewichts: geringer Gew.verlust 5-10 % des Körpergewichts: potentiell bedeutsamer Gewichtsverlust > 10 % des Körpergewichts: bedeutsamer Gewichtsverlust Ein, auch hoher, Gewichtsverlust mit anschließender Gewichtskonstanz oder geringer Gewichtszunahme ist günstiger zu bewerten als ein andauernder Gewichtsverlust. - <u>Nahrungszufuhr:</u> im Vergleich zur üblichen Zufuhr: normal oder abnormal (Art?, wie lange?) - <u>Gastrointestinale Symptome</u> (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall), die täglich und über länger als zwei Wochen auftraten. - <u>Leistungsfähigkeit:</u> voll leistungsfähig, eingeschränkt leistungsfähig, gehfähig, bettlägerig - <u>Metabolischer Bedarf</u> der Grunderkrankung: Erkrankung mit hohem Stress, z.B. akuter Schub einer Colitis ulcerosa mit häufigen blutigen Stühlen; Erkrankung mit niedrigem Stress, z.B. latente Infektion, maligne Erkrankung 	<p>Besonderheiten bei der Interpretation von Gewichtsveränderungen</p> <p>SGA A: keine Zeichen einer Mangelernährung</p> <p>Eine kürzliche Gewichtszunahme, die nicht nur auf einer Flüssigkeitseinlagerung beruht, führt zu SGA A, auch wenn der Nettogewichtsverlust zwischen 5 und 10 % beträgt und der Patient einen geringen Verlust an subkutanem Fettgewebe aufweist. Dies gilt insbesondere dann, wenn der Patient eine Verbesserung der anderen anamnestischen Kriterien angibt (z.B. verbesserter Appetit).</p> <p>SGA B: mäßig mangelernährt bzw. mit Verdacht auf Mangelernährung</p> <p>Mindestens 5 % Gewichtsverlust in den Wochen vor Aufnahme ohne Gewichtsstabilisierung oder -zunahme zusammen mit einer deutlichen Abnahme der Nahrungszufuhr und einem geringen Verlust von subkutanem Fettgewebe oder geringem Muskelschwund.</p> <p>Abgrenzung zu SGA A: Bei Unsicherheiten und nicht eindeutig auf SGA B hinweisenden Merkmalen ist die Einleitung in SGA A angezeigt.</p> <p>SGA C: schwere Mangelernährung</p> <p>Offensichtliche körperliche Zeichen einer Mangelernährung wie hoher Verlust von subkutanem Fettgewebe, starker Muskelschwund, teilweise Ödeme bei gleichzeitigem Vorhandensein eines klaren und überzeugenden Gewichtsverlustes (>10 % des Körpergewichtes) und andere hinweisende Punkte in der Anamnese.</p> <p>Abgrenzung zu SGA B: SGA C erfordert eindeutige Hinweise auf eine schwere Mangelernährung. Bei zweifelhaften Merkmalen sollte SGA B vergeben werden.</p> <p>Achtung: Bei Patienten mit ausgeprägten Ödemen, Ascites oder Tumormasse kann die Höhe des Gewichtsverlustes leicht unterschätzt werden.</p> <p>Literatur:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP et al. What is subjective global assessment of nutritional status? JPEN 1987; 11: 8-13 2. Detsky AS, Baker JP, Mendicino RA, et al. Evaluating the accuracy of nutritional assessment techniques applied to hospitalized patients: Methodology and comparison. JPEN 1984; 8: 153-159 3. Baker JP, Detsky AS, Wesson D et al. Nutritional assessment: A comparison of clinical judgement and objective measurements. N Engl J Med 1982; 306: 889-892 4. Baker JP, Detsky AS, Wesson D et al. A comparison of the predictive value of nutritional assessment techniques. Hum Nutr Clin Nutr 1982; 33: 233-241
---	---


8.14. Poster-Darstellung DGHO-Jahrestagung Oktober 2010



8.15. Ethikvotum der Universität Regensburg

Klinikum der Universität Regensburg D-93042 Regensburg

Herrn
 Prof. Dr. med. Ernst-Dietrich Kreuser
 Klinik für Innere Medizin IV
 Krankenhaus der Barmherzigen Brüder
 Prüfeninger Straße 86
 93049 Regensburg



Universität Regensburg

ETHIKKOMMISSION
 an der Universität Regensburg
 PD Dr. med. Jörg Marienhagen MME
 Vorsitzender der Ethikkommission

Klinikum der Universität Regensburg
 Franz-Josef-Strauß-Allee 11
 93053 Regensburg
 Telefon (0941) 944-7503
 Telefax (0941) 944-5388
 ethikkommission@klinik.uni-regensburg.de
 http://ethikkommission.uni-regensburg.de
 Regensburg, den 19.11.2008 MÄvH
 Unser Zeichen: 06/139

Anwendungsbeobachtung: Implementierung einer standardisierten parenteralen Ernährung von Patienten mit gastrointestinalen Tumoren im stationären und ambulanten Bereich unter Chemo- und/oder Antikörpertherapie

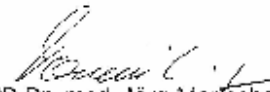
Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Kreuser,

Sie haben uns mit Schreiben vom 10.11.2008 die Unterlagen zur oben genannten Anwendungsbeobachtung zugesendet. Ich teile Ihnen namens der Ethikkommission an der Universität Regensburg mit, dass die Ethikkommission an der Universität Regensburg keine Bedenken gegen das vorgelegte Projekt hat und daher hiermit ein

positives Votum

erteilt.

Mit freundlichen Grüßen



PD Dr. med. Jörg Marienhagen MME
 Vorsitzender

8.16. Mündliche und schriftliche Aufklärung des Patienten

Prot. Nr. (wird in der TravaCare - Zentrale eingetragen):



Schweigepflichtsendschließungserklärung zur Patientendokumentation in der ambulanten intravenösen Ernährungstherapie

Hiermit entschlende ich meine behandelnden Arzt von seiner ärztlichen Schweigepflicht (§ 203 SGB V). Ich willige ein, dass Daten und Befunde, die im Zusammenhang mit der Behandlung stehen, gemäß dem Datenschutzgesetz (SGB X, 2. Kap.) in anonymisierter Form an TravaCare weitergeleitet und ausschließlich zu statistischen Zwecken genutzt werden dürfen.

Meine behandelnde/r Ärztin/Arzt hat mit mir ein Aufklärungsgespräch über die Verwendung der Daten geführt. Ich habe die Aufklärung verstanden und alle offenen Fragen wurden geklärt.

Name und Vorname des Patienten/der Patientin: _____

Ggf. juristischer Vertreter: _____

Behandelnder Arzt/Ärztin: _____

..... den Datum Unterschrift des Patienten/der Patientin bzw. juristischer Vertreter

..... den Datum Unterschrift des behandelnden Arztes

8.13. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Prof. Dr. med. E.-D. Kreuser, ehemaliger Chefarzt der Medizinischen Klinik für internistische Onkologie und Hämatologie im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in Regensburg, für die Initiierung, Überlassung des Themas dieser Arbeit und die Möglichkeit der Promotion unter seiner Leitung herzlich danken. Durch seine Motivation, Anregungen und Empfehlungen konnte diese Arbeit erst entstehen und fertiggestellt werden.

Für die aufwendige Erstellung der Statistik und großzügige Unterstützung in deren Interpretation bedanke ich mich insbesondere bei Herrn Dr. med. Alexander Crispin vom IBE München, welcher ganz wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beitrug. Ebenfalls sehr dankbar bin ich Frau Schuierer, Dokumentationsassistentin und Fachkraft für ernährungsmedizinische Diagnostik der Medizinischen Klinik für internistische Onkologie und Hämatologie im Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg und verantwortlich für die Datenerhebung im Rahmen dieser Ernährungsstudie, welche mir bei Rückfragen mit Rat und Tat zur Seite stand. Bedanken möchte ich mich außerdem beim Ernährungsteam der Firma B. Braun Trava Care, insbesondere bei Frau Weigand und Frau Stute für die Überlassung von Literatur und Bildmaterial sowie bei Herrn Faulhammer für die detaillierte Kostenaufstellung im ambulanten Pflegebereich.

Mein herzlicher Dank gilt Frau Christina Töpfl für die Durchsicht und Korrektur dieser Arbeit und Frau Sabine Fuchs für die zusätzliche Beratung in statistischen Fragen.

Insbesondere bedanke ich mich bei meinem Ehemann Josef für die Geduld, den geleisteten Beistand und Hilfe vor allem in Computer- und Formatierungsfragen während der Erstellung dieser Dissertation.

8.14. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Susanne Daum
Geburtsdaten	03.01.1976 in Fürth/Bay.
Familienstand	verheiratet
Konfession	evangelisch

Schul Ausbildung

1982 - 1986	Thoner Espan Grundschule in Nürnberg
1986 – 1995	Peter-Vischer-Gymnasium in Nürnberg, Allgemeine Hochschulreife

Hochschulausbildung

1995 – 2002	Studium der Humanmedizin an der Universität Erlangen
08/1998	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
09/2001	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
11/2002	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Berufliche Laufbahn

04/2003 – 03/2004	Ärztin im Praktikum in der Medizinischen Klinik 2 für Gastroenterologie, Rheumatologie und Infektiologie im Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg, (Leiter Prof. Dr. med. K. Wiedmann)
04/2004 - 07/2006	Ärztin im Praktikum und Assistenzärztin am Institut für Pathologie, Klinikum Fürth (Leiter: Prof. Dr. med. (H.) O. Dworak)
03/2007 – 08/2008	Assistenzärztin an der Medizinischen Klinik 4 für internistische Onkologie und Hämatologie am Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg (Leiter: Prof. Dr. med. E.-D. Kreuser)
09/2008 – 11/2009	Assistenzärztin an der Medizinischen Klinik 1 für Diabetologie, Endokrinologie und Pneumologie am Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg (Leiter: Prof. Dr. med. Th. Gain)
12/2009 – 12/2010	Elternzeit
seit 01/2011	Assistenzärztin in Teilzeit an der Medizinischen Klinik 4 für internistische Onkologie und Hämatologie am Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg (Leiter: Prof. Dr. med. J. Braess)