

Aus  
der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie,  
Onkologie und Tumorimmunologie der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Zum prognostischen Wert von Interleukin 6 bei Tumorkachexie  
am Beispiel des Pankreaskarzinoms

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anna-Lena Holsing

aus Lübbecke

Datum der Promotion: 18.12.2020



# Inhalt

Abstract.....	8
1. Einleitung .....	10
1.1. Definition der Tumorkachexie .....	10
1.2. Prävalenz und Relevanz der Tumorkachexie.....	11
1.2.1 Prävalenz der Tumorkachexie.....	11
1.2.2 Relevanz der Tumorkachexie .....	11
1.3 Zum Pankreaskarzinom .....	12
1.3.1 Epidemiologie.....	12
1.3.2 Ätiologie .....	12
1.3.3 Diagnostik .....	12
1.3.4 Therapie.....	13
1.3.5 Prognose .....	13
1.4 Zur Pathophysiologie der Tumorkachexie .....	14
1.4.1 Überblick .....	14
1.4.2 Rolle der Inflammation .....	14
1.4.3 Anorexie .....	17
1.4.4 Muskelabbau.....	18
1.4.5 Verlust von Fettgewebe.....	19
1.4.6 Erhöhter Grundumsatz .....	21
1.4.7 Weitere Faktoren, die möglicherweise zur Entstehung der Tumorkachexie beitragen .....	22
1.5 Assessment der Kachexie .....	24
1.6 Serummarker zur Erfassung der Kachexie .....	24
1.6.1 Auswahl der Serummarker .....	24
1.6.2 Marker für den Ernährungszustand.....	25
1.6.3 Marker für die Inflammation.....	25
1.6.4 Marker für die Tumorlast.....	26
1.6.5 Zusammenfassung .....	26
1.7 Therapieansätze bei Tumorkachexie .....	26
1.7.1 Einleitung .....	26
1.7.2 Medikamentöse Therapie.....	27
1.7.3 Ernährungstherapie .....	30
1.7.4 Körperliche Aktivität .....	32
1.7.5 Leitlinien.....	32

2. Zielsetzung.....	33
3. Methoden .....	34
3.1 Ein- und Ausschlusskriterien .....	34
3.2 Vorgehen .....	35
3.3 Laborparameter .....	36
3.3.1 Hämoglobin .....	36
3.3.2 Leukozytenzahl .....	36
3.3.3 Neutrophilenzahl .....	36
3.3.4 Lymphozytenzahl .....	37
3.3.5 Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio .....	37
3.3.6 Natrium .....	37
3.3.7 Kalium .....	37
3.3.8 Glucose .....	37
3.3.9 Harnstoff.....	37
3.3.10 Kreatinin.....	38
3.3.11 Harnsäure.....	38
3.3.12 Bilirubin .....	38
3.3.13 Cholesterin .....	38
3.3.14 Triglyzeride .....	38
3.3.15 Albumin.....	39
3.3.16 Protein.....	39
3.3.17 Eisen .....	39
3.3.18 Transferrin.....	39
3.3.19 Ferritin .....	39
3.3.20 Lipase .....	40
3.3.21 Interleukin 6.....	40
3.3.22 C-reaktives Protein.....	40
3.3.23 Carcino-embryogenes Antigen.....	41
3.3.24 Carbohydrate-Antigen 19-9 .....	41
3.4 Bioelektrische Impedanzanalyse .....	41
3.4.1 Funktionsweise der Bioelektrischen Impedanzanalyse .....	41
3.4.2 Durchführung der Bioelektrischen Impedanzanalyse .....	42
3.4.3 Parameter der Bioelektrischen Impedanzanalyse .....	43
3.5 Ernährungstherapie .....	44

3.6 Auswertung und Statistik .....	45
4. Ergebnisse .....	47
4.1 Studienpopulation.....	47
4.2 Entzündungswerte und Ernährungszustand in der Studienpopulation im Verlauf.....	49
4.3 Gesamtüberleben verschiedener Tumorentitäten mit verschiedenen IL6-Spiegeln.....	52
4.4 Dauer bis zum Beginn der parenteralen Ernährungstherapie .....	57
4.5 Einfluss parenteraler Ernährungstherapie.....	64
4.5.1 Veränderungen des Ernährungszustandes im Verlauf unter parenteraler Ernährung .....	64
4.5.2 Gesamtüberleben im Zusammenhang mit parenteraler Ernährung.....	66
4.6. IL6 oder CRP? .....	70
4.6.1 Vergleich von IL6 und CRP für die Gesamtpopulation.....	70
4.6.2 Vergleich von IL6 und CRP für PatientInnen mit APC .....	72
4.6.3 Vergleich von IL6 und CRP für PatientInnen mit CCC .....	74
4.6.4 Vergleich von IL6 und CRP für PatientInnen mit CRC .....	76
4.6.5 IL6- und CRP-Werte im Verlauf.....	79
5. Diskussion.....	79
5.1. Diskussion der Methodik .....	79
5.1.1 Festlegen der Grenzwerte .....	79
5.1.2 Assessment der Tumorkachexie mittels Laborparametern.....	81
5.1.3 Assessment des Ernährungszustandes .....	81
5.1.4 Parenterale Ernährung – ja oder nein? .....	84
5.1.5 Ermittlung des Bedarfs an parenteraler Ernährung .....	85
5.2 Interpretation der Hauptergebnisse .....	86
5.2.1 Entzündungswerte und Ernährungszustand im Verlauf .....	86
5.2.2 Gesamtüberleben und IL6 bei verschiedenen Tumorentitäten.....	88
5.2.3 Dauer bis zum Beginn der parenteralen Ernährung .....	89
5.2.4 Parenterale Ernährungstherapie .....	90
5.2.5 IL6 oder CRP? .....	92
5.3 Limitationen.....	94
5.3.1 Limitationen des Studiendesigns .....	94
5.3.2 Limitationen der Datenerhebung.....	94
5.3.3 Limitationen der Datenauswertung .....	95
5.4 Zusammenfassung und Ausblick .....	96
Abkürzungsverzeichnis .....	98

Literaturverzeichnis.....	101
Anteilserklärung.....	117
Eidesstattliche Versicherung .....	118
Lebenslauf .....	119
Danksagung .....	121
Anhang .....	122

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammensetzung der Studienpopulation .....	48
Tabelle 2: Zusammensetzung der Gruppen nach initialem IL6-Wert .....	48
Tabelle 3: Entwicklung von Entzündungswerten und Ernährungszustand in verschiedenen Gruppen im Verlauf.....	50
Tabelle 4: Initialer IL6-Wert und Phasenwinkel in der Gesamtpopulation .....	51
Tabelle 5: Initialer IL6-Wert und Phasenwinkel in der APC-Gruppe.....	51
Tabelle 6: Initialer IL6-Wert und Phasenwinkel in der CCC-Gruppe.....	51
Tabelle 7: Initialer IL6-Wert und Phasenwinkel in der CRC-Gruppe.....	51
Tabelle 8: Entwicklung von Entzündungswerten und Ernährungszustand unter parenteraler Ernährung .....	65

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ein- und Ausschlusskriterien .....	35
Abbildung 2: Gesamtüberleben der verschiedenen Entitäten .....	52
Abbildung 3: Gesamtüberleben der verschiedenen IL6-Gruppen .....	53
Abbildung 4: Gesamtüberleben für APC-PatientInnen mit verschiedenen IL6-Werten.....	54
Abbildung 5: Gesamtüberleben für CCC-PatientInnen mit verschiedenen IL6-Werten.....	55
Abbildung 6: Gesamtüberleben für CRC-PatientInnen mit verschiedenen IL6-Werten.....	56
Abbildung 7: Dauer bis zum Beginn der PN für verschiedene IL6-Gruppen .....	57
Abbildung 8: Dauer bis zum Beginn von PN für verschiedene IL6-Gruppen bis Tag 630.....	58
Abbildung 9: Dauer bis zum Beginn von PN für verschiedene IL6-Gruppen ab Tag 630.....	59
Abbildung 10: Dauer bis zum Beginn von PN für die verschiedenen Entitäten.....	60
Abbildung 11: Dauer bis zum Beginn von PN für APC-PatientInnen mit verschiedenen IL6-Werten .....	61
Abbildung 12: Dauer bis zum Beginn von PN für CCC-PatientInnen mit verschiedenen IL6-Werten .....	62
Abbildung 13: Dauer bis zum Beginn von PN für CRC-PatientInnen mit verschiedenen IL6-Werten .....	63
Abbildung 14: Gesamtüberleben mit und ohne PN .....	66
Abbildung 15: Gesamtüberleben mit und ohne PN für APC-PatientInnen.....	67
Abbildung 16: Gesamtüberleben mit und ohne PN für CCC-PatientInnen .....	68
Abbildung 17: Gesamtüberleben mit und ohne PN für CRC-PatientInnen.....	69

# Abstract

## INTRODUCTION:

Cancer cachexia is a problem for patients suffering from an adenocarcinoma of the pancreas (APC). Studies have shown an association between cancer cachexia and inflammation with Interleukin 6 (IL6) playing an important role.

This study aims to investigate the changes in nutritional and inflammation state in patients with APC to identify the prognostic role of IL6 regarding the nutritional state. Patients with cholangiocellular carcinoma (CCC) and cancer of the colon (CRC) were enrolled as a control group.

## MATERIAL AND METHODS:

105 patients with palliative intended treatment were enrolled prospectively from 04.06.2013 to 01.10.2015. Patients were screened using clinical examination, bioelectrical impedance analysis (BIA) and laboratory values. Nutritional state was measured using weight, phase angle and ECM/BCM- (extracellular-/bodycell-mass-)index. Inflammatory state was quantified using IL6 and CRP (c-reactive protein) levels. Full data sets were obtained for 85 patients. To explore the prognostic value of IL6, patients were divided into groups according to their initial IL6-level ( $>7\text{ng/l}$  or  $\leq 7\text{ng/l}$ ). Kaplan-Meier-curves were used to calculate median overall survival and median time until parenteral nutrition (PN). In order to compare the clinical implication of IL6 and CRP as prognostic markers, scatter plots and coefficients of correlation were made.

## RESULTS:

55 patients (64,71%) suffered from APC, 23 patients (27,06%) had CCC, and 7 patients (8,24%) had CRC. 25 patients (29,41%) received PN at least for one week. Median time of observation was 7.5 months.

Over the course of time, nutritional state worsened in all groups. APC-patients showed the worst nutritional state with permanently high inflammatory parameters. After PN, nutritional states improved slightly in patients with APC and CRC. A significant difference between  $\text{IL6}>7\text{ng/l}$  /  $\leq 7\text{ng/l}$  regarding survival and time until PN was shown in APC-patients. Regarding the prognostic value of IL6 and CRP, there was a significant reverse correlation between IL6/phase angle in patients with APC and CRC.

## CONCLUSION:

APC-Patients with initial  $\text{IL6}>7\text{ng/l}$  suffered more from reduced nutritional state, died earlier and received PN earlier than APC-patients with  $\text{IL6}\leq 7\text{ng/l}$ . Particularly for APC-patients,  $\text{IL6}>7\text{ng/l}$  was shown to be an early sensitive marker in assessing a subsequent deterioration in nutritional state. Regarding the effect of PN, our data suggests that APC-patients seem to benefit from it. Based on our results, IL6 should be implemented in determining the initial nutritional state. Patients with elevated IL6 may have a greater benefit from an early intervention. In patients with CRC and CCC, further investigation in larger populations is needed.



## **EINLEITUNG:**

Tumorkachexie stellt beim Pankreaskarzinom ein großes Problem dar. Studien haben gezeigt, dass ein Zusammenhang zwischen Kachexie und systemischer Inflammation besteht. Vor allem Interleukin 6 (IL6) scheint hier eine Rolle zu spielen. Diese Arbeit untersucht die Veränderungen bezüglich Ernährungszustand und Entzündungswerten bei PatientInnen mit Pankreaskarzinom (APC) im Verlauf, um die Eignung von IL6 als prognostischen Marker in Bezug auf den Ernährungszustand zu beurteilen. PatientInnen mit Gallenwegskarzinomen (CCC) und kolorektalen Karzinomen (CRC) wurden als Kontrollgruppe eingeschlossen.

## **MATERIAL UND METHODEN:**

Zwischen 04.06.2013 und 01.10.2015 wurden 105 PatientInnen prospektiv in die Studie eingeschlossen. Von 85 PatientInnen lagen ausreichend Daten vor. Klinische und Laboruntersuchungen sowie bioelektrische Impedanzanalysen (BIA) wurden regelmäßig durchgeführt. Der Ernährungszustand wurde anhand der Parameter Phasenwinkel und ECM/BCM-Index (Quotient aus extrazellulärer und Körperzellmasse) bestimmt. Als Entzündungswerte wurden IL6 und CRP (c-reaktives Protein) betrachtet. Um den prognostischen Nutzen von IL6 zu beurteilen, wurden die PatientInnen anhand ihres initialen IL6-Wertes ( $IL6 \leq 7 \text{ ng/l}$  /  $IL6 > 7 \text{ ng/l}$ ) in Gruppen eingeteilt. Um das mediane Gesamtüberleben sowie die Zeit bis zur parenteralen Ernährungstherapie (PN) zu bestimmen, wurden Kaplan-Meier-Abschätzungen verwendet. Zum Vergleich des prognostischen Nutzens von IL6 und CRP wurden Streudiagramme und Korrelationskoeffizienten erstellt.

## **ERGEBNISSE:**

55 PatientInnen (64,71%) mit APC, 23 PatientInnen (27,06%) mit CCC und 7 PatientInnen (8,24%) mit CRC wurden in die Studie eingeschlossen. Die mediane Beobachtungszeit betrug 7,5 Monate.

25/85 PatientInnen (29,41%) erhielten für mindestens eine Woche PN. Im Verlauf verschlechterte sich der Ernährungszustand in allen Entitäten in der palliativen Situation. Die APC-PatientInnen wiesen dauerhaft den schlechtesten Ernährungszustand bei gleichzeitig erhöhten Entzündungswerten auf. Nach PN besserte sich nur der Ernährungszustand von APC- und CRC-PatientInnen. In der APC-Gruppe zeigte sich ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben sowie frühere Verschreibung der PN bei PatientInnen mit  $IL6 > 7 \text{ ng/l}$  als bei PatientInnen mit  $IL6 \leq 7 \text{ ng/l}$ . Den prognostischen Nutzen von IL6 und CRP vergleichend, zeigte sich ein signifikanter umgekehrter Zusammenhang zwischen IL6 und Phasenwinkel bei APC- und CRC-PatientInnen.

## **ZUSAMMENFASSUNG:**

APC-PatientInnen mit initialem  $IL6 > 7 \text{ ng/l}$  litten häufiger an einem reduzierten Ernährungszustand, starben früher und erhielten früher PN als PatientInnen mit  $IL6 \leq 7 \text{ ng/l}$ . Besonders für APC-PatientInnen wurde  $IL6 > 7 \text{ ng/l}$  als früher empfindlicher Marker einer anschließenden signifikanten Verschlechterung des Ernährungszustandes detektiert. Bezüglich des Effektes einer PN deuten unsere Daten darauf hin, dass APC-PatientInnen davon zu profitieren scheinen, wenn die PN zum richtigen Zeitpunkt eingesetzt wird. IL6 sollte bei der Bestimmung des initialen Ernährungszustandes sowie im Prozessverlauf eingesetzt werden. APC-PatientInnen mit erhöhtem IL6 könnten von einer früheren Intervention profitieren. Bei PatientInnen mit CRC und CCC sind weitere Untersuchungen in größeren Bevölkerungsgruppen erforderlich.

# 1. Einleitung

## 1.1. Definition der Tumorkachexie

Aktuell ist keine einheitliche Definition der Tumorkachexie verfügbar. Ein internationaler Konsensus konnte 2011 vereinbart werden. Hierbei wurde die Tumorkachexie als multifaktorielles Syndrom mit fortschreitendem Verlust von Skelettmuskelmasse mit oder ohne Verlust an Körperfett definiert, der durch zusätzliche Ernährungstherapie nicht komplett behoben werden kann und zu fortschreitender körperlicher Schwäche führt. Diagnosekriterien für Kachexie sind in diesem Konsensus >5% Gewichtsverlust in den letzten sechs Monaten, Body Mass Index (BMI) <20kg/m<sup>2</sup> oder bestehende Sarkopenie und Gewichtsverlust >2% [1].

Das Ausmaß der Gewichtsabnahme unterscheidet sich in den vorhandenen Definitionen; insgesamt wird von Kachexie gesprochen, wenn ein Gewichtsverlust von >5% - 10% in einem Zeitraum von 3-6 Monaten besteht [1-7].

Andere Arbeitsgruppen zählen noch weitere Symptome zum Syndrom der Tumorkachexie, z.B. Anämie und Asthenie [8], Anorexie und Fatigue [9] oder chronische Übelkeit [10]. AutorInnen sprechen auch vom Tumorkachexie-Anorexie-Syndrom, das neben Gewichtsabnahme und Verlust an Muskelmasse auch verminderte Nahrungsaufnahme und psychologischen Distress beinhaltet und weiterhin abdominale Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Unfähigkeit zur Nahrungsaufnahme, Fatigue, frühes Sättigungsgefühl, Stenosen im Bereich des Magen-Darm-Trakts und Malabsorption sowie Maldigestion umfassen kann [11]. Eine wichtige Komponente bei der Tumorkachexie ist der durch die zugrunde liegende Erkrankung gesteigerte Proteinkatabolismus [12], die negative Protein- und Energiebilanz und eine systemische Inflammation [13,14]. Die Definition von Evans et al. beinhaltet außer den oben genannten Komponenten auch noch die Beurteilung von Serummarkern wie c-reaktivem Protein (CRP) (>5 mg/l) oder Interleukin 6 (IL6) (>4pg/ml), Anämieparametern (Hämoglobinwert <12g/dl) und Serum-Albumin (<3,2g/dl) [2].

Im internationalen Konsensus von 2011 wurde auch eine Klassifikation für Tumorkachexie festgelegt, die drei Stadien unterscheidet: Präkachexie, Kachexie und refraktäre Kachexie. Während PatientInnen mit Präkachexie frühe klinische Zeichen wie Anorexie und verminderte Glukosetoleranz aufweisen, zeigt sich bei PatientInnen mit Kachexie bereits der oben definierte Gewichtsverlust. Im Falle einer refraktären Kachexie besteht ein aktiver Katabolismus und ein sich verschlechternder Allgemeinzustand, bedingt durch eine progressive, therapierefraktäre Tumorerkrankung. Die Lebenserwartung im Fall einer refraktären Kachexie beträgt weniger als drei Monate [1].

## **1.2. Prävalenz und Relevanz der Tumorkachexie**

### **1.2.1 Prävalenz der Tumorkachexie**

Das Tumorkachexie-Anorexie-Syndrom ist das häufigste paraneoplastische Syndrom [10]. Ca. 50% aller Tumor-PatientInnen sind insgesamt betroffen [15], wobei Auftreten und Ausmaß je nach Tumorentität variieren. Eine besonders hohe Prävalenz liegt bei PatientInnen mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom, kolorektalem Karzinom und Pankreaskarzinom vor [1,16]. Im Fall von Pankreas- [11,17] oder anderen oberen gastrointestinalen Tumoren [4-6,18] sind sogar 80% der PatientInnen zum Zeitpunkt der Diagnose betroffen. In den letzten zwei Lebenswochen steigt der Anteil der TumorpatientInnen mit Kachexie auf 86% [19,20].

### **1.2.2 Relevanz der Tumorkachexie**

Eine bestehende Tumorkachexie wirkt sich auf die physische und psychische Situation und auf die Lebensqualität der PatientInnen [15,16,18,21-28] und Angehörigen [23] aus. Sie beeinträchtigt Allgemeinzustand und Leistungsfähigkeit der PatientInnen [16,18,23,26,29-31] und geht mit einer Schwächung von Immunsystem und Lungenfunktion [10,31] einher. Auch die Leistungsfähigkeit des kardiovaskulären Systems kann aufgrund der Muskelatrophie eingeschränkt sein [8]. Zudem sind PatientInnen mit Tumorkachexie anfälliger für die toxischen Effekte von Chemotherapien [15,26]. Dies führt zu zusätzlichen Dosisanpassungen oder Therapiepausen mit verminderter Wirksamkeit der Therapie [1,15,32]. Dies ist insbesondere problematisch, da allein der Gewichtsverlust bereits mit einem verminderten Ansprechen auf die Chemotherapie einhergehen kann [16,18,23], sodass der Therapieerfolg sowohl von Chemotherapie [18,24-26,29-31] als auch von Radiotherapie [26,29-31] bei Kachexie insgesamt vermindert ist. Weiterhin zieht eine Tumorkachexie eine höhere Anfälligkeit für Komplikationen nach chirurgischer [33] oder radiotherapeutischer [10,26] Therapie nach sich, die wahrscheinlich auch ein geringeres Überleben mitbedingt [21].

Insgesamt ist eine Tumorkachexie mit reduziertem Gesamtüberleben assoziiert [15,16,18,21-24,26-28,30]. Verschiedene Quellen stellen fest, dass der Grad der Kachexie umgekehrt proportional zur Überlebenszeit ist [8] und dass PatientInnen mit Gewichtsverlust häufig nur halb so lange überleben wie ohne [34]. Ab einem Verlust von 30% des ursprünglichen Gewichts kommt es in der Regel zum Tod der PatientInnen [35], sodass Tumorkachexie für über 20% aller Todesfälle durch Tumorerkrankungen verantwortlich ist [36]. Fearon et al. stellen jedoch heraus, dass nicht der Gewichtsverlust allein die schlechte Prognose bedingt, sondern auch eine verminderte Nahrungsaufnahme und eine systemische Entzündungsreaktion wichtige Faktoren sind [17]. Beim Pankreaskarzinom sind bei 1/3 der PatientInnen Kachexie-assoziierte Komplikationen wie Immobilität, kardiopulmonale Insuffizienz durch geschwächte Atemmuskulatur sowie Immundefizienz für den Tod verantwortlich [31].

## **1.3 Zum Pankreaskarzinom**

### **1.3.1 Epidemiologie**

Das Pankreaskarzinom ist gegenwärtig die vierthäufigste Todesursache durch eine Tumorerkrankung in Europa [37-40]. Es ist bei Frauen die siebt- und bei Männern die neunthäufigste neu aufgetretene Krebserkrankung, wobei das mittlere Erkrankungsalter 71-76 Jahre beträgt [39,40].

### **1.3.2 Ätiologie**

Besonders gefährdet sind PatientInnen mit familiärer Belastung und vererbaren Erkrankungen wie z.B. hereditärer Pankreatitis. Erworbene Risikofaktoren stellen Rauchen, Adipositas, chronische Pankreatitis sowie das Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 dar [38-40]. Auch Ernährungsgewohnheiten werden als möglicher Risikofaktor diskutiert. Diesbezüglich existieren jedoch noch keine etablierten Diätempfehlungen zur Prävention [39]. Bei 95% der Pankreaskarzinome handelt es sich um duktales Adenokarzinome [38,39,41]. Diesen geht häufig eine Präkanzerose voraus, in den meisten Fällen eine pankreatische intraepitheliale Neoplasie (PanIN) [37,39]. Seltener Tumoren des Pankreas sind zystische Tumoren des Gangsystems, azinäre Tumoren der Parenchymzellen und endokrine Tumoren der Langerhans-Inseln [39].

### **1.3.3 Diagnostik**

Das klinische Bild präsentiert sich unspezifisch. Es kann zu abdominellen Beschwerden mit Rückenschmerzen sowie zu Diarrhoe und Steatorrhoe oder auch zu einem Verschlussikterus kommen. Allgemeinsymptome wie Völlegefühl, Gewichtsverlust und Appetitlosigkeit spielen ebenfalls eine Rolle. Zusätzlich kann es zum Neuauftreten oder zur Verschlechterung eines Diabetes mellitus sowie zur Entwicklung paraneoplastischer Syndrome wie einer Thrombophlebitis migrans kommen. Weitere Symptome treten beim Vorliegen von Metastasen auf, beispielsweise Husten und Dyspnoe bei pulmonaler oder Aszites bei peritonealer Metastasierung [38].

Die Diagnose wird durch Anamnese und klinische Untersuchung, Sonographie sowie evtl. Multidetektor-Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) des Abdomens mit Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) und Bestimmung der Tumormarker Carbohydrate-Antigen 19-9 (CA19-9) und Carcino-embryogenes Antigen (CEA) im peripheren Blut gestellt. Bei potentiell resektabler Raumforderung im Pankreas und kurativem Vorgehen sollte eine operative Entfernung derselben ohne präoperative Probenentnahme erfolgen. Vor Einleitung einer palliativen Therapie ist eine bioptische Sicherung des Tumors obligat. Weiterhin werden ergänzende Untersuchungen zur Ausbreitungsdiagnostik des Tumors durchgeführt, beispielsweise eine Abdomensonographie und ein Röntgen des Thorax. Weitere Optionen zur

genaueren Abklärung stellen die Endosonographie der Pankreasregion, die Computertomographie (CT), die Positronenemissionstomographie (PET) sowie die Laparoskopie dar [38,39].

Bisher gibt es keine Möglichkeiten zur Früherkennung; eine bereits durchgeführte CA19-9-Testung im Serum asymptomatischer Personen konnte die krebsspezifische Mortalität nicht senken, sodass ein Screening asymptomatischer Personen derzeit nicht empfohlen wird [38,39].

#### **1.3.4 Therapie**

Die Therapie des Pankreaskarzinoms hängt davon ab, welches Tumorstadium bei Diagnosestellung vorliegt, wobei die differenzierte TNM-Klassifikation für die Therapie wenig Bedeutung hat. Vielmehr wird eine Einteilung in lokal begrenzt/resektabel, fortgeschritten/nicht resektabel sowie fernmetastasiert vorgenommen. Die einzig kurative Therapieoption besteht in der chirurgischen Resektion der Läsion [39].

Wenn eine lokal begrenzte Raumforderung vorliegt, wird eine primäre Resektion (R0/R1) des Tumors angestrebt, wobei eine adjuvante Chemotherapie, z.B. mit Gemcitabin oder 5-Fluorouracil (5-FU)/Folinsäure, für 6 Monate die Überlebensraten nach Operation verbessert [38,39]. Eine multizentrische, randomisierte Phase III-Studie verglich die Wirkung von Gemcitabin mit dem modifizierten Chemotherapie-Regime FOLFIRINOX im adjuvanten Setting bezüglich Gesamtüberleben, krankheitsfreiem und metastasenfreiem Überleben und zeigte, dass modifiziertes FOLFIRINOX Gemcitabin überlegen ist [42].

Wenn es sich bereits um eine nicht resektable Raumforderung handelt, jedoch noch keine Fernmetastasen vorliegen, kann versucht werden, den Tumor durch eine neoadjuvante medikamentöse Therapie, eventuell in Kombination mit einer Bestrahlung, soweit zu verkleinern, dass eine Operation möglich wird. Sobald Fernmetastasen vorliegen, wird eine palliative Therapie eingeleitet, um Beschwerden zu lindern und die Überlebenszeit zu verlängern. Hier spielen, abhängig vom Allgemeinzustand der PatientInnen und dem Ansprechen auf die Therapie, verschiedene Chemotherapie-Schemata eine Rolle. Möglich wären z.B. FOLFIRINOX und Gemcitabin als Monotherapie oder in Kombination mit nab-Paclitaxel [38,39].

Darüber hinaus sollte eine palliative Therapie eine interdisziplinäre Behandlung psychischer und physischer Beschwerden wie beispielsweise Schmerzen, Kachexie oder Cholestase beinhalten [38,39].

#### **1.3.5 Prognose**

Das duktales Adenokarzinom des Pankreas zeichnet sich durch hohe Mortalität infolge schneller Progression, früher Metastasierung und häufiger Resistenz gegenüber Radio- und Chemotherapie aus [43]. Da die klinische Symptomatik häufig unspezifisch ist, wird die Erkrankung zudem oftmals zu spät diagnostiziert [39]. PatientInnen mit resektablen Tumoren haben eine deutlich

bessere Prognose, jedoch liegt in der Mehrzahl der Fälle bei Diagnosestellung bereits eine fortgeschrittene Erkrankung vor, sodass nur 15-20% der PatientInnen zum Zeitpunkt der Diagnose noch mit kurativer Zielsetzung operiert werden können [38]. 80% der PatientInnen, die in kurativer Intention operiert werden, entwickeln darüber hinaus nach der Operation ein Rezidiv [44]. Die 5-Jahres-Überlebensrate, gemittelt über alle Stadien, beträgt 7-8% [38,39].

## **1.4 Zur Pathophysiologie der Tumorkachexie**

### **1.4.1 Überblick**

Die Tumorkachexie entsteht durch eine negative Protein- und Energiebilanz, verursacht durch eine Kombination aus verminderter Nahrungsaufnahme und veränderter Stoffwechsellage [1,25,32]. Eine besondere Rolle in diesen Prozessen spielt eine Inflammationsreaktion, da sowohl die Tumorzellen proinflammatorische und prokachektische Signale senden, als auch der Organismus der PatientInnen mit einer Inflammationsreaktion auf den Tumor reagiert [16].

Bei der Entstehung und Progression der Kachexie sind mehrere Komponenten relevant, darunter ein Verlust an Muskel- und Fettgewebe, mangelnder Appetit sowie ein gesteigerter Grundumsatz. Dazu kommen eine verminderte körperliche Aktivität und Veränderungen im Protein-, Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel [45]. Auch Faktoren wie Schmerzen, Dysphagie, Übelkeit oder Schwäche spielen eine Rolle bei der reduzierten Nahrungsaufnahme [46] und tragen so zum tumorassoziierten Gewichtsverlust bei. PatientInnen mit inoperablen Pankreaskarzinomen leiden häufig an direkten Folgen des invasiven Tumorwachstums wie Schmerzen, Gastroparesen, Duodenalstenosen, Obstipation und Pankreasinsuffizienz [47]. Chirurgische Eingriffe können zusätzlich eine inflammatorische Reaktion mit kataboler Stoffwechsellage auslösen [3] und so zu einem Gewichtsverlust beitragen [30]. Auch eine Chemotherapie kann, abhängig von der Tumorentität sowie von der Art und der Dosis der Chemotherapie, zum Gewichtsverlust beitragen [3].

Die einzelnen Komponenten bei der Kachexie-Entstehung sowie die Rolle der einzelnen Botenstoffe werden im Folgenden erläutert.

### **1.4.2 Rolle der Inflammation**

#### 1.4.2.1 Rolle der Inflammation im Überblick

Verschiedene Studien konnten den Zusammenhang zwischenproinflammatorischen Zytokinen und Kachexie belegen [48,49]. Unter anderem wurden der Tumornekrosefaktor TNF- $\alpha$ , Interleukin 1, Interleukin 6 und Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) mit Kachexie in Verbindung gebracht [22,32,36,50,51]. Während der Progression einer Tumorerkrankung kommt es häufig zu einem Anstieg in der Aktivität proinflammatorischer Zytokine [52,53]. Diese werden vermutlich sowohl

von Tumorzellen als auch vom körpereigenen Immunsystem produziert [3,21]. Sie verursachen sowohl eine lokale als auch eine systemische Inflammation [54,55] und fördern eine katabole Stoffwechsellage, die den Verlust an Fett- und Magermasse begünstigt [32,56,57]. Die Tatsache, dass der Einsatz von anti-inflammatorischen Substanzen in Studien zur Reduktion des Gewichtsverlusts und zur Aufrechterhaltung der Lebensqualität und des Allgemeinzustandes führte [58,59], weist auf die immense Bedeutung der Inflammation bei der Entstehung und Progression der Kachexie hin [16].

Verschiedene Stoffwechselprozesse werden durch die Inflammation beeinflusst. Im Protein-Metabolismus führt die Entzündungsreaktion zu gesteigertem Eiweißumsatz und zu einem Verlust an Fett- und Muskelmasse, während es im Kohlenhydratstoffwechsel häufig zu Insulinresistenz und verminderter Glukosetoleranz kommt. Auch der Lipidstoffwechsel wird beeinflusst [60].

Die Akute-Phase-Antwort mit Erhöhung des CRP spielt ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Kachexie: Bei PatientInnen mit Pankreaskarzinom und aktivierter Akute-Phase-Antwort zeigte sich in Studien ein beschleunigter Gewichtsverlust, der mit einer reduzierten Überlebenszeit einherging [61,62]. Neben erhöhtem CRP fanden sich bei Tumorkachexie-PatientInnen auch niedrige Albumin-Werte [63], was ebenfalls für eine systemische Inflammation spricht.

Einige der erwähnten Zytokine sollen im Folgenden näher betrachtet werden.

#### 1.4.2.2 Interleukin 6

IL6 ist ein Zytokin, das sowohl von Immunzellen als auch von einigen Tumorzellen produziert wird [64] und sowohl an der Entstehung und Progression des Pankreaskarzinoms als auch an der Entwicklung der Kachexie beteiligt zu sein scheint.

Die genaue Herkunft von IL6 bei Tumorkachexie wird noch diskutiert. Gezeigt wurde eine IL6-Produktion in der direkten Tumorumgebung bei Pankreaskarzinomen sowohl bei Menschen als auch bei Mäusen [65] sowie die Tatsache, dass Pankreaskarzinom-Zellen deutlich mehr IL6 produzieren als gesunde Pankreas-Zellen [41].

Seine Wirkung entfaltet IL6 über die Bindung an den IL6-Rezeptor, von dem eine membrangebundene (mIL6R) und eine lösliche (sIL6R) Form existiert [66]. Der klassische Weg führt über den membrangebundenen Rezeptor. Dieser wird nur auf wenigen Zellen exprimiert [37]. Die Wirkungen dieses klassischen Weges sind v.a. anti-inflammatorisch [37]. Der Weg über den löslichen Rezeptor, der als trans-signaling bezeichnet wird und vor allem eine proinflammatorische Wirkung auslöst, ist hingegen überall im Körper möglich, da der erforderliche Co-Rezeptor Glykoprotein 130 (gp130) ubiquitär auf allen Körperzellen exprimiert wird. So kann der IL6/sIL6R-Komplex auch auf Zellen ohne IL6-Rezeptor eine Signalkaskade auslösen [37]. Das lösliche Glykoprotein gp130 ist der natürliche Inhibitor dieses Signalweges [37].

Der IL6-Signalweg aktiviert die Januskinasen JAK1 und JAK2 und die Tyrosinkinase TYK2, was zur Phosphorylierung der STAT(Signal transducers and activators of transcription)-Proteine STAT1 und STAT3 führt [37]. STAT3 ist ein wichtiger Regulator von einigen anti-apoptotischen Genen und wird daher mit Wachstum, Überleben und Metastasierung von Tumorzellen in Verbindung gebracht [67]. Eine Aktivierung von STAT3 führt außerdem zum Abbau von Muskelgewebe [68,69]. Wichtig ist, dass hier ein positives Feedback vorliegt, da eine Aktivierung von JAK2 zur Expression von IL6 führt, was wiederum JAK2 aktiviert [32].

Am Mausmodell konnte gezeigt werden, dass eine Aktivierung des IL6-Signalweges zur vermehrten Entstehung bzw. Progression von Präkanzerosen im Pankreas führte [65,70], während ein Knockout von IL6 bzw. STAT3 im Pankreas mit einer drastischen Regression von Präkanzerosen und einer deutlich verminderten Tumorzinzidenz einherging [65,71].

Bei der Tumor-Entstehung scheint vor allem die trans-signaling-Kaskade eine Rolle zu spielen [65,72], wobei es in späteren Tumorstadien möglicherweise zu einem Switch vom trans-signaling zum klassischen IL6-Signalweg zu kommt [37].

Neben STAT3 aktiviert IL6 auch noch den Ras-MAP-Kinase- und den Phosphoinositid-3-Kinase-Weg, die eine Rolle bei der Zellproliferation und -migration spielen. Dies ist ein weiterer Hinweis auf die anti-apoptotische und tumorfördernde Wirkung von IL6 [64,73]. So ist es nicht erstaunlich, dass erhöhte IL6-Spiegel bei zahlreichen Tumorentitäten (u.a. kolorektales Karzinom, Nierenzellkarzinom, Mammakarzinom, Prostatakarzinom, Multiples Myelom, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom und Ovarialkarzinom) mit fortgeschrittenen Tumorstadien und reduziertem Überleben assoziiert sind [74].

Die Relevanz von IL6 bei der Entstehung der Tumorkachexie konnte sowohl am Mausmodell als auch an Tumor-PatientInnen gezeigt werden [22,75]. Zahlreiche klinische Studien zeigten bei PatientInnen mit Pankreaskarzinom und Kachexie sowohl erhöhte IL6-Werte [76-79], als auch eine Korrelation von erhöhten IL6-Spiegeln mit Gewichtsverlust und reduzierter Überlebenszeit [76-78]. Studien an anderen Tumorentitäten beschreiben ebenfalls einen Zusammenhang zwischen IL6 und Kachexie [22,32].

Ein wichtiges Modell für die experimentelle Erforschung der Tumorkachexie ist das Colon-26-Modell, bei dem Mäuse mit Colon-Karzinom und hohen systemischen IL6-Spiegeln untersucht wurden [9]. Die Nager zeigten bei erhöhter Aktivität des IL6-Signalweges Gewichtsverlust, reduzierte Nahrungsaufnahme, Abnahme an Muskel- und Fettgewebe sowie eine gesteigerte Lipolyse [9]. Eine Hemmung des IL6-Signalweges führte in anderen Studien zum Rückgang der Kachexie [69,80]. Intracerebroventrikuläre Injektion von IL6 führte zum Gewichtsverlust bei Mäusen [81]; IL6-Knockout-Mäuse entwickelten dagegen Adipositas [82,83], was die Rolle von IL6 im Lipidstoffwechsel bestätigt.

Weiterhin führt IL6 sowohl über Abbau von Muskelproteinen als auch über die Hemmung von Proteinsynthese zu Muskelschwund [84]. Die Aktivierung der Akute-Phase-Antwort durch IL6



führt dazu, dass mehr Akute-Phase-Proteine und weniger Skelettmuskelproteine produziert werden [61].

#### 1.4.2.3 Interleukin 1

Auch die Konzentration von IL1 steigt bei kachektischen PatientInnen [85]. Die hauptsächliche Wirkung dieses Zytokins scheint vor allem in einer Hemmung des Appetits zu bestehen [4,86-91]. Die Tatsache, dass IL1-Rezeptorantagonisten bei tumor erkrankten Ratten jedoch keinen Effekt auf die Kachexie zeigten, weist daraufhin, dass IL1, abgesehen von der Entstehung der Anorexie eher eine untergeordnete Rolle bei der Tumorkachexie-Entstehung einnimmt [8].

#### 1.4.2.4 TNF- $\alpha$

TNF- $\alpha$  löst im Stoffwechsel zahlreiche Wirkungen aus. Dazu gehören die Steigerung von Gluconeogenese und Proteolyse und die Hemmung von Proteinsynthese und Glykogensynthese sowie die Induktion der Bildung von IL1 [92]. TNF- $\alpha$  steigert die Lipolyse [46,93] und hemmt die Lipogenese [94]. Auch beim Muskelabbau spielt TNF- $\alpha$  eine Rolle, da es eine Stimulation der Expression der Uncoupling-Proteine UCP-2 und UCP-3 im Skelettmuskel bewirkt [34] und den Ubiquitin-Proteasom-Weg aktiviert [95].

Ein Hinweis auf die Relevanz von TNF- $\alpha$  bei der Tumorkachexie-Entstehung ist, dass eine TNF- $\alpha$ -Hemmung Nahrungsaufnahme und Körpergewicht bei tumor erkrankten Versuchstieren verbesserte [96]. In anderen Studien konnte eine Hemmung von TNF- $\alpha$  die Kachexie aber weder aufhalten noch rückgängig machen [50]. Insgesamt sind Quelle und Relevanz von TNF- $\alpha$  bei der Entstehung der Tumorkachexie nicht vollständig geklärt. Die Messung der TNF- $\alpha$ -Spiegel bei PatientInnen mit Tumorkachexie zeigte widersprüchliche Ergebnisse [97,98]. Möglicherweise reicht TNF- $\alpha$  allein nicht aus, um eine Kachexie zu induzieren oder ist nicht bei allen Tumorentitäten für die Kachexie-Entwicklung verantwortlich [32].

### **1.4.3 Anorexie**

Anorexie oder Inappetenz spielt bei der Kachexie-Entstehung ebenfalls eine Rolle. Anorexie bei Tumorerkrankungen entsteht zum einen durch sekundäre Faktoren wie Schmerzen oder Geschmacksstörungen [21,99], zum anderen wird die Regulation der Nahrungsaufnahme durch Zytokine beeinflusst.

Im Hypothalamus wirken die Neuropeptid Y (NPY)/Agouti-related Peptide (AgRP)-Neurone appetitstimulierend, während Proopiomelanocortin (POMC)- und Kokain- und Amphetamin-reguliertes Transkript (CART)-Neurone die Nahrungsaufnahme hemmen. Die gesteigerte Zytokin-Expression hindert den Hypothalamus daran, adäquat auf Stimuli zu reagieren. Eine Stimulation von appetithemmenden, anorexigenen Signalwegen und eine Inhibition von orexigenen, also appetitsteigernden, Signalwegen ist die Folge [86-89]. IL1 spielt hier eine besondere Rolle

[86]. Ob auch TNF $\alpha$ , IL6 oder IFN- $\gamma$  an der Entstehung der Anorexie beteiligt sind, wird weiter diskutiert [86,100].

Auch die Wirkungsweise von Leptin scheint im Fall einer Tumorkachexie verändert zu sein. Im gesunden Organismus mindert Leptin den Appetit und steigert den Grundumsatz, indem es über ein Feedback-System die Produktion von Neuropeptiden wie NPY im Hypothalamus kontrolliert. Da Leptin v.a. von Adipozyten produziert wird, führt ein geringerer Körperfettanteil im Normalfall zu einer verminderten Leptin-Produktion und somit zu einer Aktivierung orexigener Signalwege und zu einer Hemmung anorexigener Neuropeptide. Studien zeigten aber, dass Zytokine wie TNF- $\alpha$  und IL1 die Expression von Leptin-mRNA in Adipozyten und die Plasmaspiegel von Leptin auch in Situationen mit reduzierter Nahrungsaufnahme steigern [90,91], so dass trotz geringem Körperfettanteil hohe Leptinspiegel vorliegen. Daher liegt die Vermutung nahe, dass gesteigerte Leptinspiegel zur Entstehung der Anorexie bei Tumorerkrankungen beitragen [46]. Andere Studien konnten jedoch weder bei tumorerkrankten Ratten noch bei PatientInnen mit Tumorkachexie erhöhte Leptinspiegel nachweisen [101,102].

#### **1.4.4 Muskelabbau**

Bei der Tumorkachexie kommt es zu einem gesteigerten Muskelprotein-Katabolismus, der zu immensem Muskelschwund führt [21]. Gleichzeitig sinkt die Proteinsyntheserate im Skelettmuskel [57], sodass mehr Muskelgewebe abgebaut als neu synthetisiert wird [34]. Beide Vorgänge beruhen auf mehreren Mechanismen, die wiederum mit systemischer Inflammation zusammenhängen.

Den gesteigerten Proteinabbau betreffend, scheint der Ubiquitin-Proteasom-Weg den größten Teil dazu beizutragen [21,103]. Eine gesteigerte Aktivität dieses Signalwegs konnte sowohl in experimentellen Modellen als auch bei PatientInnen mit Tumorkachexie gezeigt werden [103,104].

Die wichtigsten Auslöser dieses Signalweges sind TNF- $\alpha$  und der Proteolyse-induzierende Faktor (PIF) [105,106], aber auch weitere Mediatoren wie beispielsweise IL6 [36].

Über verschiedene Wege kommt es durch Ligasen wie Atrogin-1/MAFbx [34,107] zur Konjugation der Muskelproteine mit Ubiquitin und zur anschließenden Degradation durch das Proteasom [32]. Auch die zum Muskelaufbau erforderliche Proteinsynthese wird vermindert, indem die verantwortlichen eukaryotischen Initiationsfaktoren eIF2 und eIF3 abgebaut werden. [57,108,109].

Studien zeigen, dass erhöhte PIF-Spiegel mit dem Auftreten einer Kachexie korrelieren, während bei TNF- $\alpha$  diesbezüglich noch Uneinigkeit herrscht [21]. Es wurde gezeigt, dass eine TNF-Gabe bei Ratten die Genexpression von Ubiquitin und die Muskelproteolyse steigert und dass eine TNF-Antisense-Therapie das Ausmaß der Kachexie in Tierexperimenten vermindert [110].

An C26-Mäusen konnte gezeigt werden, dass auch eine Hemmung von IL6 dazu beiträgt, den Muskelschwund aufzuhalten [111].

Eine weitere Komponente, die vermutlich zum Muskelabbau beiträgt, ist der Transkriptionsfaktor Pax7, dessen Aktivierung zu einer verminderten Regeneration von Muskelgewebe und zum Muskelabbau führt [112]. Die systemischen Veränderungen im Proteinstoffwechsel dienen möglicherweise dazu, durch Proteolyse Aminosäuren bereitzustellen, die der Körper braucht, um Akute-Phase-Proteine herzustellen [32].

Bei der Untersuchung von Muskelzuwachs und –Abbau im letzten Lebensjahr der PatientInnen anhand von CT-Bildern zeigte sich, dass einige PatientInnen wieder Muskel- und Fettgewebe aufbauten. Dies war allerdings nur bis zu einem Zeitpunkt von mehr als 3 Monaten vor dem Todeszeitpunkt möglich [113]. Dieses anabole Potential erfordert weitere Erforschung, um den idealen Zeitpunkt für eine Ernährungstherapie zu finden, die dem Verlust von Muskel- und Fettgewebe vorbeugen soll [3].

### **1.4.5 Verlust von Fettgewebe**

#### 1.4.5.1 Zur Rolle des Fettgewebes

In diversen Studien wurde bereits gezeigt, dass es bei Tumorkachexie nicht nur zu einem Verlust an Magermasse, sondern auch zu einer Reduktion des Fettgewebes kommt. Bei der Untersuchung der Körperzusammensetzung mittels Bioelektrischer Impedanzanalyse und CT zeigten sich beispielsweise geringere Körperfettmassen bei kachektischen Tumor-PatientInnen im Vergleich zu Tumor-PatientInnen ohne Gewichtsverlust [75,98,114] und gesunden Kontroll-ProbandInnen [115]. Wenn die PatientInnen sich dem Tod näherten, verstärkte sich der Gewichtsverlust [116-118]. Eine Analyse von CT-Scans von 24 PatientInnen mit fortgeschrittenen kolorektalen Tumoren zeigte, dass die größten Veränderungen in der Körperzusammensetzung etwa 4,2 Monate vor dem Tod auftraten [118].

Die Ursachen für den Fettgewebsverlust sind vielschichtig. Sie beinhalten unter anderem Anorexie und verminderte Nahrungsaufnahme, einen gesteigerten Grundumsatz, veränderte Hormonspiegel von Leptin und Veränderungen im Stoffwechsel durch Tumorprodukte und Zytokine, die die Lipolyse steigern [114,115], die Lipogenese hemmen [119], zu Störungen der Adipogenese [120,121] und gesteigerter Fettsäure-Oxidation [75,115] führen.

Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass Fettgewebsverlust unabhängig vom ursprünglichen Gewicht der PatientInnen einen prognostisch ungünstigen Faktor darstellt und mit einem kürzeren Überleben einhergeht [116,117]. Die einzelnen Prozesse, die zum Verlust des Fettgewebes beitragen, werden im Folgenden betrachtet.

#### 1.4.5.2 Gesteigerte Lipolyse

Zahlreiche Autoren sind sich einig, dass eine gesteigerte Lipolyse die Hauptursache für den Verlust von Fettgewebe bei Tumorerkrankungen ist [75,98,114,115,120].

Die zugrunde liegenden Mechanismen sind noch Gegenstand der Forschung. In Zell- und Tiermodellen wurde beschrieben, dass Zytokine eine Lipolyse verursachen [122], in klinischen Studien konnte dieser Zusammenhang aber nicht immer gezeigt werden [98]. Einige Autoren beschreiben, dass IL6 die Lipolyse sowohl in vivo als auch in vitro steigert [23], während andere davon ausgehen, dass die Lipolyse hauptsächlich durch metabolische Faktoren wie den Lipidmobilisierenden Faktor LMF ausgelöst wird [21].

Eine wichtige Rolle bei der Lipolyse spielen die Enzyme Hormon-sensitive Lipase (HSL) und Adipozyten-Triglyzerid-Lipase (ATGL), die für den Abbau von Lipiden verantwortlich sind [3]. Es wurde beobachtet, dass diese Enzyme bei kachektischen Tumor-PatientInnen und C26-Mäusen häufig vermehrt aktiv sind [9,114]. ATGL scheint bei der Lipolyse eine wichtigere Rolle zu spielen als HSL [9,123]. Die Aktivierung von ATGL wird durch die Adenosin-Monophosphat-Kinase (AMPK) ausgelöst [123], die wiederum offenbar von IL6 aktiviert wird [124]. IL6 scheint also über die Aktivierung von AMPK die Mobilisierung von Fettgewebe zu verursachen [9].

#### 1.4.5.3 Verminderte Lipogenese

Neben einer gesteigerten Lipolyse kann sich auch eine reduzierte Lipogenese auf die Entstehung der Tumorkachexie auswirken. Hierbei kommt es zu Veränderungen in mehreren Stoffwechselwegen.

Zum einen spielt auch hier die AMPK eine Rolle. Diese hemmt bei Mangel an Adenosintriphosphat (ATP) die Acetyl-CoA-Carboxylase, um dadurch die Lipogenese zu hemmen und so Fettsäuren zur Energiegewinnung bereit zu stellen [9]. Dazu passend fanden sich im Tiermodell erniedrigte Spiegel der Acetyl-CoA-Carboxylase, der Lipoproteinlipase und anderer Enzyme, die an der Lipidsynthese beteiligt sind [9,120]. Auch der Transkriptionsfaktor C/EBP $\alpha$ , der zur Lipogenese beiträgt, wies eine verminderte Aktivität auf [9,120,121], wobei auffiel, dass C/EBP $\alpha$  bei C26-Mäusen deutlich geringer exprimiert war als bei der gesunden Vergleichsgruppe, obwohl beide Gruppen gleiche Mengen an Nahrung erhalten hatten. Hieraus lässt sich schließen, dass die veränderte Lipidsynthese weniger durch die mangelnde Kalorienaufnahme als vielmehr durch Effekte der Inflammation bedingt sein muss [9].

Darüber hinaus kommt es bei Tumorkachexie auch zu Veränderungen in der Gestalt der Adipozyten [3], die sich bei PatientInnen mit Tumorkachexie, bedingt u.a. durch TNF- $\alpha$ , häufig verkleinert darstellen [75,98,114]. Insgesamt vermitteln die wenigen bisher zu diesem Thema vorliegenden klinischen Studien jedoch den Eindruck, dass die Hemmung der Lipogenese bei der Entstehung der Tumorkachexie eine eher untergeordnete Rolle spielt [98].

#### 1.4.6 Erhöhter Grundumsatz

In Studien stellte sich heraus, dass eine Ernährungstherapie allein nicht ausreicht, um den Kachexie-bedingten Gewichtsverlust rückgängig zu machen [1]. Weiterhin wurde gezeigt, dass tumorerekrankte Mäuse bei gleicher Nahrungsaufnahme stärkeres Fettgewebe abbauten als gesunde Mäuse [120]. Somit scheint nicht nur mangelnde Kalorienzufuhr, sondern auch ein gesteigerter Kalorienverbrauch zum Abbau von Fettgewebe zu führen [120]. Das Vorliegen eines erhöhten Grundumsatzes bei Tumor-PatientInnen mit Gewichtsverlust konnte schon mehrfach gezeigt werden [125,126].

Hier spielen vermutlich die sogenannten Uncoupling-Proteine (UCP) eine Rolle, die Protonen ohne ATP-Produktion über die innere Mitochondrien-Membran transportieren und so eine Entkopplung der Atmungskette bewirken, sodass Wärme, aber keine Energie entsteht. UCP-1 kommt nur im braunen Fettgewebe vor, wo es Thermogenese und einen erhöhten Energieumsatz auslöst [127,128], während UCP-2 ubiquitär exprimiert ist und UCP-3 im braunen Fettgewebe und im Skelettmuskel vorkommt [129].

Sowohl im Mausexperiment [130] als auch bei Menschen [34] zeigte sich eine vermehrte Expression der UCP im Fall einer Tumorkachexie. Welche Formen der UCP vermehrt exprimiert werden, wird noch diskutiert [34,131].

Das vermehrte Vorkommen der UCP bei kachektischen PatientInnen hängt vermutlich mit der vorliegenden Inflammation zusammen. In verschiedenen Studien zeigte sich, dass ein erhöhter Grundumsatz bei Karzinomen mit Gewichtsverlust mit erhöhten CRP-Spiegeln einherging [126,132], was einen Zusammenhang zwischen Akute-Phase-Antwort und Hypermetabolismus nahelegt [18]. Am Tiermodell wurde bereits gezeigt, dass TNF- $\alpha$  die Genexpression von UCP-2 und UCP-3 stimuliert [133] und so zur Steigerung des Energieumsatzes führt [8]. Ein weiterer Weg, der zur Induktion von Uncoupling-Proteinen wie UCP-1 und UCP-2 führt, ist die Aktivierung des POMC/CART-Signalweges im Hypothalamus [127,128].

Einige Studien deuten darauf hin, dass es im Fall einer Tumorkachexie zu einer veränderten Zusammensetzung des Fettgewebes kommt, die mit einer gesteigerten Expression von braunen Adipozyten und damit auch einer vermehrten Expression von UCP-1 einhergeht, was dazu führt, dass die Fettsäuren, die bei der im Fall einer Kachexie gesteigerten Lipolyse anfallen, kaum zur Energiegewinnung genutzt werden können, sondern stattdessen zur Thermogenese beitragen [134,135]. Dies zeigt sich auch im Vergleich zwischen gesunden ProbandInnen und kachektischen PatientInnen, da letztere häufiger eine erhöhte Thermogenese im braunen Fettgewebe aufweisen [136]. Auch Mäuse mit Tumorkachexie wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe mehr Marker für braunes Fettgewebe wie UCP-1 auf [134,135].

Auch diese Veränderung von weißem zu braunem Fettgewebe kann durch Inflammation verursacht werden, da inflammatorische Zytokine wie IL6 dazu beitragen, dass vermehrt Gene exprimiert werden, die für die Thermogenese benötigt werden [134]. Entsprechend fand sich im

Experiment mit tumorerkranken Mäusen mit Kachexie eine gesteigerte Aktivität der IL6-Signalwege im braunen Fettgewebe [56].

Da einige Studien keinen erhöhten Grundumsatz bei Tumor-PatientInnen feststellten [117,137], sind hier vermutlich Faktoren wie Tumorentität und Staging [137-139], Geschlecht und Alter [139] sowie die bisherige Dauer der Erkrankung [137,138] ebenfalls von Bedeutung. Während beispielsweise bei PatientInnen mit Pankreas- und Lungenkarzinomen im Vergleich zu gesunden ProbandInnen Steigerungen des Grundumsatzes beobachtet wurden [126,138], zeigten Betroffene von Magen- und kolorektalen Karzinomen keinen erhöhten Grundumsatz [138].

#### **1.4.7 Weitere Faktoren, die möglicherweise zur Entstehung der Tumorkachexie beitragen**

##### 1.4.7.1 Tumor-derived factors

Zusätzlich zu den Zytokinen sind auch andere Mediatoren, die von Tumoren produziert werden, für metabolischen Veränderungen im Rahmen einer Tumorkachexie verantwortlich [46]. Zwei der am besten erforschten Faktoren sind der Proteolyse-induzierende Faktor (PIF) und der Lipid-mobilisierende Faktor (LMF).

##### 1.4.7.1.1 Proteolyse-induzierender Faktor

Der Proteolyse-induzierende Faktor PIF wurde 1996 an einem MAC16 Adenokarzinom-Mausmodell der Kachexie entdeckt. Es handelt sich hierbei um ein Glykoprotein, das in vivo Katabolismus im Skelettmuskel induziert und so eine Kachexie herbeiführt [140]. PIF wurde auch aus dem Urin von kachektischen Tumor-PatientInnen isoliert, fehlte hingegen bei PatientInnen, die aus anderen Gründen (z.B. durch ein Trauma) Gewicht verloren hatten, bei Tumor-PatientInnen ohne Gewichtsverlust und bei gesunden Personen [140,141]. Bei 80% der PatientInnen mit Pankreaskarzinom wurde PIF im Urin gefunden. Gleichzeitig fiel auf, dass die betroffenen PatientInnen einen deutlich stärkeren Gewichtsverlust erlitten als die Pankreaskarzinom-PatientInnen, bei denen kein PIF im Urin nachgewiesen wurde [142]. Auch in der Immunhistochemie konnte PIF im Cytoplasma von gastrointestinalen Tumoren wie dem Pankreaskarzinom nachgewiesen werden [143].

In einer Studie, in der PIF intravenös an gesunde Mäuse verabreicht wurde, wurde hierdurch bei gleichbleibender Nahrungsaufnahme eine Kachexie induziert [141]. Diese Prozesse resultieren aus der Aktivierung einer RNA-dependent protein kinase (PKR), die durch PIF induziert wird [109] und auf verschiedenen Wegen sowohl zur reduzierten Neusynthese als auch zum vermehrten Abbau von Proteinen führt [106,109]. Auch hierbei spielt der Ubiquitin-Proteasom-Weg eine wichtige Rolle [106].

Außer den direkten Effekten auf die Muskelmasse hat PIF vermutlich auch Einfluss auf die Zytokin-Produktion in der Leber [46]. Die Behandlung von humanen Hepatozyten-Kulturen, Kupfer-Zellen und Monozyten mit PIF führte zu einer gesteigerten Produktion von IL6, IL8, TNF- $\alpha$

und CRP [106,144]. Auch eine schwache Korrelation zwischen PIF im Urin von PatientInnen mit gastroösophagealen Tumoren und erhöhter Produktion von Akute-Phase-Proteinen wurde festgestellt [18]. Versuche, PIF-Spiegel mit dem Outcome in Zusammenhang zu bringen, führten bisher zu keinem Erfolg [145].

#### 1.4.7.1.2 Lipid-mobilisierender Faktor

Ein weiterer relevanter Faktor ist der Lipid-mobilisierende Faktor LMF, der als potenzieller Serummarker für Tumorkachexie beim Pankreaskarzinom identifiziert wurde [146]. Hierbei handelt es sich um einen Faktor, der homolog zum Plasmaprotein zinc- $\alpha$ 2-glycoprotein (ZAG) ist. LMF wurde sowohl aus einem Mausmodell mit Kachexie-induzierendem Tumor isoliert als auch im Urin von PatientInnen mit Tumorerkrankungen und Gewichtsverlust gefunden, während er bei PatientInnen ohne Gewichtsverlust und bei gesunden ProbandInnen fehlte [147].

In einer immunhistochemischen Analyse wurde LMF/ZAG auch auf den Tumorzellen des Pankreaskarzinoms und im umgebenden Stroma gefunden, wobei die Expression von LMF/ZAG bei PatientInnen mit Gewichtsverlust stärker war als bei PatientInnen ohne Gewichtsverlust oder gesunden Individuen [146]. In vivo Studien zeigten, dass LMF/ZAG zu einem Verlust von Körperfett führt, ohne das Körperwasser oder die Magermasse zu beeinträchtigen [148]. LMF/ZAG induziert Lipolyse [148] und aktiviert direkt mitochondriale UCPs [149].

#### 1.4.7.2 Neuronscheideninvasion

Es hat sich gezeigt, dass die Neuronscheideninvasion, welche gewöhnlich beim Pankreaskarzinom vorkommt, einen Zusammenhang zur Kachexie dieser PatientInnen aufweist [150]. Nervenschäden durch intraneurale Tumoren des Pankreas können Astrozyten [150] und Mikroglia [46] im Rückenmark aktivieren, die dann zur Lipolyse und zur Muskelatrophie führen [150]. Die genauen Mechanismen sind noch unklar [150], es könnte jedoch sein, dass die aktivierten Astrozyten über eine Aktivitätssteigerung des sympathischen Nervensystems Lipolyse und Muskelatrophie auslösen [128].

#### 1.4.7.3 m-TOR-Signalweg

Der mTOR-Signalweg spielt eine große Rolle in der Regulation von Körpermasse und Energieverbrauch, indem er anabole Prozesse stimuliert und katabole Prozesse hemmt. Bei der Untersuchung des Signalweges bei C26-Mäusen zeigte sich eine Hemmung dieses Stoffwechselweges [9]. White et al. zeigten am Mausmodell, dass IL6 über eine AMPK-Aktivierung eine Hemmung des mTOR-Signalweges bewirkt und so zur Kachexie beiträgt [151].

## **1.5 Assessment der Kachexie**

Die regelmäßige Beurteilung des Ernährungszustandes (EZ) ist von besonderer Bedeutung, um eventuelle Verschlechterungen frühzeitig erkennen und entsprechende ernährungstherapeutische Schritte einleiten zu können [60]. Bei der Einschätzung einer eventuell bestehenden Kachexie sollten verschiedene Aspekte einbezogen werden, darunter Inappetenz oder reduzierte Nahrungsaufnahme, katabole Mediatoren, Muskelmasse und Muskelkraft, sowie funktionelle und psychosoziale Aspekte [1]. Die Leitlinien der European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) empfehlen regelmäßige Erhebungen von Nahrungsaufnahme, Gewicht und BMI [60]. Idealerweise sollte die Nahrungsaufnahme sowohl durch PatientInnen als auch durch Dritte, beispielsweise Familienmitglieder, eingeschätzt werden. Zusätzlich ist festzustellen, ob es möglicherweise mechanische Faktoren wie Dysphagien oder Stenosen gibt, die die Nahrungsaufnahme einschränken [1]. Zur Einschätzung der Nahrungsaufnahme empfehlen die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) validierte Instrumente wie z.B. NRS-2002 (Nutritional Risk Screening), MUST (Malnutrition Universal Screening Tool) oder pgSGA (patient generated Subjective Global Assessment) [152].

Weiterhin wird eine Bestimmung der Muskelmasse via CT oder MRT, per Doppelröntgen-Absorptiometrie (DEXA), anthropometrischer Messung der oberen Armmuskeln oder durch Bioelektrische Impedanzanalyse empfohlen [1,60]. Zudem ist eine Einschätzung der physischen und psychosozialen Situation der PatientInnen empfehlenswert, die durch Anwendung eines Fragebogens wie den European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLC-C30), des Performance Status der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) oder des Karnofsky Performance Scores erreicht werden kann [1,60]. Auch das Ausmaß der Inflammation sollte bei der Einschätzung einer Kachexie anhand von Zytokinen und CRP beurteilt werden [153].

## **1.6 Serummarker zur Erfassung der Kachexie**

### **1.6.1 Auswahl der Serummarker**

Da das Vorliegen einer systemischen Inflammation ein Kennzeichen der Tumorkachexie ist [99,154], ist es zur Früherkennung und zum Monitoring der Kachexie sinnvoll, Marker sowohl für die Inflammation als auch für den Ernährungszustand zu berücksichtigen. Tumormarker wurden ebenfalls mit Kachexie in Verbindung gebracht [155], wobei Zytokine sich im Vergleich als besser geeignet herausstellten, um die Prognose der Tumorkachexie bei Pankreaskarzinom-PatientInnen einzuschätzen [156]. Auch andere Laborparameter, wie Angiotensin II und die Protease Cathepsin B, wurden als Marker für Kachexie identifiziert [157]. Die folgenden Abschnitte geben einen Überblick über potenzielle Serummarker.



### **1.6.2 Marker für den Ernährungszustand**

Der Ernährungszustand kann mithilfe der Albumin- und Proteinwerte eingeschätzt werden, die bei Kachexie erniedrigt sein können [31]. In mehreren Studien wurde bereits ein Zusammenhang von niedrigen Albumin-Spiegeln und Gewichtsabnahme gefunden [99]. Auch Serumspiegel von Rapid Turnover Proteinen (RTPs) wie das Retinol-bindende Protein, Präalbumin und Transferrin können bei der Einschätzung des Ernährungszustandes hilfreich sein, da sich an Patientinnen mit Ovarialkarzinomen zeigte, dass niedrige Spiegel dieser Proteine mit einem reduzierten Ernährungszustand einhergingen [158]. Hier ist zu beachten, dass sich die RTPs in Studien als genauer als Albumin herausstellten [159].

Über eine eventuell katabole Stoffwechsellage kann der CRP-Spiegel Auskunft geben, da die systemische Inflammation, die vom CRP-Spiegel wiedergespiegelt wird, mit Katabolismus einhergeht [1,77].

### **1.6.3 Marker für die Inflammation**

Die Inflammation sollte mithilfe von Zytokinen und CRP beurteilt werden. Bei Tumor-PatientInnen zeigt sich häufig die typische Akute-Phase-Antwort, bestehend aus erhöhten CRP- und gleichzeitig erniedrigten Albumin-Werten. Diese Reaktion ist bei verschiedenen Tumorentitäten ähnlich; ihre Messung kann verwendet werden, um die Inflammation einzuschätzen [160]. Studien zeigten signifikant höhere CRP-Spiegel bei PatientInnen mit Tumorkachexie im Vergleich zu PatientInnen ohne Tumorkachexie [31,157]. Insgesamt ist CRP wahrscheinlich der sicherste Biomarker für Kachexie [161], obwohl er sehr unspezifisch und oft falsch positiv sein kann. Daher werden zusätzlich genauere Biomarker gebraucht.

Der niedrige Albumin-Spiegel, der im Zusammenhang mit Gewichtsverlust in verschiedenen Arbeiten auffiel, kann sowohl als negatives Akute-Phase-Protein und damit als Hinweis auf die Inflammation als auch als Indikator für reduzierte Proteinaufnahme betrachtet werden [154].

Da proinflammatorische Mediatoren Signale für Lipolyse und Proteolyse sind [99], können CRP und Albumin nicht nur Auskunft über eine vorliegende Entzündung, sondern auch über die Entstehung einer katabolen Stoffwechsellage [77] und daraus resultierende Folgen für den Ernährungszustand geben [17].

In der Frage, welche Zytokine verwendet werden sollen, herrscht noch Uneinigkeit. Es zeigte sich, dass IL6, CRP und Albumin am beständigsten mit dem Gewichtsverlust korrelieren [99], wobei IL6 bereits als Prädiktor für Gewichtsverlust bei Tumorerkrankungen beschrieben wurde [162] und erhöhte IL6-Spiegel bei Tumorkachexie mehrfach gefunden wurden [10,157,163]. Eine Arbeit kam zu dem Schluss, dass IL1 besser mit den klinischen Eigenschaften von Tumorkachexie wie Gewichtsverlust und Sarkopenie korrelierte als IL6 [163]. Eine weitere Studie fand den besten prognostischen Wert in Bezug auf Gewichtsverlust bei Pankreaskarzinom-PatientInnen bei der Verwendung einer Kombination aus IL1- $\beta$  und dem Chemokin CXCL16

[156]. Auch TGF- $\beta$  zeigte sich signifikant erhöht bei PatientInnen mit Kachexie im Vergleich zu Tumor-PatientInnen ohne Kachexie [157]. Ergebnisse anderer Zytokinen, wie IL8, IFN $\gamma$  oder TNF $\alpha$ , waren im Zusammenhang mit Gewichtsverlust weniger eindeutig [99,157].

Auch die Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR) kann Aufschluss über das Ausmaß einer vorliegenden Entzündung geben [158,164] und zeigte sich bei Tumorkachexie-PatientInnen im Vergleich zu PatientInnen ohne Kachexie signifikant erhöht [157].

#### **1.6.4 Marker für die Tumorlast**

Eine weitere Möglichkeit ist, die Entstehung der Kachexie in Verbindung mit der Tumorlast zu betrachten. In einer Studie mit 176 Pankreaskarzinom-PatientInnen zeigte sich eine Korrelation der CA19-9-Spiegel mit Tumorgröße und Stadium der Erkrankung [155]. Eine andere Arbeit mit 198 PatientInnen stellte wiederum keinen signifikanten Unterschied bezüglich der CA19-9-Spiegel bei kachektischen und nicht kachektischen Pankreaskarzinom-PatientInnen fest [31]. Bei der Resektion wurden bei beiden Gruppen vergleichbare Tumorgrößen gefunden, jedoch zeigten sich bei den kachektischen PatientInnen signifikant häufiger Metastasen, was zu der Annahme führt, dass es sich in diesen Fällen um aggressivere Tumore zu handeln schien. Diese Ergebnisse legen nahe, dass nicht die Tumorlast allein eine Rolle für die Kachexie-Entstehung spielt, sondern vor allem die Aggressivität des Tumorgewebes relevant ist [31].

#### **1.6.5 Zusammenfassung**

Ausgehend von den betrachteten Quellen scheint es sinnvoll, zur Früherkennung und zum Monitoring der Tumorkachexie sowohl CRP, IL6, IL1 und NLR für das Ausmaß der Entzündung als auch RTPs wie Transferrin sowie Albumin und Protein zur Einschätzung des Ernährungszustandes zu bestimmen.

### **1.7 Therapieansätze bei Tumorkachexie**

#### **1.7.1 Einleitung**

Ziele der Tumorkachexie-Behandlung sind die Zunahme der Magermasse, Verbesserungen von Grundumsatz, Fatigue, Appetit, Lebensqualität, Allgemeinzustand und eine Reduktion der Spiegel von proinflammatorischen Zytokinen [21]. Um diese zu erreichen, gibt es verschiedene Therapieansätze, jedoch keine etablierten Standards, sodass es keine erprobten Vorgehensweisen gibt, mit denen neue Methoden verglichen werden können [165]. Im Folgenden wird ein Überblick über verschiedene Therapieansätze gegeben.

## 1.7.2 Medikamentöse Therapie

### 1.7.2.1 Allgemein

Ausgehend von den Erkenntnissen zur Pathophysiologie wurden bereits mehrere Therapieansätze entwickelt, die den Appetit stimulieren, die Inflammationsreaktion blockieren oder die katabole Stoffwechsellage beeinflussen. Im Folgenden werden die einzelnen Ansätze genauer erläutert.

### 1.7.2.2 Zielgerichtete Therapien

Zur gezielten Beeinflussung pathophysiologischer Prozesse dienen sogenannte zielgerichtete Therapien (targeted therapies). Ein vielversprechendes Ziel für die Tumorkachexie-Therapie ist, aufgrund seiner Rolle in der Pathophysiologie, IL6. Der Einsatz von Antikörpern wie Tocilizumab [166] und ALD518 [167] zeigte gute Ergebnisse in der Behandlung der Tumorkachexie bei PatientInnen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom [167]. Bei Mäusen minderte eine Therapie mit IL6-Antikörpern die Zahl von Präkanzerosen [71], das Wachstum von menschlichen Pankreaskarzinomzellen [37], die Tumorgroße und die Rezidivrate nach Tumorentfernung [168]. Die Hemmung des IL6-Signalweges konnte an Pankreaskarzinom- und Colonkarzinom-Mausmodellen Gewichtsverlust und Muskelschwund stoppen [69,169]. In einer klinischen Studie mit dem monoklonalen IL6-Antikörper Siltuximab mit PatientInnen verschiedener Tumorerkrankungen konnte kein objektiver Effekt der Therapie auf die Tumorprogression festgestellt werden [170].

Ein weiteres Präparat in der Target-Therapie ist OHR/AVR118, ein Immunmodulator, der nicht nur IL6, sondern darüber hinaus auch noch TNF- $\alpha$  zum Ziel hat und dessen Anwendung bei PatientInnen mit verschiedenen fortgeschrittenen Tumorerkrankungen eine Verbesserung von Anorexie und Dyspepsie, aber auch von Kraft und Stimmungslage zur Folge hatte [171]. Die alleinige Behandlung mit TNF- $\alpha$ -Antikörpern konnte die Kachexie im Tierexperiment zwar verlangsamen, aber nicht stoppen oder wieder aufheben [50,172].

Auch Thalidomid könnte aufgrund seiner anti-inflammatorischen Wirkung eine Rolle bei der Behandlung der Tumorkachexie spielen, da es die Produktion von TNF- $\alpha$  und dem proentzündlichen Transkriptionsfaktor NF $\kappa$ B sowie auch die Angiogenese hemmt [173]. Kleinere Studien zeigten, dass Thalidomid Appetit und Gewichtszunahme verbessert [174,175].

Weitere mögliche Ziele für gezielte Therapieansätze sind Myostatin und Activin, die die Skelettmuskulatur regulieren und deren Inhibitor sActRIIB bei C26-Mäusen bereits Muskelschwund vorbeugte und das Überleben verlängerte [176].

Auch der Transkriptionsfaktor FoxO trägt zur Entstehung von Muskelatrophie bei Tumorkachexie bei. Da FoxO durch die Histon Deacetylase 1 (HDAC1) aktiviert wird und diese auch andere Auslöser der Muskelatrophie wie z.B. Atrogin-1 aktiviert [177], wurde der Effekt einer Histon

Deacetylase-Hemmung bei C26-Mäusen untersucht. Hier zeigte sich, dass dadurch nicht nur der Gewichtsverlust verhindert und das Überleben verlängert, sondern auch die Produktion von IL6 und Atrogin-1 gehemmt wurde [178].

#### 1.7.2.3 Megestrol-Acetat/Progesteron

Bei Megestrol-Acetat handelt es sich um ein semisynthetisches Progesteron, das als Appetitanreger verwendet wird [46]. Verschiedene Studien sowie eine Metaanalyse von 35 klinischen Studien konnten bereits zeigen, dass Megestrol-Acetat bei PatientInnen mit Tumorkachexie Verbesserungen von Appetit und Gewichtszunahme zur Folge hatte [47,179,180]. Eine Verlängerung der Überlebenszeit sowie eine Verbesserung der Lebensqualität konnten nicht erreicht werden [179,181]. Da das Präparat in Deutschland für die Behandlung von Kachexie nicht zugelassen ist und Nebenwirkungen wie thromboembolische Ereignisse beschrieben sind [180], gibt die DGEM für diese Anwendung nur eine „kann“-Empfehlung in palliativen Situationen [152].

#### 1.7.2.4 Insulin

Insulin zeigte sich in einer prospektiv randomisierten Studie an PatientInnen mit fortgeschrittenen gastrointestinalen Tumoren in Kombination mit einer palliativ supportiven Therapie als wirksam; im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Insulintherapie war die Körperfettmasse und die Kohlenhydrataufnahme bei PatientInnen mit Insulintherapie erhöht und die Überlebenszeit verlängert. Die Magermasse steigerte sich jedoch nicht [182].

#### 1.7.2.5 Ghrelin

Ein Therapieversuch mit Ghrelin liegt nahe, da sich bei PatientInnen mit bestehender Tumorkachexie im Vergleich zu gesunden ProbandInnen oder Tumor-PatientInnen ohne Gewichtsverlust Veränderungen in den Ghrelin-Spiegeln zeigen. Dies gilt vor allem bei Lungen- [183] und Magenkarzinomen [184]. Ghrelin-Gaben verbessern den Appetit und hemmen die Bildung von proinflammatorischen Zytokinen, hemmen die Wirkung von NFκB und somit auch die Proteolyse im Muskel. Ein Effekt von wiederholten Ghrelin-Gaben auf den Ernährungszustand konnte sowohl im Tierexperiment [185] als auch bei PatientInnen mit Tumorerkrankungen [185,186] nachgewiesen werden.

#### 1.7.2.6 Cannabinoide

Zur Wirkung von Cannabinoiden bei Tumorkachexie wurden zwei unabhängige, randomisierte klinische Studien durchgeführt, die keinen positiven Effekt der Cannabinoide im Vergleich zu Megestrol-Acetat oder einem Placebo zeigen konnten [187,188]. Da Megestrol-Acetat im Vergleich zu einer stärkeren Zunahme von Gewicht und Appetit führt und Cannabinoide zahlreiche ungünstige Nebeneffekte wie Halluzinationen mit sich bringen, ist Megestrol-Acetat in der Be-

handlung der Tumorkachexie den Vorzug zu geben. Cannabinoide könnten jedoch als zusätzlich eingesetzte Antiemetika eine Rolle spielen [46].

#### 1.7.2.7 Melanocortin-Antagonisten

Der Melanocortin-Rezeptor spielt eine große Rolle in der Regulation von Appetit, Nahrungsaufnahme und Gewichtszunahme. In Tierstudien konnte die positive Wirkung einer Melanocortin-Antagonisierung auf die Entstehung von Anorexie und Kachexie gezeigt werden [189], es fehlen jedoch klinische Studien, die diese Effekte am Menschen bestätigen [68,189].

#### 1.7.2.8 Omega-3-Fettsäuren

Omega-3-Fettsäuren wie Eicosapentaenoic Acid (EPA) und Docosahexaenoic Acid (DHA) können die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen wie IL1, IL6 und TNF- $\alpha$  unterdrücken [190]. EPA könnte auch die Effekte von LMF und PIF hemmen [191]. Die Datenlage zu positiven Effekten auf die Tumorkachexie ist nicht eindeutig [68,192], weshalb die DGEM-Leitlinien eine „kann“-Empfehlung für die Gabe von EPA aussprechen [152].

#### 1.7.2.9 Kortikosteroide

Kortikosteroide können Appetit und Nahrungsaufnahme, Gewichtszunahme und Wohlbefinden steigern [193]. Diese positiven Wirkungen sind jedoch mit unerwünschten Wirkungen wie Flüssigkeitsretention, Myopathie, Körperveränderungen im Sinne eines Cushing-Syndroms, Schlafstörungen und peptischen Ulcera behaftet [193] und halten oft nur wenige Wochen an [194]. Aufgrund der kurzfristigen Verbesserung in der Symptomatik, verbunden mit den Langzeitfolgen, könnten Steroide eingesetzt werden, um die Lebensqualität von PatientInnen mit einer relativ kurzen Lebenserwartung (Tage bis Wochen) zu verbessern [46,152,193], während bei PatientInnen mit einer längeren Lebenserwartung von Wochen bis Monaten Megestrol-Acetat zu bevorzugen ist, da es ähnliche Effekte wie Kortikosteroide bewirkt und mit weniger unerwünschten Wirkungen einhergeht [68,193].

#### 1.7.2.10 Nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAID)

NSAID wie Indometacin® und Ibuprofen® reduzieren die Freisetzung von Akute-Phase-Proteinen und Zytokinen [195]. Sowohl Tierstudien [196] als auch klinische Studien zeigten positive Effekte von NSAID im Sinne von verminderten Entzündungsparametern, Gewichtszunahme und verlängertem Überleben [58,195]. Reviews hierzu stellten jedoch fest, dass die in den Studien verwendeten Populationen häufig zu klein oder zu heterogen waren, um einen verbreiteten Einsatz von NSAID bei Tumorkachexie zu empfehlen [197,198]. Darüber hinaus sind unerwünschte Wirkungen wie gastrointestinale Blutungen in Betracht zu ziehen. Die DGEM empfiehlt die Gabe von NSAID bei Tumor-PatientInnen, die unter einer Kachexie leiden und gleichzeitig einer Schmerztherapie bedürfen [152].

#### 1.7.2.11 $\beta$ 2-adrenerge Agonisten

Da  $\beta$ 2-adrenerge Agonisten wie Formoterol vor Muskelabbau schützen [68], könnten sie im Rahmen einer Kachexie einen sinnvollen Therapieansatz darstellen. Die Wirkung beruht vermutlich vorwiegend auf einer Hemmung des Ubiquitin-Proteasom-Systems [199]. An kachektischen Mäusen und Ratten konnte die protektive Wirkung bereits gezeigt werden [199].

#### 1.7.2.12 Fazit: Multimodale Therapie

Da es sich bei Tumorkachexie um ein komplexes multifaktorielles Syndrom handelt, erfordert die Behandlung der Tumorkachexie einen multimodalen Therapieansatz, der sowohl pharmakologische Therapie als auch Ernährungstherapie beinhaltet [46]. Des Weiteren muss besonderes Augenmerk darauf gelegt werden, sekundäre Ursachen von Anorexie wie Schmerzen, Übelkeit, Pankreasinsuffizienz und Obstipation zu verhindern oder zu kompensieren [46]. Ein Review zur medikamentösen Behandlung der Tumorkachexie kam zu dem Ergebnis, dass eine Kombination, z.B. aus Megestrol-Acetat, EPA, L-Carnitin (essentiell für die Verstoffwechslung langkettiger Fettsäuren im Mitochondrium) und Thalidomid effektiver die einzelnen Komponenten der Kachexie bekämpfen könnte als der Einsatz von Monotherapien [45].

### **1.7.3 Ernährungstherapie**

#### 1.7.3.1 Ernährungstherapie in der Onkologie

Eine ausreichende Ernährung ist lebensnotwendig und gleichzeitig wichtig für das Wohlbefinden der PatientInnen und ihre Teilhabe am gesellschaftlichen Leben [200]. Eine Ernährungstherapie soll die Nahrungsaufnahme, die körperliche Leistungsfähigkeit und die Stoffwechselsituation verbessern [60,152]. Die Lebensqualität soll gesteigert und durch die Besserung des Allgemeinzustands sollen die Chancen für eine kontinuierliche Durchführung der onkologischen Therapie erhöht werden [60].

Die Ernährungstherapie kann sich verschiedener Therapiesäulen bedienen. Dazu zählt sowohl die Beseitigung von Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme als auch der bedarfsgerechte Einsatz von zusätzlicher Ernährung sowie Muskeltraining und die Behandlung einer eventuell vorliegenden Inflammation [152]. Am Anfang der Ernährungstherapie sollte immer die Beratung durch ErnährungsberaterInnen stehen. Diese sollte begleitend fortgeführt werden, um PatientInnen dauerhaft zu unterstützen [60]. Um den Energiebedarf der PatientInnen zu decken, können zusätzliche orale Nahrungsergänzungen verwendet [201] sowie eine zusätzliche parenterale Ernährung (PN) [60,201] durchgeführt werden. Wichtig ist hierbei der frühzeitige Beginn einer Ernährungstherapie, um schweren Zuständen der Mangelernährung vorzubeugen [60].

### 1.7.3.2 Orale und enterale Ernährungstherapie

Die Aufnahme normaler Nahrungsmittel in ausreichender Menge gestaltet sich bei Tumor-PatientInnen aufgrund von Inappetenz, Übelkeit, Stomatitiden oder Resorptionsstörungen oft schwierig. Daher wird häufig Unterstützung benötigt. Eine Indikation zur oralen Ernährungstherapie besteht bei vorliegender Mangelernährung oder wenn PatientInnen voraussichtlich über sieben bis zehn Tage nicht ausreichend Nahrung aufnehmen können werden [202].

Eine zusätzliche orale Ernährung der PatientInnen kann beispielsweise in der Verordnung von hochkalorischen Getränken oder Nahrungszusätzen bestehen. Orale Zusatzernährung mit hochkalorischen, proteinreichen Nahrungsergänzungen führte bei PatientInnen mit Pankreas-karzinom zur Verbesserung des Gewichts [203], des Ernährungszustands und der Lebensqualität [203,204], ohne dabei die Nahrungsaufnahme einzuschränken [204]. Eine Meta-Analyse von oraler Ernährungstherapie bei mangelernährten PatientInnen zeigte keinen Effekt der Ernährungstherapie auf das Überleben und nur inkonsistente Verbesserungen der Nahrungsaufnahme und des Körpergewichts, aber signifikante Verbesserungen in Bezug auf Appetit und Lebensqualität [205].

Wenn Schluckschwierigkeiten bestehen, kann eine enterale Ernährung durch eine nasogastrale oder eine perkutane endoskopische Gastrostomie-Sonde (PEG) erreicht werden. Dies kann für die PatientInnen jedoch sehr unangenehm und darüber hinaus mit einem erhöhten Risiko für Aspiration, Pneumonie und Diarrhoe sowie mit Einschränkungen des sozialen Lebens assoziiert sein [46,206].

Bei intaktem Verdauungstrakt ist oraler oder enteraler Ernährung der Vorzug zu geben [201], da so die natürlichen Vorgänge der Nahrungsaufnahme im Magen-Darm-Trakt beibehalten werden können [200] und Komplikationen parenteraler Ernährung vermieden werden. Wenn es auf oralem oder enteralem Weg nicht möglich ist, den Bedarf an Flüssigkeit und Nährstoffen zu decken, kann eine parenterale Ernährung den Ernährungsstatus stabilisieren oder verbessern [11,200].

### 1.7.3.3 Parenterale Ernährungstherapie

Die Entscheidung, ob eine parenterale Ernährungstherapie indiziert ist oder nicht, kann unter Hinzuziehung der ESPEN-Leitlinien getroffen werden. Hier wird eine parenterale Ernährung dann empfohlen, wenn bereits eine Mangelernährung besteht oder wenn vorauszusehen ist, dass die PatientInnen mehr als sieben Tage lang nicht ausreichend essen können werden und gleichzeitig keine orale oder enterale Ernährung möglich ist [207].

Zahlreiche klinische Studien zeigten einen positiven Effekt von zusätzlicher parenteraler Ernährung bei PatientInnen mit Tumorkachexie auf die Überlebenszeit [59,208,209], auf den Ernährungszustand [11,210,211], die Lebensqualität [204,210,211] und den Allgemeinzustand [211].

Es wird allerdings darauf hingewiesen, dass eine reine Ernährungstherapie bei gleichzeitig vorliegender systemischer Inflammation ohne pharmakologische Unterstützung kaum in der Lage ist, den Ernährungszustand der PatientInnen wiederherzustellen oder aufrecht zu erhalten [207]. Insgesamt müssen bei der Verordnung parenteraler Ernährung eventuelle Risiken und Komplikationen berücksichtigt werden, die durch den Zugangsweg zum Gefäßsystem entstehen können [200]. Eine ambulante parenterale Ernährung kann für PatientInnen mit Hypophagie oder Obstruktionen geeignet sein, wenn davon auszugehen ist, dass die Betroffenen eher an der reduzierten Nahrungsaufnahme als an der Tumorerkrankung versterben würden [11]. Bei einer solchen Entscheidung müssen Vorteile gegen Risiken abgewogen und in erster Linie der Wunsch der PatientInnen berücksichtigt werden.

#### **1.7.4 Körperliche Aktivität**

Körperliche Aktivität ist sinnvoll, um dem Verlust an Muskelmasse und Körperkraft bei Kachexie entgegenzuwirken [212]. Da Bewegung zudem eine Wirkung auf die Proteinsynthese und die Aktivität von anti-oxidativen Enzymen hat [213], könnte sich eine Bewegungstherapie positiv auf die Inflammation auswirken [214]. Es wurde gezeigt, dass körperliches Training bei TumorpatientInnen durchführbar ist [215] und sowohl Fatigue [212] lindert als auch körperliche Leistungsfähigkeit [215] verbessert. Auch die DGEM- und ESPEN-Leitlinien empfehlen regelmäßige Bewegung, um Muskelkraft und -funktion der PatientInnen soweit wie möglich zu erhalten [60,152].

#### **1.7.5 Leitlinien**

Obwohl viele dieser Therapieansätze in klinischen Studien positive Effekte zeigen, finden sich bisher keine in aktuellen Leitlinien wieder. Ein Problem hierbei ist häufig das Fehlen randomisierter klinischer Studien mit großen Fallzahlen [165].

Die European Palliative Care Research Collaboration (EPCRC) hat evidenz-basierte Empfehlungen für die Therapie von Tumorkachexie bei PatientInnen mit fortgeschrittener Krebserkrankung entwickelt. Sie empfehlen, die Nahrungsaufnahme für die PatientInnen so angenehm wie möglich zu gestalten und körperliche Aktivität anzustreben. An Medikamenten wird zu Präparaten wie Megesterolacetat und Corticosteroiden geraten, um den Appetit zu steigern. Es wird aber auch betont, dass weitere Forschung notwendig ist [213].

Die S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) empfiehlt, im Fall einer ungenügenden Nahrungsaufnahme eine „ergänzende oder totale enterale Ernährung“ [39] einzuleiten. Die pharmakologischen Möglichkeiten betrachtend, stellt die Leitlinie heraus, dass für mehrere Substanzen wie z.B. Ibuprofen, Megestrol-Acetat, Steroide, Cannabinoide und Thalidomid einzelne positive Studien vorliegen, der klinische Stellenwert für eine Therapie bei PatientInnen mit Tumorkache-



xie bei Pankreaskarzinom aber nicht abschließend beurteilt werden kann [174,187,193,195], sodass hierfür keine Empfehlung gegeben wird [39].

In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) zur Tumorkachexie bei exokrinem Pankreaskarzinom findet sich zur Behandlung der Kachexie nur die Empfehlung, eine eventuell unzureichende orale Nahrungsaufnahme durch eine „supplementäre oder totale parenterale Ernährung“ zu unterstützen [38].

Die ESPEN-Guidelines betonen die Notwendigkeit einer ausreichenden Proteinzufuhr (>1g/kg/Tag) sowie von körperlicher Aktivität. Zur Appetitsteigerung wird die kurzzeitige Anwendung von Kortikosteroiden und Progesteron-Präparaten empfohlen. Omega-3-Fettsäuren werden für einige PatientInnen-Gruppen zur Steigerung von Appetit, Nahrungsaufnahme und Gewicht empfohlen [60].

## **2. Zielsetzung**

Um eine Tumorerkrankung und die begleitende Kachexie bestmöglich therapieren zu können, ist es wichtig, eine Mangelernährung frühzeitig zu erkennen, um diese rechtzeitig und effektiv behandeln zu können. Doch die Identifikation einer Kachexie bei Tumor-PatientInnen gestaltet sich, vor allem in frühen Stadien, schwierig [16]. Um diese zu ermöglichen, ist es wichtig, Biomarker zur frühzeitigen Erkennung einer (drohenden) Kachexie zu etablieren [216]. Aktuell existieren keine validen diagnostischen Tests, um PatientInnen, die besonders gefährdet sind, rechtzeitig zu erkennen [9]. Da sich herausgestellt hat, dass neben Appetitmangel und verfrühtem Sättigungsgefühl vor allem die systemische Entzündungsreaktion eine der wichtigsten und frühesten Komponenten der Kachexie ist [16], sollten Entzündungsmarker zur Früherkennung herangezogen werden. Ausgehend von der Rolle, die IL6 bei der Entstehung der Tumorkachexie spielt, ist es sinnvoll, den Nutzen von IL6 als Serummarker für die prognostische Einschätzung der Tumorkachexie zu evaluieren.

Da vor allem beim Pankreaskarzinom erhöhte IL6-Spiegel festgestellt wurden und die Tumorkachexie in dieser Entität besonders relevant ist und die Prognose der PatientInnen stark beeinträchtigt, wurde die Untersuchung anhand von PatientInnen mit Pankreaskarzinom durchgeführt. Zwei weitere Tumorentitäten (cholangiozelluläres Karzinom und kolorektales Karzinom) wurden als Vergleich herangezogen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden verschiedene Schwerpunkte gesetzt: Zum einen wurde der Verlauf der Entzündungswerte und des Ernährungszustandes über die Zeit beobachtet, um eventuelle Zusammenhänge zu erkennen. Zum anderen wurde das Gesamtüberleben verschiedener Gruppen untersucht, wobei Unterschiede im Gesamtüberleben sowohl abhängig von der Tumorentität als auch abhängig von den initialen IL6-Werten verglichen wurden.

Ein weiterer Teil dieser Studie befasst sich mit der Frage, wieviel Zeit verging, bevor aus klinischer Sicht eine parenterale Ernährung notwendig wurde. Auch der Effekt der parenteralen Ernährung auf den Ernährungszustand sowie auf das Gesamtüberleben wurde untersucht. Um den Zusammenhang zur Höhe der IL6-Spiegel im Serum zu untersuchen, wurden die PatientInnen abhängig von ihrem initialen IL6-Wert in zwei Gruppen eingeteilt.

Weiterhin wurden IL6 und CRP als Serummarker im Hinblick auf ihren prognostischen Wert bezüglich der Entwicklung des Ernährungszustandes verglichen.

## **3. Methoden**

### **3.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden männliche und weibliche PatientInnen im Alter von mindestens 18 Jahren, die an einem histologisch bestätigten Adenokarzinom des Pankreas (APC), der Gallenwege (Cholangiozelluläres Karzinom = CCC) oder des Darms (Kolorektales Karzinom = CRC) erkrankt waren. Relevant für den Einschluss in die Studie waren ebenfalls die Wohnlage und die Adhärenz der PatientInnen, die eine regelmäßige Verlaufsbeobachtung ermöglichen mussten, sowie eine schriftliche Einverständniserklärung der PatientInnen. Den PatientInnen wurde im Rahmen der speziellen onkologischen Behandlung an unserem Tumorzentrum die zusätzliche regelmäßige Vorstellung in der Ernährungssprechstunde angeboten; hierbei willigten die PatientInnen in eine anonymisierte Verwendung und Auswertung der erhobenen Daten zu Forschungszwecken ein. Da es sich um eine Beobachtungsstudie ohne geplante Intervention in randomisierten Gruppen handelte, war in Rücksprache mit der Ethikkommission kein Ethikvotum notwendig.

Ausgeschlossen wurden PatientInnen, bei denen mit einer Lebenserwartung von weniger als zwei Monaten gerechnet wurde, sowie diejenigen, bei denen zum Zeitpunkt der Datenerfassung weniger als vier Blutentnahmen und Bioelektrische Impedanzanalysen vorhanden waren. Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien blieben 85 PatientInnen in der Population zurück. Genaueres ist dem Diagramm auf der folgenden Seite zu entnehmen.

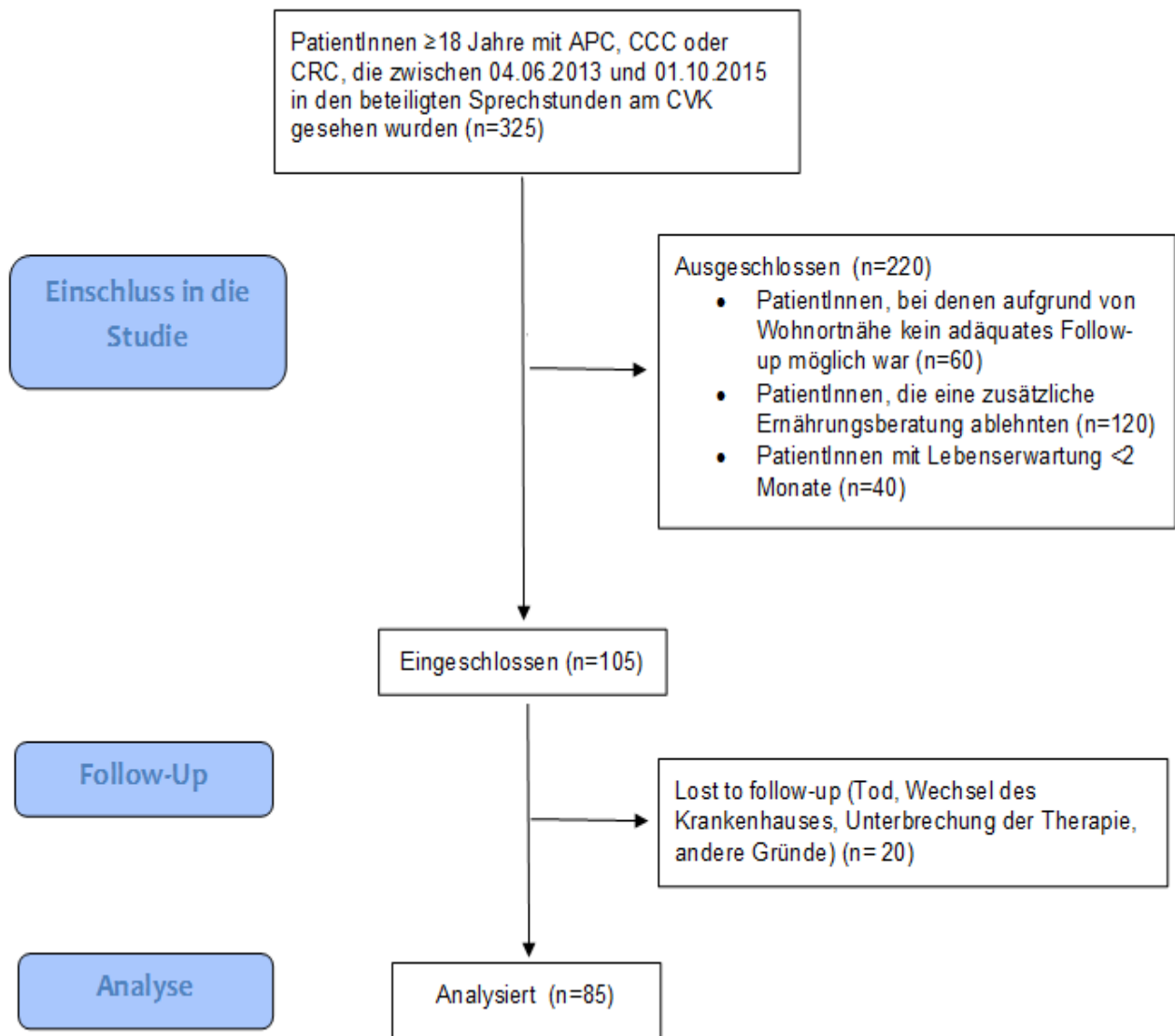


Abbildung 1: Ein- und Ausschlusskriterien

### 3.2 Vorgehen

Zwischen 04.06.2013 und 01.10.2015 wurden die PatientInnen in regelmäßigen Abständen untersucht. In der Regel wurden die PatientInnen alle drei bis sechs Wochen, soweit möglich, einer Bioelektrischen Impedanzanalyse unterzogen, um den Ernährungszustand festzustellen. Gleichzeitig wurde das jeweils aktuelle Gewicht dokumentiert und eine Inspektion auf Ödeme und Aszites vorgenommen. Des Weiteren wurde eine Anamnese, vor allem bezüglich Beschwerden, Ernährungsgewohnheiten, Stuhlgang, Ödemen und Aszites durchgeführt. Auch eine Laborwertbestimmung im Rahmen der für die onkologische Therapie ohnehin notwendigen Blutentnahme wurde vorgenommen. Die PatientInnen wurden jeweils für einen Zeitraum zwischen 2 und 22 Monaten (median 7,5 Monate) begleitet, sodass schlussendlich pro PatientIn

zwischen 4 und 21 (median 7) Datensätze aus klinischer Untersuchung, Bioelektrischer Impedanzanalyse und Laborwerten vorlagen. Die Ergebnisse der Bioelektrischen Impedanzanalyse wurden mit der Forana-Software ausgewertet.

### **3.3 Laborparameter**

Im Rahmen der regelmäßigen Laborkontrollen wurden folgende Werte bestimmt: Hämoglobin (g/dl), Leukozytenzahl (/nl), Neutrophilenzahl (/nl), Lymphozytenzahl (/nl), Natrium (mmol/l), Kalium (mmol/l), Eisen ( $\mu\text{mol/l}$ ), Glucose (mg/dl), Harnstoff (mg/dl), Kreatinin (mg/dl), Harnsäure (mg/dl), Gesamt-Bilirubin (mg/dl), direktes Bilirubin (mg/dl), Cholesterin (mg/dl), Triglyzeride (mg/dl), Albumin (g/l), Protein (g/l), Transferrin (g/l), Ferritin ( $\mu\text{g/l}$ ), Lipase (U/l), IL6 (ng/l), CRP (mg/l), CEA ( $\mu\text{g/l}$ ), CA19-9 (kU/l). In die Auswertung wurden die für die Fragestellung relevantesten Parameter (IL6, CRP, die Neutrophilen-Lymphzyten-Ratio NLR, Protein und Harnstoff) einbezogen.

IL6 und CRP werden besonders betrachtet und im Hinblick auf ihren prognostischen Wert bezüglich der Entwicklung des Ernährungszustands verglichen.

#### **3.3.1 Hämoglobin**

Der Hämoglobin-Wert (Hb) wird benötigt, um die Diagnostik und Verlaufsbeobachtung einer eventuellen Anämie zu ermöglichen. Dies ist relevant, da etwa 50% der Tumor-PatientInnen eine Anämie aufweisen [217]. Diese kann einerseits durch die Chemo- und Radiotherapien verursacht werden, was zum Teil auch die beobachteten PatientInnen betrifft, da in der Population häufig verwendete Präparate wie Gemcitabin, 5-FU und Irinotecan eine Myelosuppression verursachen können. Andererseits kann die Anämie auch direkt durch den Tumor, z.B. durch eine Hemmung der Erythropoese, ausgelöst werden [218].

#### **3.3.2 Leukozytenzahl**

Die Leukozytenzahl wird regelmäßig bestimmt, um Folgen der Tumorerkrankung und der Therapie auf die Blutbildung rechtzeitig erkennen und gegensteuern zu können. So kann z.B. bestimmt werden, ob eine Immundefizienz vorliegt.

#### **3.3.3 Neutrophilenzahl**

Eine Bestimmung der Neutrophilenzahl kann dazu dienen, die Granulopoese unter Chemotherapie zu überprüfen; sie kann aber auch Hinweise auf eine bestehende Entzündungsreaktion im Körper geben. Zu beachten ist hier, dass die Einnahme von Glukokortikoiden sowie seelische und körperliche Stresssituationen, chronisch-entzündliche Erkrankungen und Nikotinkonsum ebenfalls zu einer erhöhten Neutrophilenzahl beitragen.

### **3.3.4 Lymphozytenzahl**

Die Lymphozytenzahl gibt Aufschluss über eventuelle Schädigungen der Lymphozytenbildung durch die Chemotherapie. Bei der Interpretation muss ausgeschlossen werden, dass ein anderer Grund für eine Lymphozytose (z.B. Infektionen mit dem Epstein-Barr-Virus oder Neoplasien wie Akute Lymphatische Leukämie) oder eine Lymphopenie (z.B. HIV oder Bakteriämie) vorliegen [217]. Darüber hinaus wird die Lymphozytenzahl zur Berechnung der Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio benötigt.

### **3.3.5 Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio**

Aus den Neutrophilen- und Lymphozyten-Werten wird das Verhältnis beider Blutzellen, die Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR) bestimmt. Studien haben gezeigt, dass die NLR ein sensitiver Marker für eine Entzündungsreaktion des Körpers ist und sowohl prognostische Hinweise auf das Ansprechen von Pankreaskarzinomen auf eine Chemotherapie [164] als auch auf das Gesamtüberleben [219,220] geben kann. Darüber hinaus konnte anhand der NLR zwischen PatientInnen mit und ohne Kachexie unterschieden werden [157].

### **3.3.6 Natrium**

Die Bestimmung des Natrium-Spiegels dient der Beurteilung des Elektrolyt-Haushaltes, was u.a. relevant ist, da es unter parenteraler Ernährung zu Elektrolytschwankungen kommen kann. Dass einige PatientInnen aufgrund der Chemotherapie an Erbrechen leiden, ist ein Grund mehr für eine regelmäßige Kontrolle der Serum-Elektrolyte.

### **3.3.7 Kalium**

Eine Kontrolle des Kaliumspiegels wurde regelmäßig vorgenommen, um den Elektrolyt-Haushalt zu überwachen. Zusätzlich kann es unter Chemotherapie im Rahmen eines Tumorsyndroms zu einer Hyperkaliämie kommen [217], was bei soliden Tumoren aber grundsätzlich eine eher untergeordnete Rolle spielt.

### **3.3.8 Glucose**

Der Glucose-Spiegel dient dem Erkennen von Hyper- und Hypoglykämien. Eine Hyperglykämie kann z.B. bei endokriner Pankreasinsuffizienz im Rahmen der Tumorerkrankung beim Pankreaskarzinom auftreten, aber auch durch eine parenterale Ernährung bedingt sein. Auch die systemische Inflammation bei Tumorkachexie kann zu einer verminderten Glucosetoleranz führen [60], die sich bereits im Stadium der Prækachexie zeigen kann [1].

### **3.3.9 Harnstoff**

Die Bestimmung des Harnstoff-Spiegels dient der Beurteilung der Nierenfunktion und der Stoffwechsellage. Die Harnstoffkonzentration ist repräsentativ für den Eiweiß-Stoffwechsel; während

erniedrigte Harnstoffwerte für eine mangelnde Eiweißzufuhr sprechen, sind erhöhte Harnstoffwerte ein Zeichen für eine katabole Stoffwechsellage mit Eiweißabbau, wie sie bei einer Tumorkachexie vorkommen kann. Hier ist zu beachten, dass bei vielen PatientInnen in der vorliegenden Population sowohl eine reduzierte Eiweißaufnahme als auch ein gesteigerter Abbau von Proteinen vorliegen.

### **3.3.10 Kreatinin**

Der Kreatinin-Spiegel im Serum gibt Aufschluss über die Nierenfunktion und den Ernährungszustand, da ein reduzierter Ernährungszustand mit verminderter Muskelmasse und somit auch vermindert anfallendem Kreatinin einhergeht.

### **3.3.11 Harnsäure**

Die Harnsäure-Spiegel im Serum geben Informationen über die Bildung und Elimination von Purin-Basen. Eine Hyperurikämie kann z.B. durch den Zerfall von Tumorgewebe im Rahmen eines Tumorlysesyndroms auftreten, was bei den untersuchten Tumorentitäten jedoch keine große Rolle spielt.

### **3.3.12 Bilirubin**

Im Rahmen der Studie wurde sowohl der Spiegel des Gesamt-Bilirubins als auch des direkten Bilirubins bestimmt. Die Bilirubin-Spiegel helfen bei der Diagnostik, Differentialdiagnostik und Verlaufsbeurteilung eines eventuellen Ikterus, wie er bei einer Cholestase bei Pankreaskopfkarzinom oder Gallengangskarzinom oder auch im Rahmen von eventuell vorliegenden Lebermetastasen auftreten kann.

### **3.3.13 Cholesterin**

Der Cholesterin-Wert wurde bestimmt, um Informationen über den Lipidstoffwechsel und den Ernährungszustand zu erhalten.

### **3.3.14 Triglyzeride**

Auch der Triglyzerid-Spiegel gibt Aufschluss über den Lipidstoffwechsel. Da bei Kachexie häufig eine gesteigerte Fettsäure-Oxidation vorliegt, finden sich bei diesen PatientInnen entsprechend häufig reduzierte Triglyzerid-Spiegel [75]. In Mausmodellen mit Tumorkachexie fanden sich sowohl Hypo- [9] als auch Hypertriglyzeridämien [221]. Darüber hinaus ist bei parenteraler Ernährung, die auch eine Fettzufuhr beinhaltet, eine regelmäßige Quantifizierung des Triglyzerid-Spiegels wichtig, um eine eventuell auftretende Hypertriglyzeridämie zu erkennen [222].

### **3.3.15 Albumin**

Der Albumin-Spiegel wird als globaler Indikator für den Gesundheits- und Ernährungsstatus verwendet. Er wird zum einen bestimmt, um Informationen über den Eiweiß-Metabolismus zu erhalten, da eine Hypalbuminämie auf einem Proteinmangel durch Unterernährung beruhen kann. Des Weiteren ist Albumin ein negatives Akute-Phase-Protein, das bei Inflammation oder Traumata vermindert vorliegt. Eine Hypalbuminämie, die häufig mit erhöhten CRP-Spiegeln einhergeht, wurde als guter Prädiktor für die Prognose bei verschiedenen Tumorerkrankungen erkannt [117,223]. Albumin ist daher Teil des Glasgow Prognostic Scores, der sich als nützlicher Prädiktor für das Überleben bei fortgeschrittenen Tumoren, unabhängig von Tumorstadium und Allgemeinzustand, erwiesen hat [16].

### **3.3.16 Protein**

Der Protein-Wert dient der Bestimmung des Ernährungszustandes. Eine Hypoproteinämie kann z.B. durch eine Mangelernährung verursacht sein. Da der Proteinmangel in den ersten Wochen der Mangelernährung durch Albumin kompensiert wird, ist der Protein-Spiegel im Serum weniger ein Indikator für eine akute Mangelernährung, als vielmehr für einen chronischen Mangel [217].

### **3.3.17 Eisen**

Zur Bestimmung des Körpereisen-Haushalts ist die Eisenbestimmung im Serum ungeeignet, da die intra-individuellen Schwankungen im Tagesrhythmus und von Tag zu Tag sehr hoch sind und auch deutliche inter-individuellen Schwankungen vorliegen. Der Eisenspiegel gibt jedoch Aufschluss über eine mögliche Entzündungsreaktion, da Eisen an Transferrin gebunden ist, welches als Akute-Phase-Protein im Fall einer Entzündung erniedrigt ist [217]. Auch im Rahmen einer Tumorerkrankung kann das Eisen im Serum erniedrigt sein, vor allem, wenn es hierdurch auch zu Blutungen gekommen ist.

### **3.3.18 Transferrin**

Transferrin ist ein Eisentransportprotein, das als Rapid Turnover-Protein Informationen über den Ernährungszustand gibt [158,224]. Erhöhte Transferrin-Spiegel kommen z.B. bei Eisenmangel vor. Erniedrigte Spiegel finden sich hingegen bei Entzündungsreaktionen, da Transferrin als negatives Akute-Phase-Protein im Fall einer Inflammation vermindert vorliegt [61].

### **3.3.19 Ferritin**

Ferritin bindet intrazellulär Eisen, sodass dieses nicht toxisch werden kann, bei Bedarf aber schnell verfügbar ist. In einem bestimmten Konzentrationsbereich ist das Serum-Ferritin ein Indikator der Speichereisen-Reserven eines Organismus und kann so Hinweise auf einen be-

stehenden oder drohenden Eisenmangel geben. Tumorerkrankungen und chronische Entzündungen sind dagegen mit erhöhten Ferritin-Werten assoziiert. Bei einer Tumoranämie ist Ferritin in der Regel im Normbereich oder erhöht, da die Erythrozyten-Zahl vermindert ist und so vermehrt Eisen in die Zellen des Retikuloendothelialen Systems eingebaut wird, sodass die Speichereisen-Reserve steigt. Kommt es zusätzlich zum Blutverlust, werden Speichereisen-Reserven entleert und der Ferritinspiegel sinkt [217].

### **3.3.20 Lipase**

Eine Erhöhung des Pankreasenzym Lipase gibt Aufschluss über vorliegende Pankreasschäden, z.B. im Rahmen einer Pankreatitis. Pankreaskarzinome verursachen nur selten (z.B. bei Verschluss des Ductus Pancreaticus) eine Hyperlipasämie [217].

### **3.3.21 Interleukin 6**

Das Zytokin IL6 vermittelt, wie in der Einleitung bereits erwähnt, eine Akute-Phase-Reaktion, die u.a. ein Ansteigen des CRP-Spiegels beinhaltet. Verschiedene Ereignisse wie z.B. Traumata, Sepsis-Geschehen und Tumorerkrankungen können zu einer Erhöhung des IL6-Spiegels führen. Bei Tumorkachexie ist der IL6-Spiegel häufig erhöht [77,157,162,203]. Aufgrund der Wirkungen, die IL6 in verschiedenen Studien, auch auf die Entwicklung des Ernährungszustandes, gezeigt hat, steht es in dieser Arbeit im Mittelpunkt.

### **3.3.22 C-reaktives Protein**

Das c-reaktive Protein (CRP) ist der klassische Marker zur Bestimmung einer Akute-Phase-Reaktion. Erhöhte CRP-Spiegel werden bei akuten und systemischen Entzündungen, aber auch bei akuter nekrotischer Schädigung von Gewebe im Rahmen von Operationen, Traumata oder Tumorerkrankungen beobachtet. Bei Tumorerkrankungen können auch Zytokine aus dem Tumorgewebe für die CRP-Erhöhung verantwortlich sein. In diesem Fall sind hohe CRP-Werte häufig ein Zeichen für eine fortgeschrittene Tumorerkrankung mit schlechter Prognose und häufig vorhandener Metastasierung. So kann das Monitoring von CRP bei malignen Tumoren zur Verlaufsbeobachtung der Erkrankung beitragen [217].

CRP und Albumin ergeben zusammen den sogenannten Glasgow Prognostic Score [16]. Darüber hinaus sind präoperativ erhöhte CRP-Spiegel bei verschiedenen Tumorerkrankungen mit reduziertem Überleben assoziiert [225].

Der CRP-Wert kann also Aufschluss über das Vorliegen einer Entzündungsreaktion und die Prognose einer Erkrankung geben [62,77]. Gleichzeitig ist CRP bei Kachexie häufig erhöht [31,157,160,161]. Das Vorliegen einer systemischen Entzündungsreaktion zählt für viele Autoren zu den Komponenten der Tumorkachexie [2,13,14]. Die Akute-Phase-Antwort korreliert mit dem Gewichtsverlust [132,162]) sowie mit der reduzierten Lebensqualität und der verminderten



Überlebenszeit von Tumorkachexie-PatientInnen [18,62]. Erhöhte CRP-Spiegel von >10mg/l zeigten in Studien eine Assoziation mit Kachexie und schlechter Prognose bei PatientInnen mit Pankreaskarzinom [17].

Gleichzeitig muss bedacht werden, dass CRP eine geringe Spezifität aufweist, da es viele Gründe gibt, die neben der Tumorkachexie zur CRP-Erhöhung führen können. Im Rahmen dieser Arbeit soll u.a. evaluiert werden, ob CRP und IL6 ähnlich zuverlässig sind, was ihren prognostischen Wert im Rahmen des Assessments bei Tumorkachexie angeht, oder ob einer der beiden Parameter überlegen ist.

### **3.3.23 Carcino-embryogenes Antigen**

Beim carcino-embryogenen Antigen (CEA) handelt es sich um ein Glykoprotein, das sowohl bei malignen Erkrankungen als auch bei benignen Ursachen wie entzündlichen Erkrankungen von Leber, Pankreas, Lunge und Gastrointestinaltrakt vermehrt im Blut nachgewiesen werden kann. Bei benignen Erkrankungen ist die Erhöhung des CEA-Spiegels nur vorübergehend, während sie bei malignen Erkrankungen dauerhaft und zunehmend ist [217]. Die diagnostische Sensitivität des CEA-Spiegels ist für kolorektale Karzinome am höchsten. Der CEA-Spiegel kann aber auch bei medullären Schilddrüsen- und Mammakarzinomen sowie in fortgeschrittenen Tumorstadien bei verschiedenen anderen Tumoren wie z.B. Pankreas-, Bronchial-, Magen-, Ovarial- und Zervixkarzinom erhöht sein. PatientInnen mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen weisen höhere CEA-Werte auf als solche mit lokalisierten Tumorstadien [217].

### **3.3.24 Carbohydrate-Antigen 19-9**

Auch das Carbohydrate-Antigen 19-9 (CA19-9) ist ein Tumormarker, der auch bei benignen Erkrankungen wie z.B. bei Cholezystitis oder Zysten von Milz, Leber oder Pankreas vorübergehend erhöht sein kann. Um besser zwischen benignen und malignen Ursachen differenzieren zu können, wird ein „cut off“-Wert von >100U/ml empfohlen [217]. CA19-9 ist der Marker der Wahl beim Pankreaskarzinom, da er dieses mit der höchsten Sensitivität und Spezifität von anderen Karzinomen abgrenzen kann. Der Marker dient der Verlaufsbeurteilung beim Pankreas-, beim hepatobiliären, und beim kolorektalen Karzinom. Bei PatientInnen mit Pankreaskarzinom im gleichen Tumorstadium ist der CA19-9-Wert prognostisch bedeutsam, da niedrige Werte mit einem längeren medianen Überleben einhergehen [217].

## **3.4 Bioelektrische Impedanzanalyse**

### **3.4.1 Funktionsweise der Bioelektrischen Impedanzanalyse**

Die Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) ermöglicht eine Einschätzung und eine frühzeitige Vorhersage bezüglich der Entwicklung des Ernährungszustandes, indem sie Flüssigkeitsverteilung

lungen und Veränderungen der Beschaffenheit Zellmembranen erfasst [224]. Die BIA stellt die qualitative Zusammensetzung eines Körpers anhand der Leitfähigkeit für einen bestimmten Strom von 50 kHz fest. Dabei wird der elektrische Widerstand des Körpers, auch Impedanz genannt, gemessen. Es wird davon ausgegangen, dass der menschliche Körper eine Serienschaltung aus 5 Zylindern (Arme, Beine, Torso) bildet und man das Volumen eines Zylinders berechnen kann, wenn man die Impedanz und die Länge dieses Zylinders kennt. Diese Impedanz setzt sich aus zwei Bestandteilen zusammen: R (Resistance) und Xc (Reactance) [226]. Die Resistance ist dabei ein Maß dafür, wie schnell der Strom durch den Körper geleitet wird. Sie ist umgekehrt proportional zum Gesamtkörperwasser. Die Reactance hingegen ist ein Parameter für die Zellmasse und die elektrische Kapazität der Zellmembranen und korreliert mit deren Intaktheit [226]. Da eine Mangelernährung zu Ungleichgewichten der Körperflüssigkeiten und Veränderungen an den Zellmembranen führt, bietet sich die Bioelektrische Impedanz-Analyse an, um den Ernährungszustand einzuschätzen [227]. Zusätzlich zu diesen direkten Parametern können das Gesamtkörperwasser, die Magermasse, das Körperfett sowie die Menge an Körperzellen (BCM) und extrazellulärer Masse (ECM) und die Menge des extra- und intrazellulären Wassers errechnet werden.

### **3.4.2 Durchführung der Bioelektrischen Impedanzanalyse**

Die BIA wird im Liegen mit leicht gespreizten Beinen und leicht abgespreizten Armen durchgeführt, wobei Arme und Beine auf Körperrniveau liegen sollten, damit es zu einer gleichmäßigen Verteilung des Blutvolumens kommt. Die PatientInnen sollten möglichst 4-5 Stunden nüchtern sein sowie sich in den letzten 12 Stunden nicht sportlich betätigt und in den letzten 24 Stunden keinen Alkohol getrunken haben. Die Extremitäten sollten normal temperiert sein.

Weltweit wird v.a. die tetrapolare ipsilaterale Messung bevorzugt. Hierfür werden 4 Elektroden auf die möglichst trockene Haut aufgebracht, wobei immer die gleiche (i.d.R. die dominante) Körperseite bevorzugt werden sollte. Beim Anbringen der Elektroden ist es wichtig, dass diese immer an der gleichen Stelle haften, da es sonst zu Veränderungen im Messergebnis und somit zu einer schlechteren Vergleichbarkeit mit vorherigen Messungen kommen kann. Es werden zwei Fußelektroden angebracht, wobei eine Elektrode proximal der Zehengrundgelenke und eine auf einer gedachten Linie zwischen den höchsten Punkten von Innen- und Außenknöchel angebracht wird. Zusätzlich werden eine Handgelenkelektrode distal des Processus styloideus ulnae sowie eine Fingerelektrode direkt proximal der Zeige- und Mittelfingergrundgelenke angebracht. Anschließend werden die Messkabel des BIA-Gerätes an die Elektroden angeschlossen [228]. Die anschließende Messung dauert wenige Minuten.

### 3.4.3 Parameter der Bioelektrischen Impedanzanalyse

#### 3.4.3.1 ECM/BCM-Index

Einer der sensitivsten Parameter für den Ernährungszustand ist der ECM/BCM-Index [229]. Der Parameter Bodycellmass (BCM) beschreibt die Körperzellmasse und beinhaltet die Gesamtheit der Zellen im Körper, die metabolisch aktiv sind (z.B. Muskulatur, Innere Organe, zentrales Nervensystem). Die Extrazellulärmasse (ECM) dagegen besteht aus Bindegewebe wie Kollagen, Knochen, Knorpel und auch interstitieller Flüssigkeit wie Aszites etc. [11]. Bei gesunden Menschen ist der Anteil der BCM deutlich höher als der der ECM, sodass der Index  $>1$  ist [229]. Ein steigender Index kann als Frühwarnzeichen für einen sich verschlechternden Ernährungszustand interpretiert werden, wobei aber beachtet werden muss, dass der ECM/BCM-Index auch durch Schwankungen im Hydratationsstatus der PatientInnen beeinflusst wird [11,229]. Wichtig ist die Untersuchung dieses Index auch deshalb, da sich Verschiebungen zwischen BCM und ECM auch ohne Änderungen des Gewichtes ereignen können, sodass man diese Veränderungen ohne BIA nicht registrieren könnte [228].

#### 3.4.3.2 Phasenwinkel

Ein weiterer wichtiger Parameter ist der Phasenwinkel, der den Gesundheitszustand der Zellen und den Ernährungsstatus anhand von Resistance und Reactance bestimmt [224]. Ein hoher Phasenwinkel ist ein Hinweis für das Vorliegen einer Vielzahl von Zellen mit intakter Zellmembran [230], während ein niedriger Phasenwinkel vorliegt, wenn die Zellmembran nicht mehr intakt ist [231]. Der Phasenwinkel gibt die relative Verteilung von Flüssigkeit (widergespiegelt von der Resistance  $R$ ) und Zellmembranen (repräsentiert durch die Reactance  $X_c$ ) wieder. Er gibt also Auskunft über Muskelmasse und Hydratationsstatus und zeigt die Verteilung des Wassers im Körper zwischen Extra- und Intrazellulärraum an. Bei reduziertem Ernährungszustand ist der Phasenwinkel niedrig [232,233]. Er stellt einen Marker für klinisch relevante Mangelernährung mit vermehrter extrazellulärer Flüssigkeit und reduzierter Körperzellmasse dar [230]. Seine Bestimmung ermöglicht das Erkennen von PatientInnen, die ein Risiko für einen reduzierten Ernährungszustand oder eine verkürzte Überlebenszeit aufweisen [231].

Bei gesunden Individuen hängt der Phasenwinkel von einigen Faktoren ab [234]. Im Alter beispielsweise nimmt der Phasenwinkel ab, da die Zellmasse ab- und das Körperwasser zunimmt. Auch das Geschlecht spielt eine Rolle; Männer weisen meist mehr Muskelmasse und somit einen höheren Phasenwinkel auf. Ein höherer BMI geht zunächst ebenfalls mit mehr Zellen und somit einem höheren Phasenwinkel einher. Ab einem BMI von  $>40 \text{ kg/m}^2$  kehrt sich dieser Zusammenhang um, was möglicherweise mit einer pathologischen Überwässerung des Körpers zusammenhängt [234]. Auch Entzündungsparameter wie CRP, IL6 und IL1 korrelieren mit dem Phasenwinkel [231,234]. Dies lässt sich dadurch erklären, dass eine Entzündungsreaktion zu

veränderten elektrischen Eigenschaften der Gewebe führt und somit den Phasenwinkel beeinflussen kann [232]. Alter und Malnutrition stellten sich insgesamt als die größten Determinanten heraus [231].

Studien zeigten, dass der Phasenwinkel bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen, u.a. beim Pankreas-, Lungen-, Mamma- und beim kolorektalen Karzinom einen prognostischen Stellenwert hat und mit der Überlebenszeit korreliert [224,235-239]. In einer Studie von Toso et al. zeigten sich bei PatientInnen mit Lungenkarzinom Veränderungen in der Reactance, bevor die Kachexie klinisch sichtbar wurde; die veränderte Reactance korrelierte im Verlauf stärker mit der Mortalität als der Gewichtsverlust [240].

In weiteren Studien ging ein reduzierter Phasenwinkel mit einem herabgesetzten Allgemeinzustand, einem reduzierten Ernährungszustand und einer erhöhten Mortalität einher [232]. Darüber hinaus stellte er sich als verlässlicher Marker zur Vorhersage der Überlebenszeit heraus und war darin anderen Parametern wie Alter, Tumorstadium, Albumin oder dem Ernährungszustand, eingeschätzt mithilfe des Subjective Global Assessment (SGA), überlegen [235,236].

Der Phasenwinkel als prognostischer Marker hat diverse Vorteile, darunter Objektivität, Reproduzierbarkeit sowie Nicht-Invasivität, einfache Durchführung und niedrige Kosten bei der Bestimmung [239]. Dabei ist zu beachten, dass die BIA korrekt durchgeführt werden muss, um die Reproduzierbarkeit zu gewährleisten.

### **3.5 Ernährungstherapie**

Im Rahmen der Studie wurden alle PatientInnen regelmäßig von der gleichen Ernährungstherapeutin bezüglich des eigenen Essverhaltens befragt und beraten. Wenn nach Einschätzung der Ernährungstherapeutin anhand von anamnestisch reduzierter Nahrungsaufnahme, gemindertem Appetit oder in der BIA festgestelltem reduziertem Ernährungszustand der Bedarf einer zusätzlichen Ernährungstherapie bestand, wurde in Absprache mit dem betreuenden Onkologen eine solche initiiert. Je nach vorliegendem Ernährungszustand wurde zunächst mit einem oralen Produkt begonnen oder gleich eine parenterale Therapie verordnet. Zahlreiche PatientInnen bekamen als Vorstufe bzw. teilweise auch als Ergänzung einer parenteralen Ernährungstherapie eine zusätzliche orale Ernährungstherapie verschrieben, die individuell mehrmals die Woche oder mehrfach am Tag einzunehmen war. Hier kamen Produkte wie beispielsweise Fresubin® 2kcal Drinks, Fresubin Creme® oder Fortimel Compact® zum Einsatz. Diese wurden auf den individuellen Bedarf und Geschmack der PatientInnen abgestimmt, um die größtmögliche Compliance bei der Einnahme zu erzielen.

Generell wurde die Einleitung einer zusätzlichen Nährstoffzufuhr ab einem Phasenwinkel von  $<4^\circ$  intensiver erörtert. Auch ein deutlicher Abfall der BIA-Parameter innerhalb eines kurzen Zeitraums stellte eine Indikation für die Einleitung einer additiven Kalorienzufuhr dar. Zusätzlich

zum Phasenwinkel spielten bei der Einschätzung des Bedarfs der klinische Eindruck, das Erkrankungsstadium, tumorassoziierte Symptome sowie die PatientInnen-Präferenz eine wichtige Rolle.

Im Fall einer parenteralen Zusatzernährung wurde das benötigte Präparat je nach Gewicht, oraler Nahrungsaufnahme und Flüssigkeitsaufnahme festgelegt. Dabei wurden häufig Nutriflex Spezial 1250®, Nutriflex Lipid plus 1250® oder 1875 oder Smofkabiven 986® verwendet. Die Infusionen wurden, z.B. durch den Zusatz von Insulin o.ä., individuell an den Bedarf der PatientInnen angepasst. Die parenterale Therapie erfolgte i.d.R. über einen venöses Portsystem.

### **3.6 Auswertung und Statistik**

Zur Veranschaulichung der Veränderungen im Ernährungszustand und in den Entzündungswerten im Verlauf wurde eine Tabelle erstellt. In dieser werden die wichtigsten Parameter sowie die prozentuale Abweichung vom jeweiligen Normwert für die einzelnen Tumorentitäten über die Zeit in bestimmten Abständen dargestellt (s. Tab. 3). Hierzu wurde jeweils der Median der Werte einer Gruppe verwendet, da es sich um nicht normalverteilte Daten handelte und der Mittelwert daher ungeeignet war. Falls bei den Beobachtungen einzelner PatientInnen überdurchschnittlich große Pausen von mehreren Monaten zwischen den einzelnen Messungen lagen, wurde nicht die erste Messung insgesamt, sondern die erste in einer Reihe regelmäßiger Messungen in die Tabelle mit einbezogen, um bei allen PatientInnen ähnliche Zeitabstände vergleichen zu können. Dies war bei n=4 PatientInnen der Fall.

Als Normwerte wurden in der Regel die im Labor des Universitätsklinikums der Charité üblichen Referenzwerte verwendet (s. Tab. 3). Für IL6 wurde der Grenzwert von 7ng/l verwendet. Für den NLR sind keine eindeutigen Referenzwerte etabliert. Eine Übersichtsarbeit, die sich mit dem prognostischen Wert von NLR bei soliden Tumoren befasste und 100 Studien berücksichtigte, ermittelte aus allen Veröffentlichungen einen Mittelwert von 4 als „cut off“ für den NLR-Wert, sodass sich hier auch an diesen Werten orientiert wurde [220]. Als Grenzwert für den Phasenwinkel wurde 5,5° gewählt, da noch keine etablierten Grenzwerte für den Phasenwinkel bei Tumorkachexie bestehen, einige Autoren bei ähnlichen Grenzwerten jedoch signifikante Unterschiede im Überleben von PatientInnen mit Tumorkachexie feststellen konnten [235-237,240]. Für den ECM/BCM-Index wurden alle Werte  $\leq 1$  als normwertig betrachtet, da ECM/BCM-Werte  $>1$  nur noch als „ausreichend“ gelten [228].

Eine weitere Tabelle wurde erstellt, um den Verlauf der o.g. Parameter bei PatientInnen nach dem Erhalt parenteraler Ernährung darzustellen (s. Tab. 4).

Zur Schätzung der Überlebenszeiten der verschiedenen Gruppen wurden Kaplan-Meier-Kurven angefertigt. Kalkuliert wurde vom Zeitpunkt des ersten Assessments im Rahmen der Studie bis zum Versterben der PatientInnen, wobei alle PatientInnen, die zum Zeitpunkt der Kalkulation

noch am Leben waren, als zensierte Fälle galten. Hier wurde das Datum des letzten Assessments für die Kalkulation verwendet. Kalkuliert wurde das Gesamtüberleben von verschiedenen Tumorentitäten, verschiedenen IL6-Gruppen insgesamt sowie verschiedenen IL6-Gruppen innerhalb der Tumorentitäten. Auch die Gesamtüberlebenszeit von PatientInnen, die eine parenterale Ernährungstherapie (PN) erhalten hatten, und jenen, die keine PN erhalten hatten, wurde vergleichend betrachtet. Hier erfolgte die Kalkulation mittels Kaplan-Meier-Kurven vom Zeitpunkt der ersten Gabe von PN bis zum Ende der PN bzw. zum Tod oder letzten Assessment. In den entsprechenden Tabellen im Anhang wurden die Zahlen gerundet.

Ein weiterer Aspekt der Studie bestand in der Beobachtung der Länge des Zeitraums bis zum Einsatz einer parenteralen Ernährungstherapie, wobei auch hier verschiedene Tumorentitäten und IL6-Gruppen in Kaplan-Meier-Kurven verglichen wurden.

Um nähere Informationen über den Einfluss des IL6-Spiegels auf den Verlauf des Ernährungszustandes zu erhalten, wurden die PatientInnen anhand ihres IL6-Wertes in Gruppen aufgeteilt. Hier wurde aufgrund von klinisch-praktischen Gründen der erste im Rahmen der Studie gemessene IL6-Wert und als Grenze der an der Charité geltende Normwert von  $\leq 7$  ng/l gewählt.

Bei allen Kaplan-Meier-Kurven wurden zusätzlich Logrank-Tests durchgeführt, um die jeweiligen Zeiten bis zum Versterben der PatientInnen bzw. bis zum Beginn der PN zu vergleichen und zu eruieren, ob signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen vorliegen und der jeweilige Faktor (z.B. IL6) somit prognostisch relevant sein könnte.

Um zu eruieren, inwieweit IL6 und CRP mit dem Ernährungszustand, gemessen am Phasenwinkel, korrelieren, wurden Streudiagramme erstellt und Korrelationskoeffizienten berechnet. Diese Berechnungen erfolgten für jeweils vier Zeitpunkte; verglichen wurden der Zusammenhang von IL6 und Phasenwinkel mit dem Zusammenhang von CRP und Phasenwinkel zu Beginn der Messungen (Zeitpunkt 1) sowie nach 4-8 Wochen (Zeitpunkt 2), nach 8-14 Wochen (Zeitpunkt 3) und nach 14-20 Wochen (Zeitpunkt 4). Da es sich bei den Laborwerten nicht um normalverteilte Daten handelte und sich im Streudiagramm kein linearer Zusammenhang erkennen ließ, wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet.

Zweiseitige P-Werte unter 0,05 wurden als signifikant gewertet. Die statistischen Auswertungen wurden mithilfe des Programms SPSS 23® durchgeführt. Bei der Auswahl und Durchführung sowie der Auswertung und Interpretation der statistischen Tests wurde Rücksprache mit dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie des Universitätsklinikums der Charité gehalten.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Studienpopulation

Das vorliegende Studienkollektiv umfasste nach Anwendung der Ausschlusskriterien insgesamt 85 PatientInnen, darunter 35 weibliche und 50 männliche. Das mediane Alter betrug 61 [37 – 85] Jahre. In der Population fanden sich 55 PatientInnen mit einem Pankreaskarzinom, 23 mit Gallengangskarzinomen sowie 7 PatientInnen mit kolorektalen Karzinomen.

Insgesamt waren 40 PatientInnen operiert worden, während 45 PatientInnen nicht operiert worden waren. Unter den 40 operierten PatientInnen wurden 23 Personen in kurativer Absicht operiert (R0- oder R1-Resektion). 14 von ihnen blieben während des Beobachtungszeitraums frei von Rezidiven, während es bei 9 PatientInnen in der beobachteten Zeit zu einem Rezidiv oder zur Entwicklung von Metastasen kam. 17 Personen wurden operiert, ohne dass es sich um Eingriffe in kurativer Absicht handelte. 69 PatientInnen erhielten während der Beobachtungsperiode eine Chemotherapie, wobei verschiedene Therapieregime zum Einsatz kamen.

58 der PatientInnen wurden zusätzlich zur alltäglichen Nahrungsaufnahme ernährt, wobei 25 Personen eine rein orale Ernährungstherapie bekamen, 10 Personen eine rein parenterale Ernährungstherapie und 23 Personen entweder nacheinander oder auch überschneidend sowohl oral als auch enteral ernährt wurden.

<b>Studienpopulation</b>	<b>n</b>	<b>% *</b>
Gesamte Population	85	
Geschlecht		
weiblich	35	41,2
männlich	50	58,8
Tumorentität		
Pankreaskarzinom (APC)	55	64,7
Cholangiozelluläres Karzinom (CCC)	23	27,1
Kolorektales Karzinom (CRC)	7	8,2
Operationsstatus		
Operiert	40	47,1
In kurativer Intention, rezidivfrei	14	16,5
In kurativer Intention, mit Rezidiv im Verlauf	9	10,6
Nicht in kurativer Intention	17	20
Nicht operiert	45	52,9

<b>Studienpopulation</b>	<b>n</b>	<b>% *</b>
Parenterale Ernährungstherapie		
erhalten	25	29,4
nicht erhalten	60	70,5

**Tabelle 1: Zusammensetzung der Studienpopulation**

\* der gesamten Population

In der Population befanden sich 44 PatientInnen mit einem initialen Wert von IL6>7ng/l und 41 PatientInnen mit einem initialen Wert von IL6≤7ng/l. Tabelle 2 gibt genaueren Aufschluss über die Zusammensetzung der einzelnen Gruppen.

	<b>Initialer IL6-Wert &gt;7ng/l</b>						<b>Initialer IL6-Wert ≤7ng/l</b>					
	<b>APC</b>		<b>CCC</b>		<b>CRC</b>		<b>APC</b>		<b>CCC</b>		<b>CRC</b>	
	<b>n</b>	<b>%*</b>	<b>n</b>	<b>%*</b>	<b>n</b>	<b>%*</b>	<b>n</b>	<b>%*</b>	<b>n</b>	<b>%*</b>	<b>n</b>	<b>%*</b>
Gesamte Population	29	34,1	10	11,8	5	5,9	26	30,6	13	15,3	2	2,4
Geschlecht												
Weiblich	13	15,3	4	4,7	3	3,5	9	10,6	6	7,1	1	1,2
Männlich	16	18,8	6	7,1	2	2,4	17	20	7	8,2	1	1,2
Parenterale Ernährungstherapie												
erhalten	16	18,8	2	2,4	1	1,2	5	5,9	0	0	1	1,2
nicht erhalten	13	15,3	8	9,4	4	4,7	21	24,7	13	15,3	1	1,2

**Tabelle 2: Zusammensetzung der Gruppen nach initialem IL6-Wert**

\* der gesamten Population



## 4.2 Entzündungswerte und Ernährungszustand in der Studienpopulation im Verlauf

Die Entwicklung der Entzündungswerte sowie des Ernährungszustandes in den verschiedenen Gruppen über die Zeit zeigt Tabelle 3.

Screeningzeitpunkt	Median	Alle Patienten (n=85)	Abweichung vom Normwert (%)	APC (n=55)	Abweichung vom Normwert (%)	CCC (n=23)	Abweichung vom Normwert (%)	CRC (n=7)	Abweichung vom Normwert (%)
<b>1 Zu Beginn</b>	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22,79	→	22,53	→	23,99	→	17,96	2,92↓
	Gewicht (kg)	67,80		68,70		69,00		55,00	
	ECM/BCM	1,25	25↑	1,33	33↑	1,22	22↑	1,17	17↑
	Phasenwinkel α (°)	4,64	15,64↓	4,38	20,36↓	4,75	13,64↓	4,91	10,73↓
	IL6 (ng/l)	7,40	5,71↑	8,90	27,14↑	6,40	→	9,60	37,14↑
	CRP (mg/l)	4,90	→	4,30	→	5,30	5,99↑	4,80	→
	NLR	2,26	→	2,17	→	2,35	→	2,95	→
	Protein (g/l)	67,50	→	67,50	→	68,00	→	65,5	→
	Harnstoff (mg/dl)	25,00	→	24,00	→	25,00	→	34,00	→
	<b>2 Nach 4-8 Wochen</b>	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22,67	→	22,44	→	23,78	→	18,09
Gewicht (kg)		68,00		68,00		69,00		50,50	
ECM/BCM		1,36	36↑	1,39	39↑	1,25	25↑	1,25	25↑
Phasenwinkel α (°)		4,29	22,00↓	4,25	22,73↓	4,64	15,64↓	4,62	15,99↓
IL6 (ng/l)		9,10	29,99↑	11,95	70,71↑	5,80	→	14,85	112,14↑
CRP (mg/l)		6,85	36,99↑	8,25	65↑	4,20	→	9,60	91,99↑
NLR		2,48	→	2,56	→	2,02	→	2,81	→
Protein (g/l)		66,00	→	66,00	→	67,00	→	71,5	→
Harnstoff (mg/dl)		28,00	→	27,5	→	27,00	→	39,5	→
<b>3 Nach 8-14 Wochen</b>		BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22,10	→	21,85	→	23,56	→	17,96
	Gewicht (kg)	67,00		67,00		69,00		55,00	
	ECM/BCM	1,28	28↑	1,41	41↑	1,18	18↑	1,17	17↑
	Phasenwinkel α (°)	4,47	18,72↓	4,09	25,64↓	4,87	11,45↓	4,91	10,73↓
	IL6 (ng/l)	7,60	8,57↑	8,20	17,14↑	5,55	→	17,5	150↑
	CRP (mg/l)	5,65	13↑	8,50	70↑	4,35	→	2,90	→
	NLR	2,28	→	2,51	→	2,00	→	2,26	→

Screeningzeitpunkt	Median	Alle Patienten (n=85)	Abweichung vom Normwert (%)	APC (n=55)	Abweichung vom Normwert (%)	CCC (n=23)	Abweichung vom Normwert (%)	CRC (n=7)	Abweichung vom Normwert (%)
	Protein (g/l)	67,00	→	66,00	→	65,00	→	72,00	→
	Harnstoff (mg/dl)	29,00	→	28,00	→	29,00	→	41,00	→
<b>4 Nach 14-20 Wo- chen</b>	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22,64	→	22,53	→	23,78	→	18,32	0,97↓
	Gewicht (kg)	68,00		68,00		69,70		50,50	
	ECM/BCM	1,37	37↑	1,46	46↑	1,24	24↑	1,18	18↑
	Phasenwinkel α (°)	4,29	22,00↓	4,06	26,18↓	4,68	14,91↓	4,89	11,09↓
	IL6 (ng/l)	10,10	44,29↑	10,70	52,86↑	8,65	23,57↑	20,80	197,14↑
	CRP (mg/l)	7,70	54↑	10,20	103,9↑	5,50	10↑	13,40	168↑
	NLR	2,82	→	2,82	→	2,49	→	3,63	→
	Protein (g/l)	66,00	→	65,50	→	66,00	→	69,50	→
	Harnstoff (mg/dl)	29,00	→	29,00	→	28,50	→	40,00	→

**Tabelle 3: Entwicklung von Entzündungswerten und Ernährungszustand in verschiedenen Gruppen im Verlauf**

Abkürzungen:

BMI = Body Mass Index  
 ECM/BCM = extracellular mass / bodycellmass ratio  
 NLR = neutrophil to lymphocyte ratio

Normwerte:

BMI: 18,5 - 24,9 kg/m<sup>2</sup>  
 ECM/BCM-Index: ≤1,0  
 Phasenwinkel: ≥5,5°  
 IL6 ≤7ng/l  
 CRP ≤5mg/l  
 NLR ≤4  
 Protein 64 - 83g/l  
 Harnstoff 17 - 48mg/dl

Um einen Eindruck über den Einfluss der entzündlichen Komponente auf den Krankheitsverlauf zu gewinnen, wurden die PatientInnen in Gruppen entsprechend ihres ersten gemessenen IL6-Wertes unterteilt. Hierbei wurde entsprechend des in der Charité verwendeten Normwertes ein Wert von >7ng/l als erhöht sowie ein Wert von ≤7ng/l als niedrig bzw. innerhalb des Normbereiches gewertet. In der Gruppe der CRC-PatientInnen fanden sich die meisten PatientInnen mit einem erhöhten Anfangswert von IL6 (71,43%), während in den anderen beiden Gruppen weniger PatientInnen davon betroffen waren (APC: 52,73%; CCC: 43,48%).

Um zu eruieren, ob sich schon zu Beginn der Beobachtungszeit ein Unterschied im Ernährungszustand zwischen den beiden Gruppen mit normalem bzw. erhöhtem IL6-Wert erkennen ließ, wurden Median und Mittelwert des ersten gemessenen Phasenwinkels der PatientInnen der verschiedenen IL6-Gruppen verglichen. Hier zeigte sich, dass der mittlere und mediane

Phasenwinkel bei PatientInnen, die schon zu Beginn einen hohen IL6-Wert >7ng/l aufwiesen, niedriger war als bei PatientInnen, deren IL6-Wert initial ≤7ng/l war. Dies galt für alle Entitäten, die in dieser Studie beobachtet wurden.

<b>Gesamtpopulation</b>	Initialer Wert von IL6 >7ng/l	Initialer Wert von IL6 ≤7ng/l
Initialer Phasenwinkel (Mittelwert)	4,46°	4,83°
Initialer Phasenwinkel (Median)	4,64°	4,68°

**Tabelle 4: Initialer IL6-Wert und Phasenwinkel in der Gesamtpopulation**

<b>APC-PatientInnen</b>	Initialer Wert von IL6 >7ng/l	Initialer Wert von IL6 ≤7ng/l
Initialer Phasenwinkel (Mittelwert)	4,33°	4,60°
Initialer Phasenwinkel (Median)	4,28°	4,40°

**Tabelle 5: Initialer IL6-Wert und Phasenwinkel in der APC-Gruppe**

<b>CCC-PatientInnen</b>	Initialer Wert von IL6 >7ng/l	Initialer Wert von IL6 ≤7ng/l
Initialer Phasenwinkel (Mittelwert)	4,56°	5,11°
Initialer Phasenwinkel (Median)	4,71°	4,91°

**Tabelle 6: Initialer IL6-Wert und Phasenwinkel in der CCC-Gruppe**

<b>CRC-PatientInnen</b>	Initialer Wert von IL6 >7ng/l	Initialer Wert von IL6 ≤7ng/l
Initialer Phasenwinkel (Mittelwert)	5,01°	5,85°
Initialer Phasenwinkel (Median)	4,87°	5,85°

**Tabelle 7: Initialer IL6-Wert und Phasenwinkel in der CRC-Gruppe**

### 4.3 Gesamtüberleben verschiedener Tumorentitäten mit verschiedenen IL6-Spiegeln

Das mediane Gesamtüberleben der PatientInnen mit APC betrug 357 [95KI: 278; 436] Tage (ca. 11,9 Monate - Ergebnisse wurden gerundet). Für PatientInnen mit CCC betrug das geschätzte mediane Gesamtüberleben 312 [95KI: k.A.] Tage (ca. 10,4 Monate), während es für PatientInnen mit CRC 654 [95KI: 67; 1241] Tage (ca. 21,8 Monate) betrug (s. Tabellen im Anhang). Die Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen den verschiedenen Entitäten stellten sich im Logrank-Test als nicht signifikant heraus. Die zugehörigen Tabellen (Zusammenfassung, Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit) finden sich im Anhang.

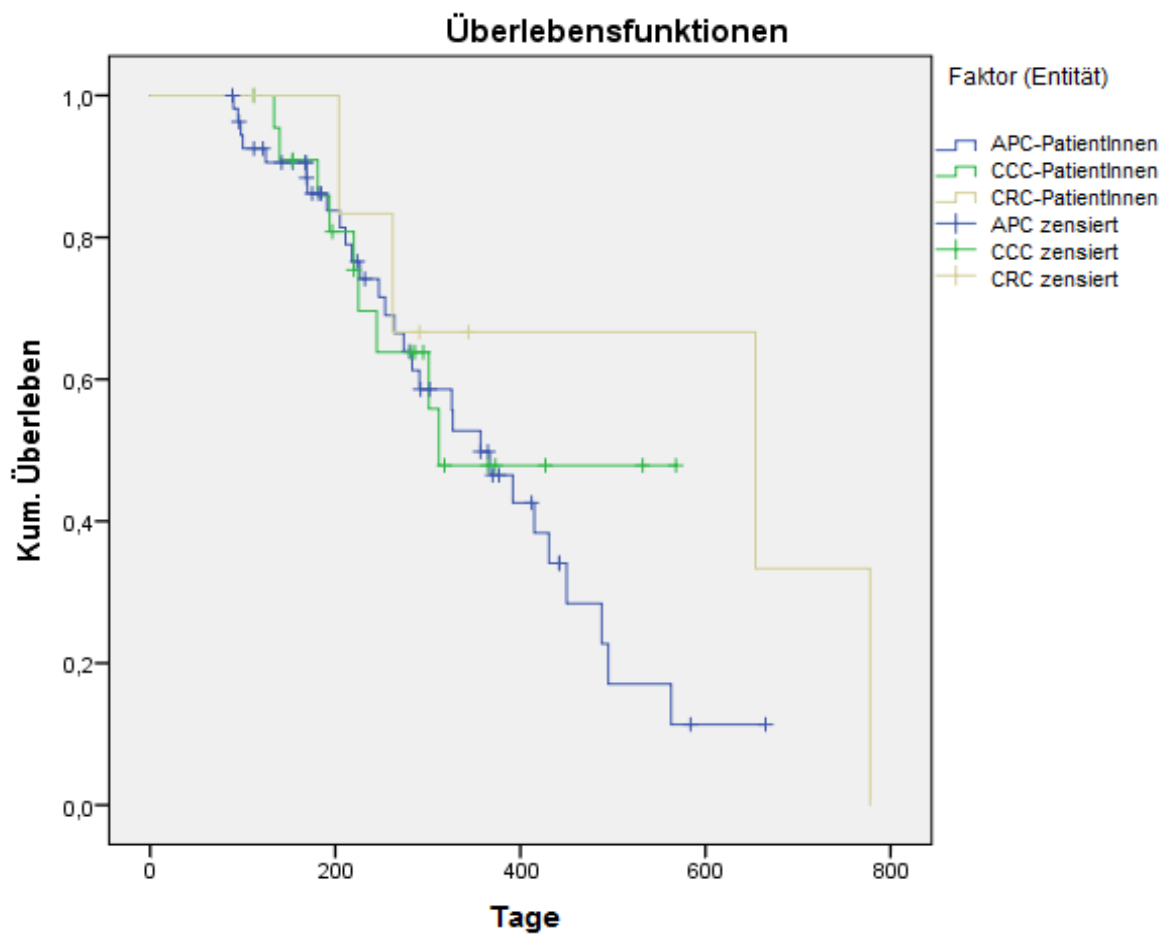


Abbildung 2: Gesamtüberleben der verschiedenen Entitäten

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Log Rank (Mantel-Cox)	1,596	2	0,450

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen des Faktors Entität.

Vergleicht man das mediane Gesamtüberleben der verschiedenen Gruppen mit hohem ( $>7\text{ng/l}$ ) bzw. niedrigem ( $\leq 7\text{ng/l}$ ) initialen IL6-Wert, so zeigt sich, dass PatientInnen der Gesamtpopulation mit hohem Anfangswert von IL6 weniger lange überlebten als jene mit niedrigen IL6-Werten: das mediane Gesamtüberleben für PatientInnen mit initialem IL6-Wert  $>7\text{ng/l}$  vs.  $\text{IL6}\leq 7\text{ng/l}$  betrug 264 [95KI 175; 353] Tage (ca. 8,8 Monate) vs. 563 [95KI 247; 879] Tage (ca. 18,8 Monate). Dieser Unterschied wurde im Logrank-Test als signifikant bewertet.

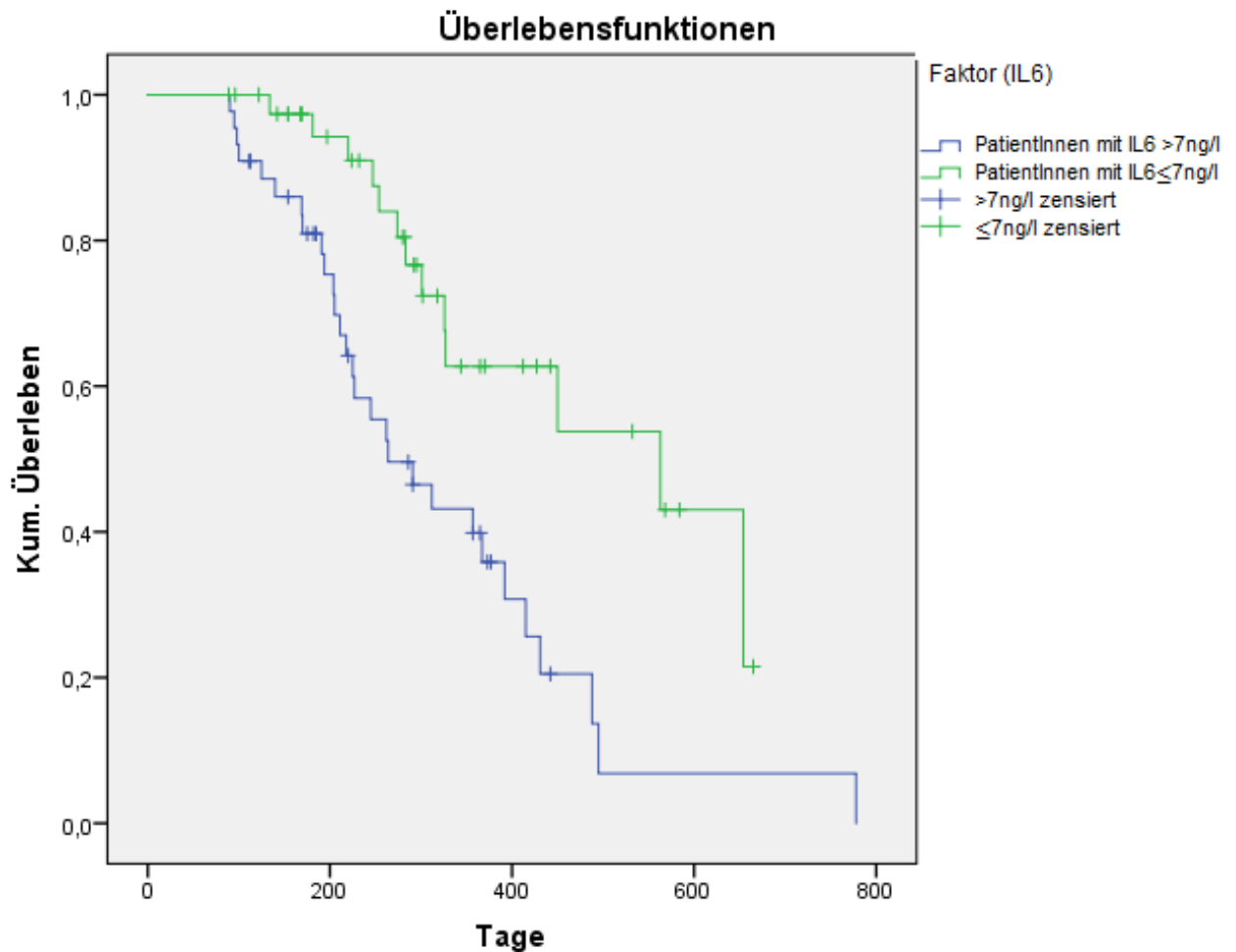


Abbildung 3: Gesamtüberleben der verschiedenen IL6-Gruppen

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Log Rank (Mantel-Cox)	9,828	1	0,002

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen des Faktors IL6 in der Gesamtpopulation.

Das mediane Gesamtüberleben für PatientInnen mit APC und Anfangswert IL6 >7ng/l war mit 264 [95KI 154; 374] Tagen (ca. 8,8 Monate) deutlich kürzer als jenes der PatientInnen mit APC und IL6 ≤7ng/l mit 450 [95KI 202; 698] Tagen (ca. 15 Monate). Dieser Unterschied stellte sich im Logrank-Test ebenfalls als signifikant heraus.

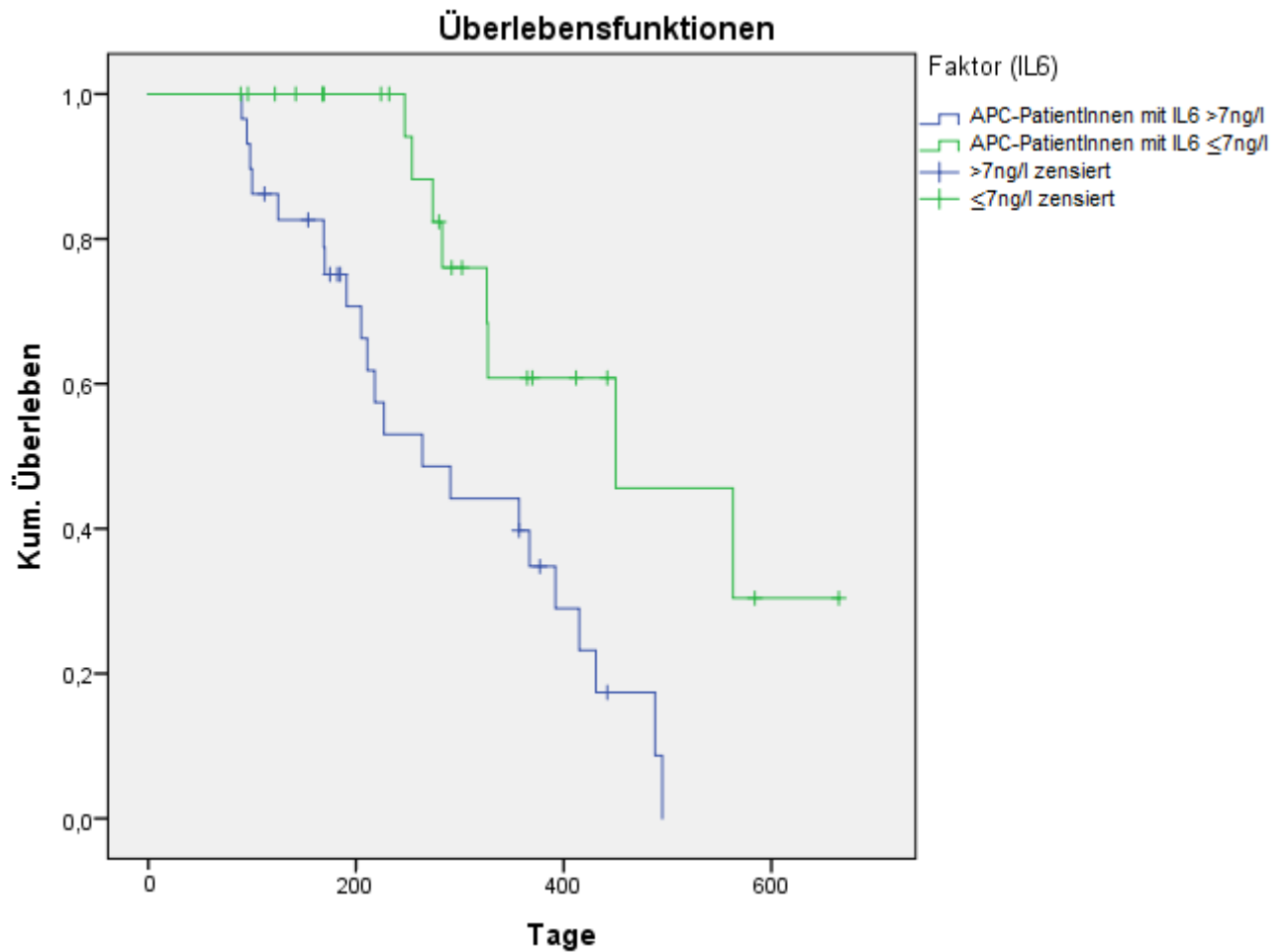


Abbildung 4: Gesamtüberleben für APC-PatientInnen mit verschiedenen IL6-Werten

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Log Rank (Mantel-Cox)	9,169	1	0,002

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen des Faktors IL6 für APC-PatientInnen.

Bei PatientInnen mit CCC konnte kein Vergleich gezogen werden, da das geschätzte mediane Überleben in der Gruppe mit initialem IL6-Spiegel  $>7\text{ng/l}$  312 [95KI 209; 415] Tage (ca. 10,4 Monate) betrug, das mediane Gesamtüberleben der PatientInnen mit  $\text{IL6} \leq 7\text{ng/l}$  jedoch nicht errechnet werden konnte, da zum Zeitpunkt der Auswertung  $<50\%$  der PatientInnen verstorben waren. Im Logrank-Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben der beiden Gruppen.

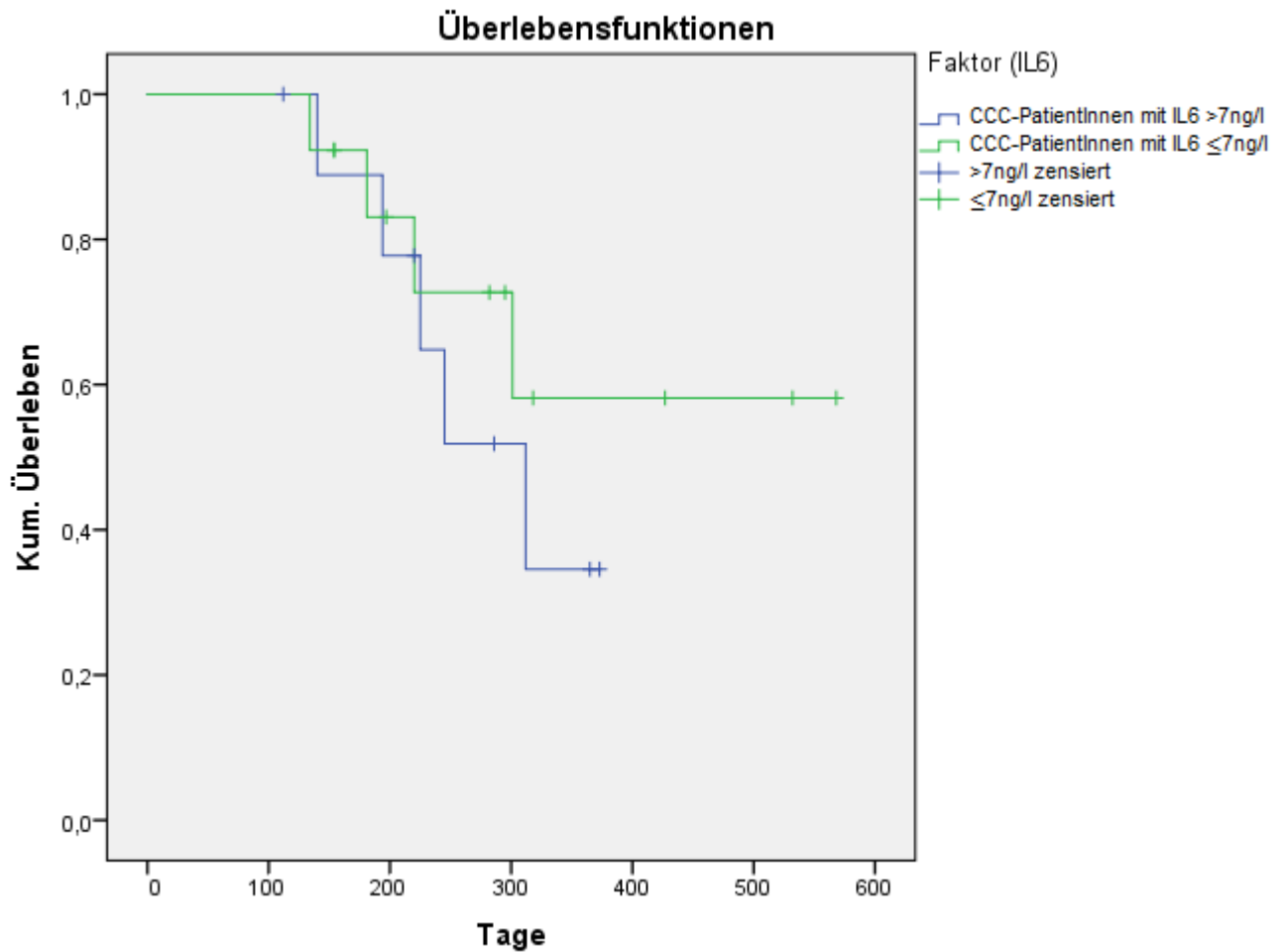


Abbildung 5: Gesamtüberleben für CCC-PatientInnen mit verschiedenen IL6-Werten

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Log Rank (Mantel-Cox)	0,548	1	0,459

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen des Faktors IL6 für CCC-PatientInnen.

In der Gruppe der CRC-PatientInnen zeigte sich, dass die Subpopulation mit anfänglichem IL6-Spiegel  $>7\text{ng/l}$  ein kürzeres geschätztes medianes Gesamtüberleben aufwies als die Gruppe mit initialem IL6-Wert  $\leq 7\text{ng/l}$  (262 [95KI: 0; 637] Tage (ca. 8,7 Monate) gegenüber 654 [95KI: k.A.] Tagen (ca. 21,8 Monate)). Der Logrank-Test zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

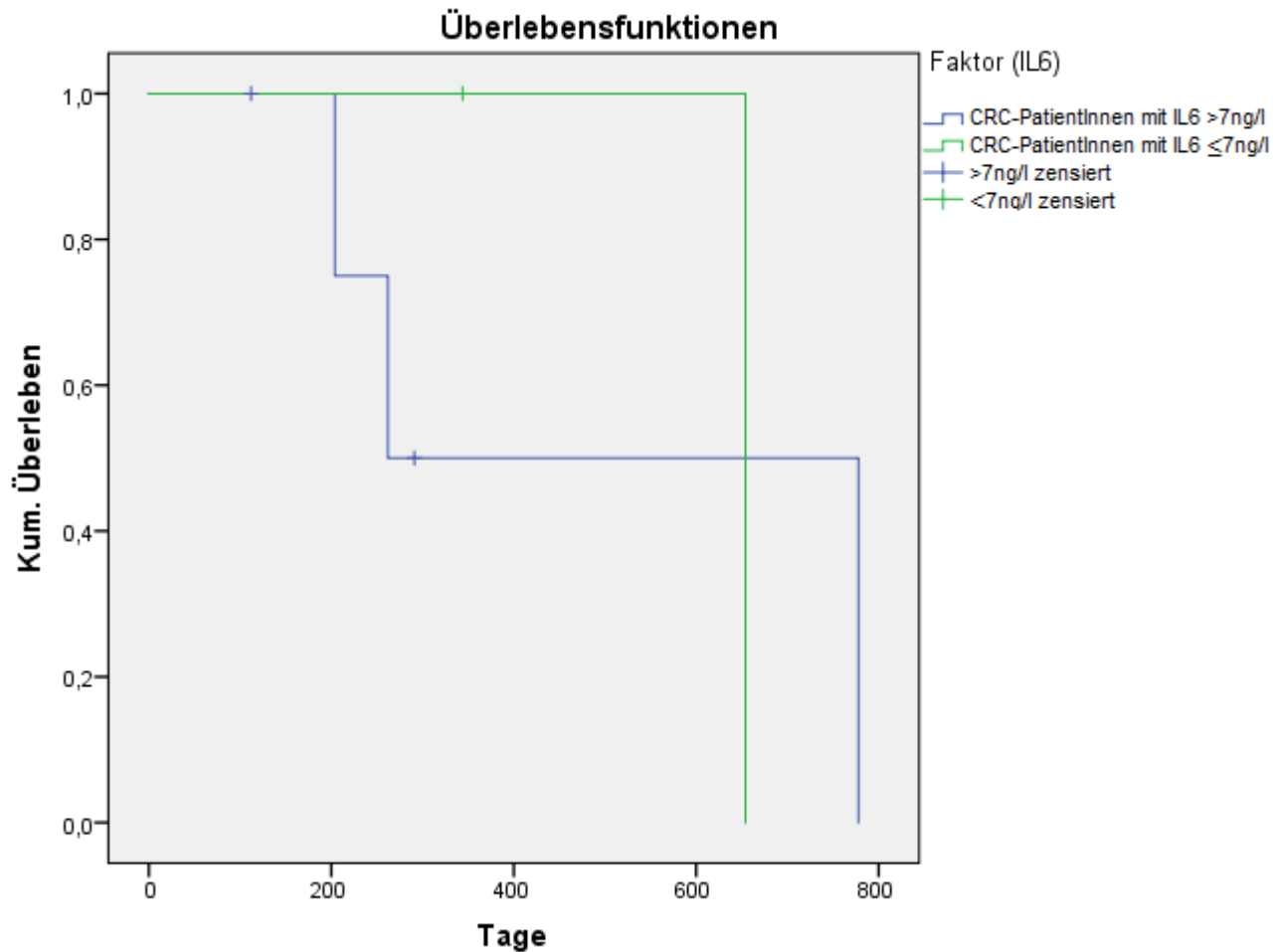


Abbildung 6: Gesamtüberleben für CRC-PatientInnen mit verschiedenen IL6-Werten

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Log Rank (Mantel-Cox)	0,076	1	0,782

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen des Faktors IL6 für CRC-PatientInnen.



#### 4.4 Dauer bis zum Beginn der parenteralen Ernährungstherapie

Des Weiteren wurde die Frage untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen dem anfänglichen IL6-Wert und dem Zeitraum, bis aus medizinischer Sicht eine parenterale Ernährung notwendig wurde, besteht. Hierzu wurde die mediane Zeit bis zum Beginn der PN bei den verschiedenen Tumorentitäten abhängig vom ersten IL6-Wert verglichen.

In der Gesamtpopulation zeigte sich, dass in der Gruppe mit initialem IL6-Wert  $>7\text{ng/l}$  früher eine PN notwendig wurde als in der Gruppe mit initialem IL6-Spiegel  $\leq 7\text{ng/l}$  (median nach 56 [95KI: 20; 92] Tagen (ca. 1,8 Monaten) bzw. nach 308 [95KI: 0; 757] Tagen (ca.10,3 Monaten)). Dieser Unterschied war nach dem Logrank-Test nicht signifikant.

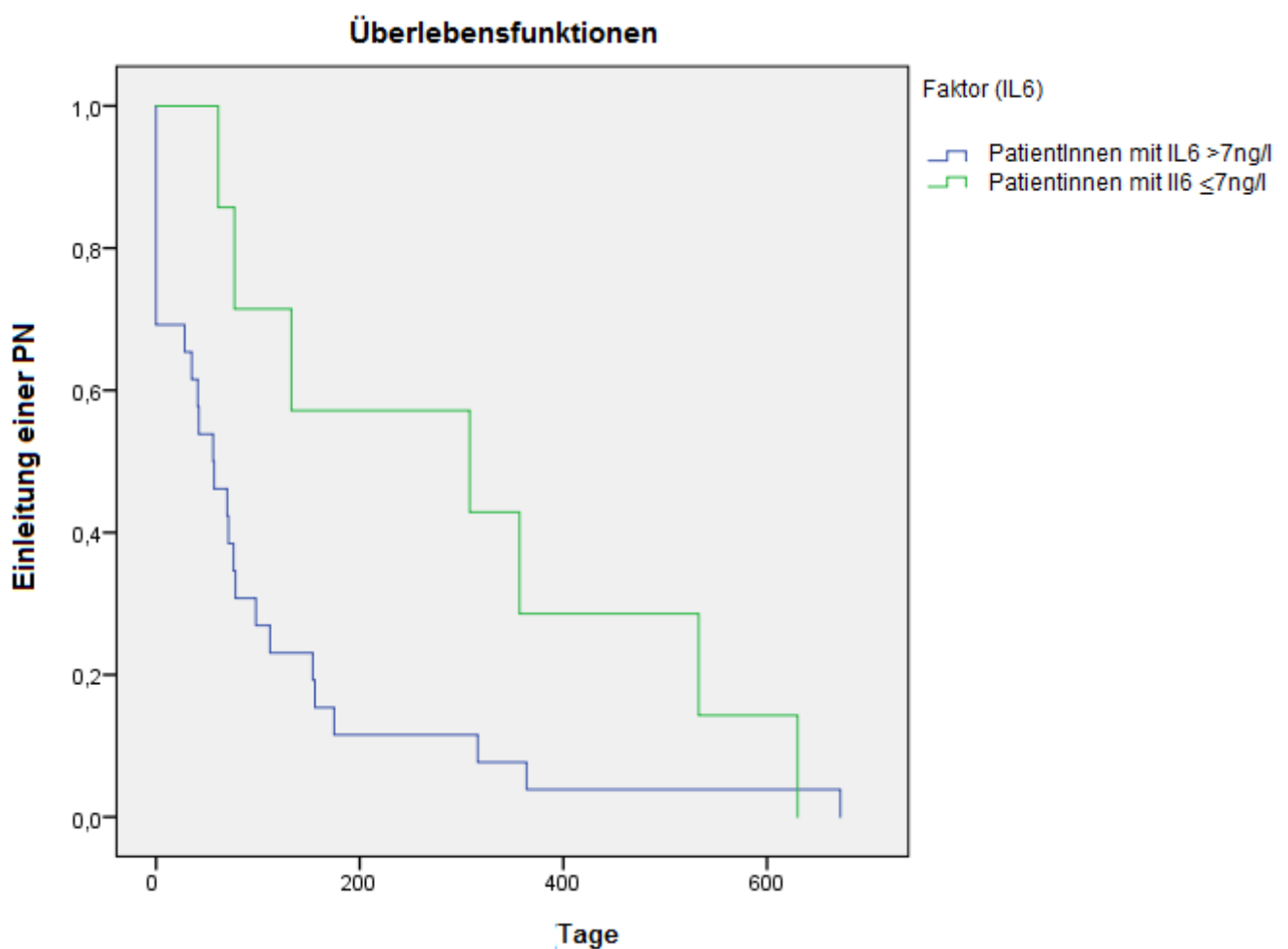


Abbildung 7: Dauer bis zum Beginn der PN für verschiedene IL6-Gruppen

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Log Rank (Mantel-Cox)	3,326	1	0,068

Test auf Gleichheit der Verteilungen bezüglich Zeit bis zum Beginn einer parenteralen Ernährungstherapie für die verschiedenen Stufen des Faktors IL6.

Betrachtet man jedoch die Gruppe zu verschiedenen Zeitpunkten, zeigen sich Unterschiede: In der Gesamtpopulation zeigte sich für den Zeitpunkt bis 630 Tage, dass in der Gruppe mit erstem gemessenen IL6-Spiegel  $>7\text{ng/l}$  signifikant früher eine PN notwendig wurde als in der Gruppe mit initialem IL6-Wert  $\leq 7\text{ng/l}$  (median nach 56 [95KI: 30; 82] Tagen, also ca. 1,8 Monaten, bzw. nach 133 [95KI: 0; 410] Tagen, also ca. 4,4 Monaten).

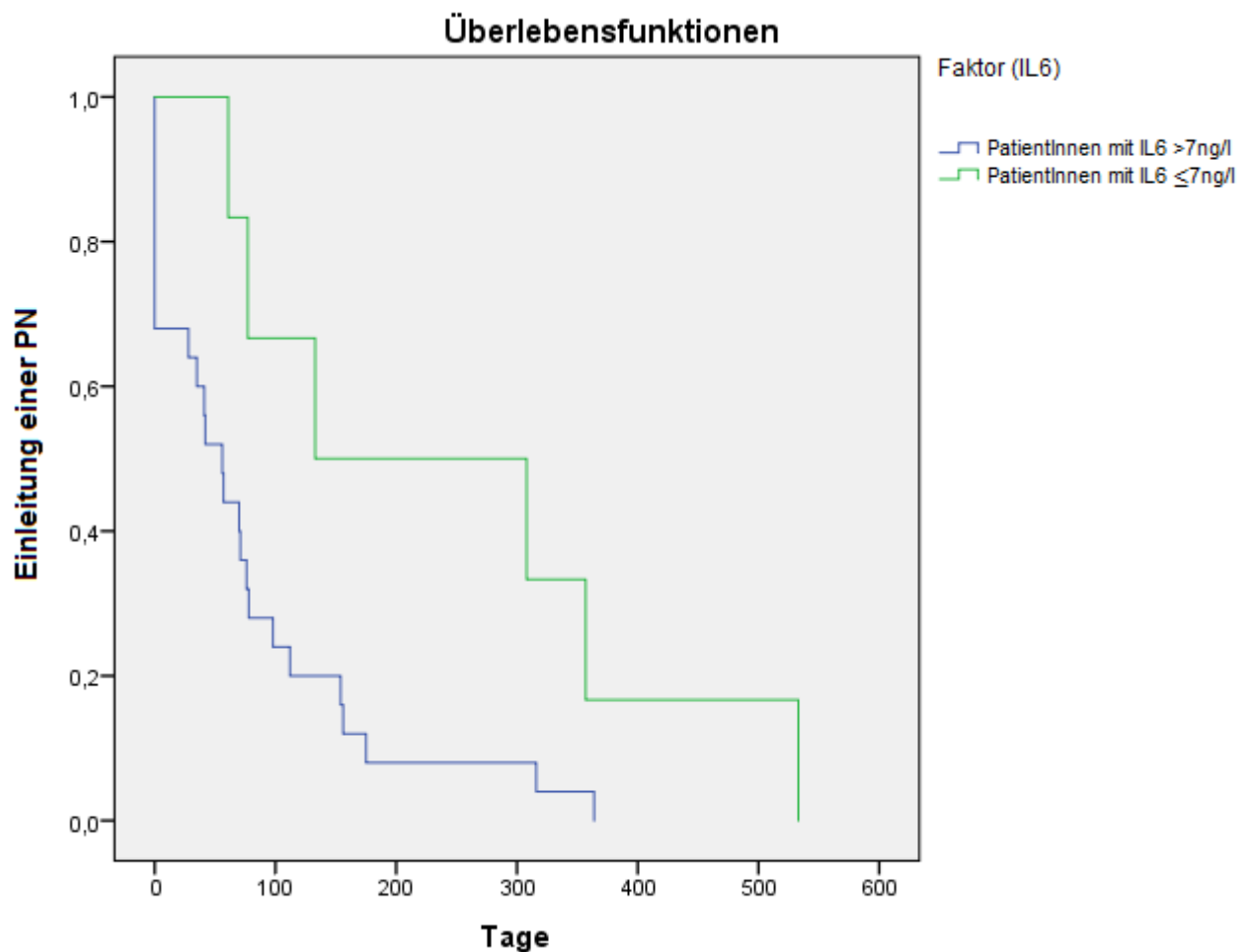


Abbildung 8: Dauer bis zum Beginn von PN für verschiedene IL6-Gruppen bis Tag 630

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Log Rank (Mantel-Cox)	4,480	1	0,034

Test auf Gleichheit der Verteilungen bezüglich Zeit bis zum Beginn einer parenteralen Ernährungstherapie für die verschiedenen Stufen des Faktors IL6.

Ab dem Zeitpunkt von 630 Tagen bis zur Einleitung der PN bestand kein signifikanter Unterschied mehr in der Gruppe. Hier gab es nur noch n=2 PatientInnen, die eine parenterale Ernährung erhielten. Beide erhielten ihre PN zu ähnlichen Zeitpunkten (672 Tage (ca. 22,4 Monate) für IL6>7ng/l vs. 630 Tage (ca. 21 Monate) für IL6≤7ng/l. Da hier nur jeweils ein/e Patient/in berücksichtigt wurde, wurden kein Median und keine Konfidenzintervalle berechnet).

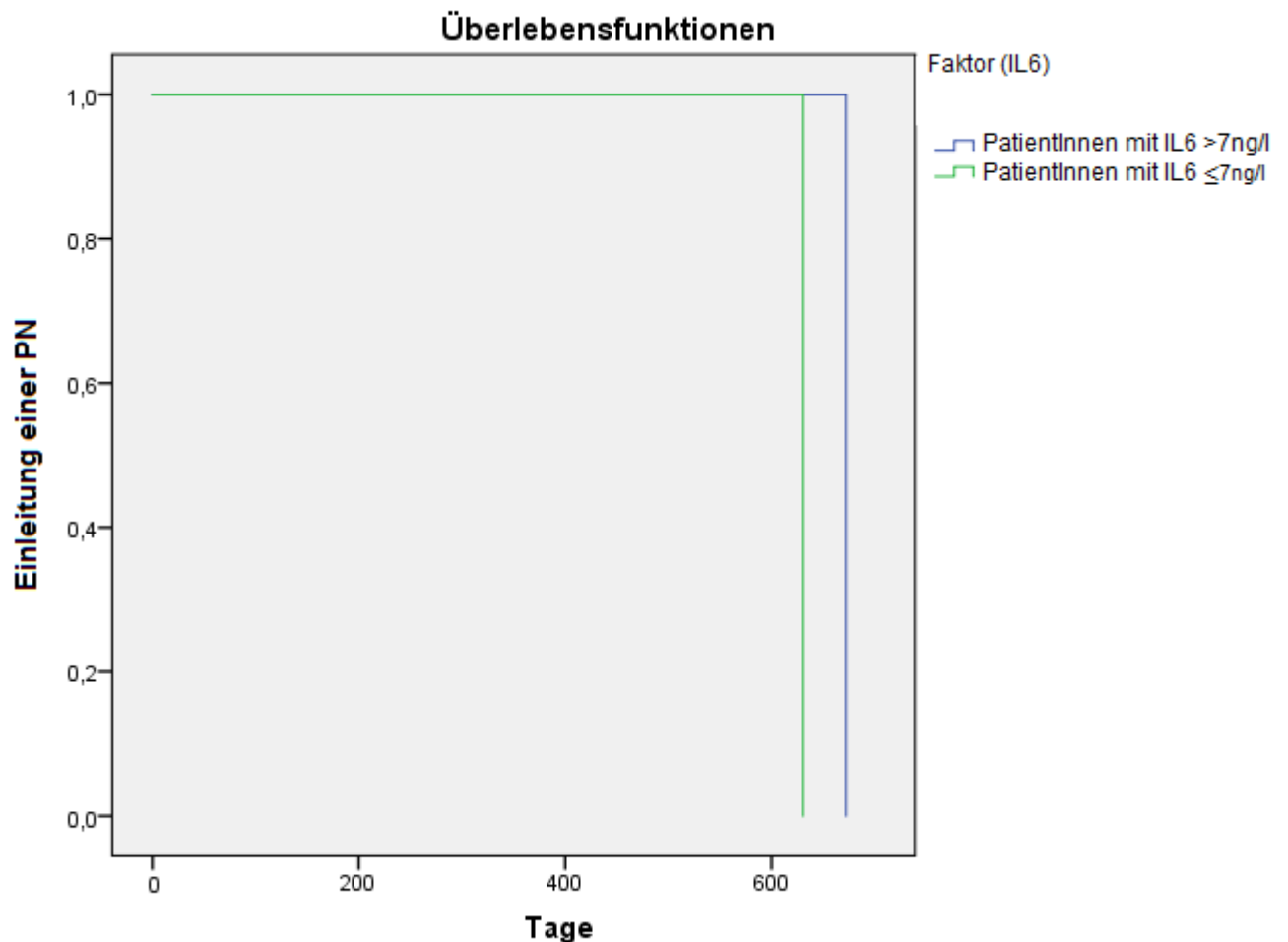


Abbildung 9: Dauer bis zum Beginn von PN für verschiedene IL6-Gruppen ab Tag 630

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Log Rank (Mantel-Cox)	1,000	1	0,317

Test auf Gleichheit der Verteilungen bezüglich Zeit bis zum Beginn einer parenteralen Ernährungstherapie für die verschiedenen Stufen des Faktors IL6.

PatientInnen mit APC erhielten am frühesten PN (nach median 61 [95KI: 36; 86] Tagen, also nach ca. 2 Monaten), während jene mit CRC am spätesten PN verordnet bekamen (nach median 533 [95KI: 0; 1386] Tagen, also ca 17,7 Monaten). PatientInnen mit CCC lagen mit 156 Tagen [95KI: 18; 294] (ca. 5,2 Monaten) dazwischen. Der Unterschied stellte sich im Logrank-Test als nicht signifikant heraus.

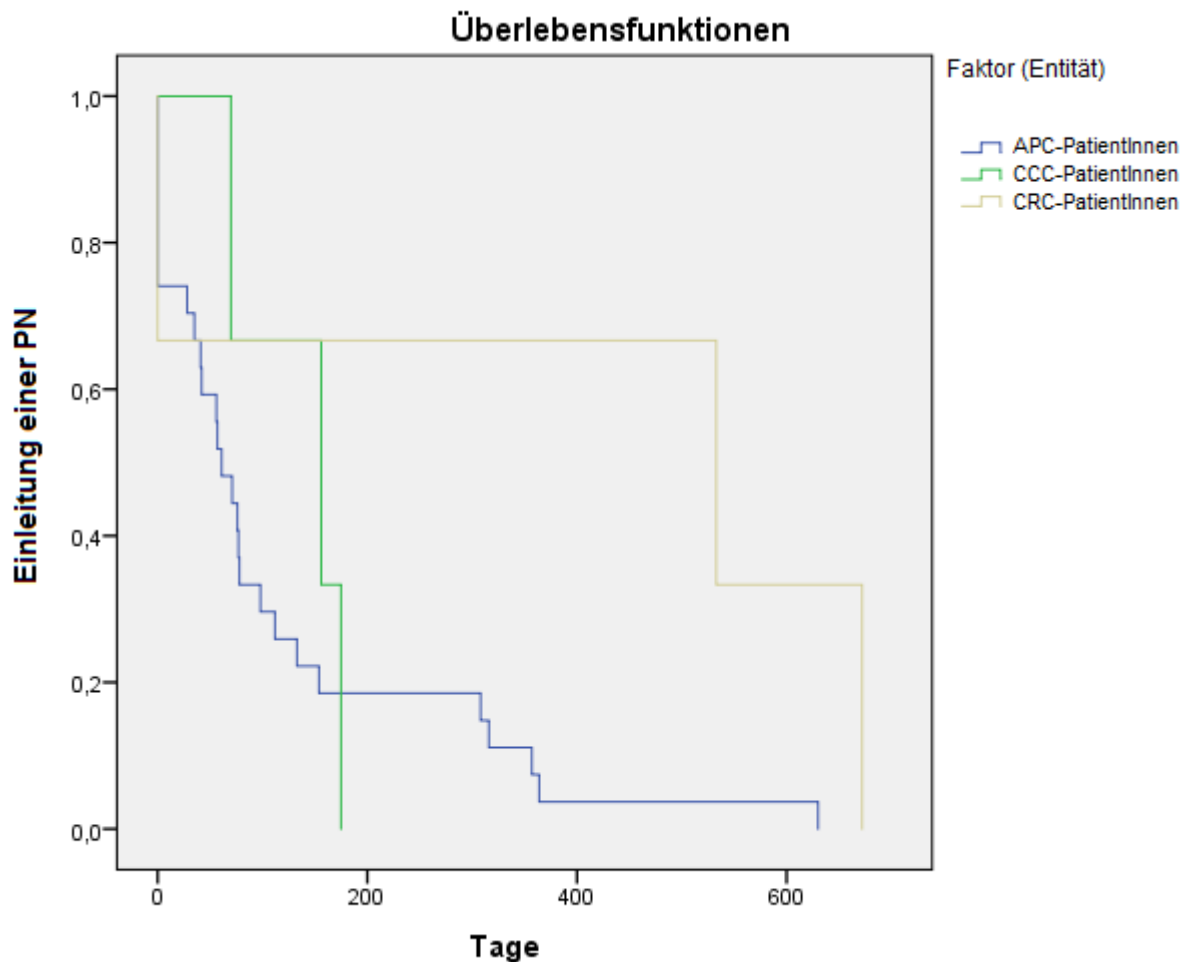


Abbildung 10: Dauer bis zum Beginn von PN für die verschiedenen Entitäten

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Log Rank (Mantel-Cox)	4,005	2	0,135

Test auf Gleichheit der Verteilungen bezüglich Zeit bis zum Beginn einer parenteralen Ernährungstherapie für die verschiedenen Stufen des Faktors Entität.

In der APC-Gruppe bestätigte sich, dass PatientInnen mit initialem IL6-Wert >7ng/l signifikant früher PN benötigten, als jene mit initialem IL6-Spiegel  $\leq$ 7ng/l (42 [95KI: 11; 73] Tage (ca. 1,4 Monate) vs. 133 [95KI: 0; 410] Tage (ca. 4,4 Monate)).

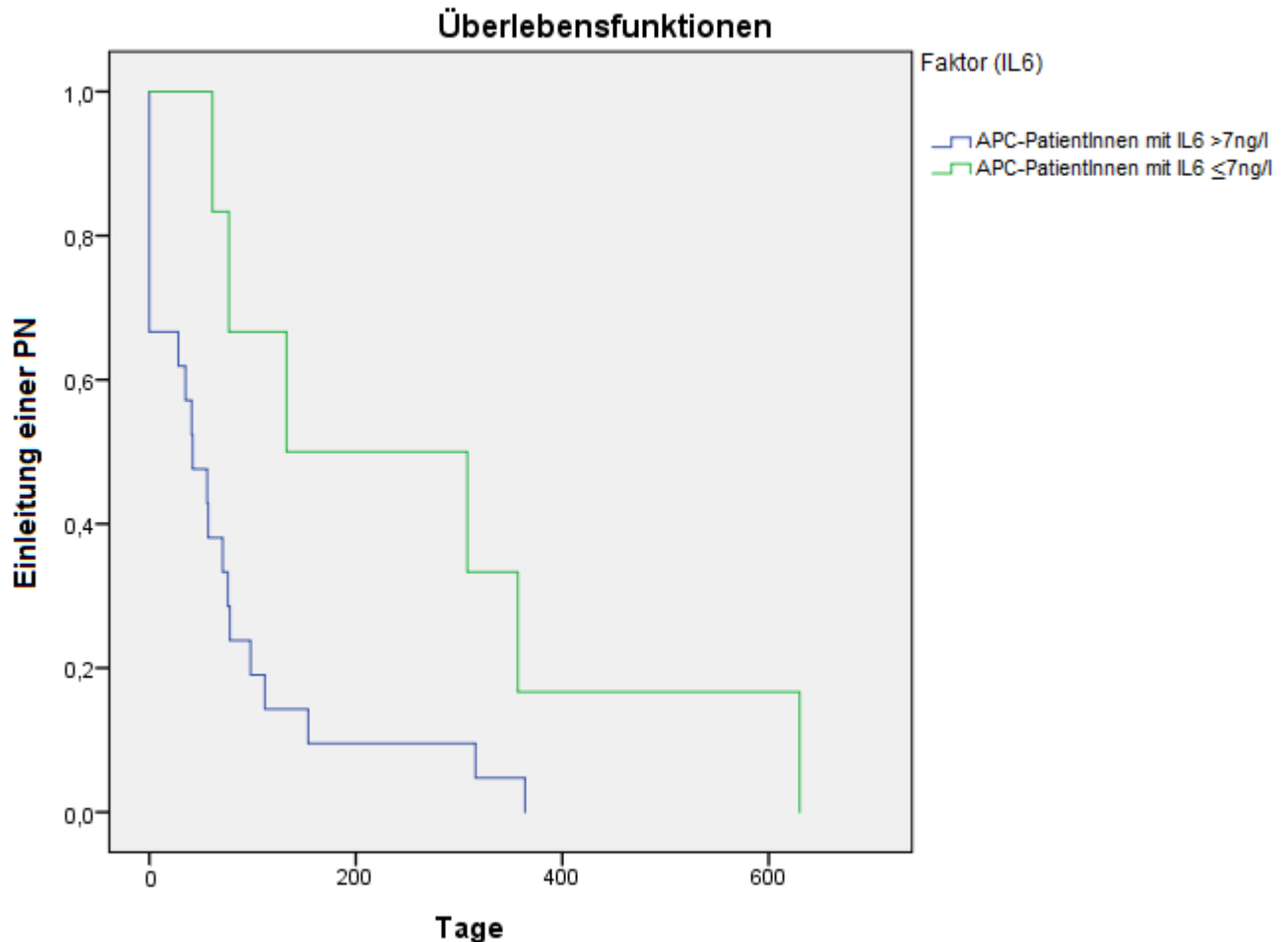


Abbildung 11: Dauer bis zum Beginn von PN für APC-PatientInnen mit verschiedenen IL6-Werten

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Log Rank (Mantel-Cox)	4,588	1	0,032

Test auf Gleichheit der Verteilungen bezüglich Zeit bis zum Beginn einer parenteralen Ernährungstherapie für die verschiedenen Stufen des Faktors IL6 für APC-PatientInnen.

In der CCC-Gruppe konnte diesbezüglich kein Vergleich gezogen werden, da nur CCC-PatientInnen mit initialem IL6-Spiegel >7ng/l PN bekommen hatten. Hier dauerte es bis zum Beginn der PN median 156 [95KI :18; 294] Tage (ca. 5,2 Monate).

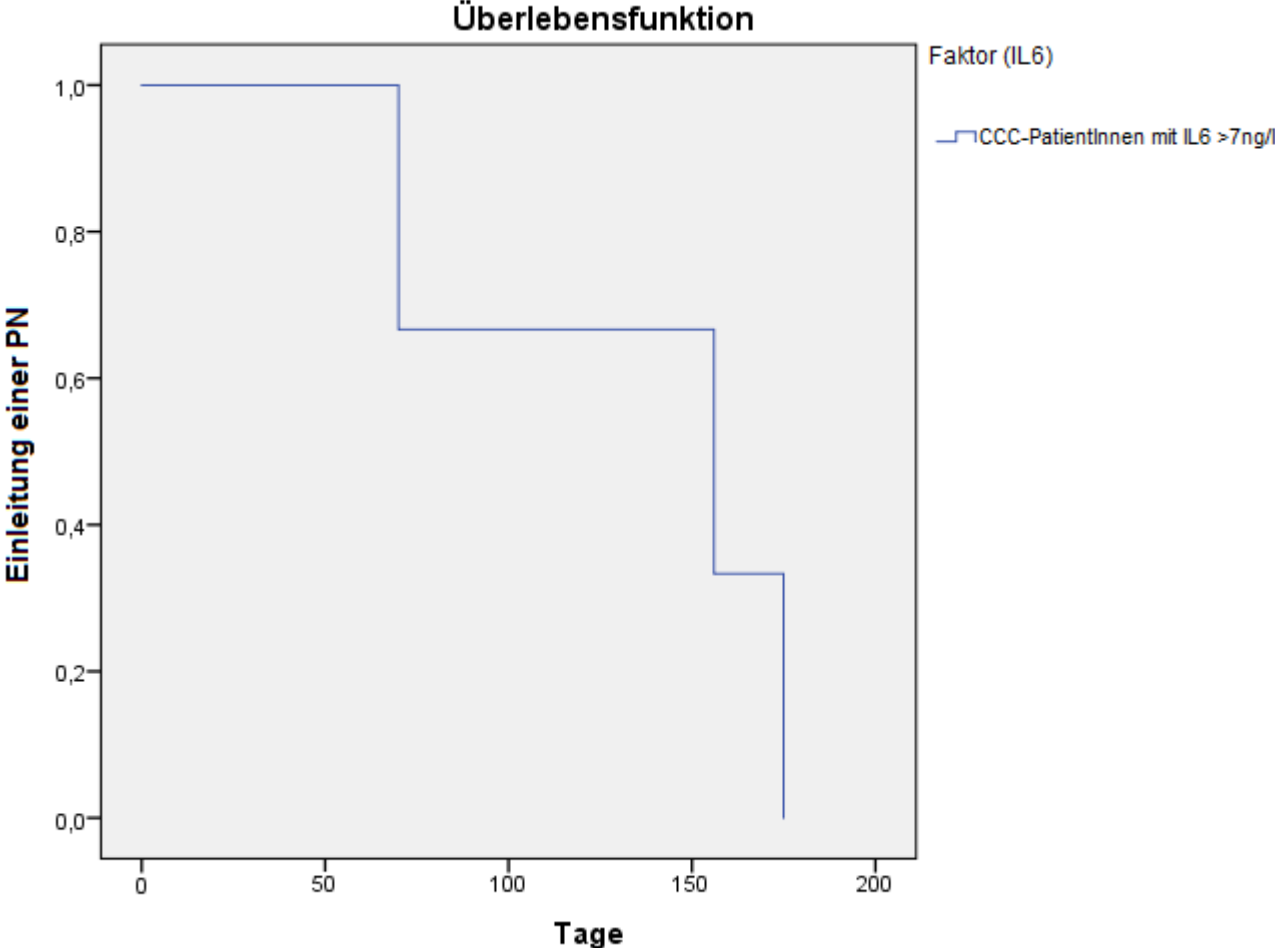


Abbildung 12: Dauer bis zum Beginn von PN für CCC-PatientInnen mit verschiedenen IL6-Werten

In der CRC-Gruppe zeigte sich ebenfalls, dass PatientInnen mit initialem IL6-Spiegel  $>7\text{ng/l}$  sehr viel früher eine ergänzende PN benötigten als solche mit anfänglich gemessenem IL6-Wert  $\leq 7\text{ng/l}$ : Es handelte sich um einen Zeitraum von 0 vs. 533 Tagen (ca. 17,7 Monaten) [95KI: n.A]. In dieser Gruppe befanden sich allerdings nur 2 PatientInnen. Dieser Unterschied stellte sich als nicht signifikant heraus.

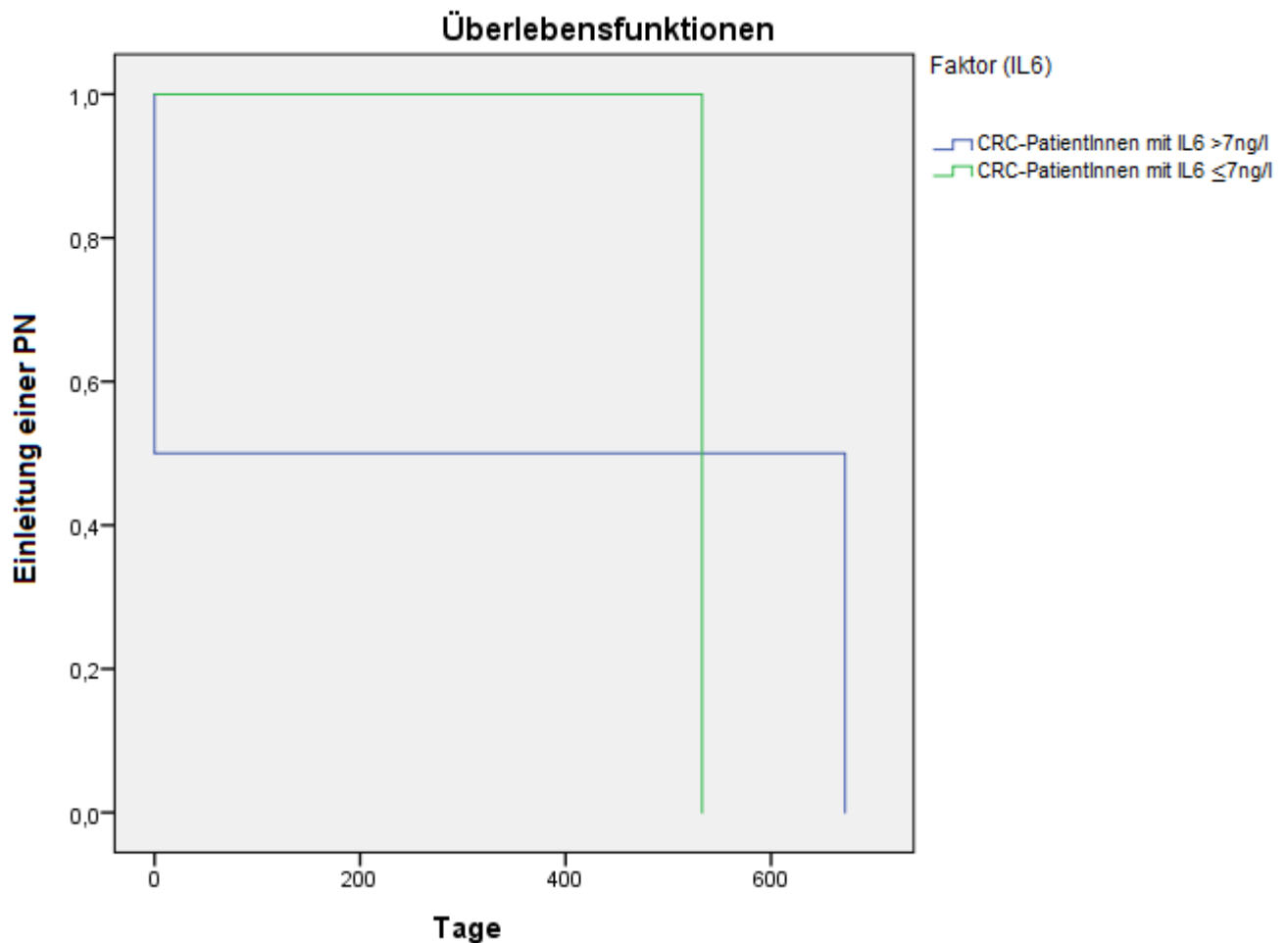


Abbildung 13: Dauer bis zum Beginn von PN für CRC-PatientInnen mit verschiedenen IL6-Werten

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Log Rank (Mantel-Cox)	0,59	1	0,808

Test auf Gleichheit der Verteilungen bezüglich Zeit bis zum Beginn einer parenteralen Ernährungstherapie für die verschiedenen Stufen des Faktors IL6 für CRC-PatientInnen.

## 4.5 Einfluss parenteraler Ernährungstherapie

### 4.5.1 Veränderungen des Ernährungszustandes im Verlauf unter parenteraler Ernährung

33/85 PatientInnen (38,82%) wurde ambulante PN verschrieben. Acht dieser PatientInnen wurden danach aus verschiedenen Gründen nicht mehr gesehen, sodass unklar bleibt, ob sie die verschriebene parenterale Ernährung erhalten haben oder nicht. Daher werden diese acht PatientInnen im Folgenden nicht berücksichtigt. Unter Berücksichtigung der verbleibenden 25 PatientInnen ergeben sich folgende Daten:

25/85 (29,41%) der PatientInnen erhielten für mindestens eine Woche PN. Von den PatientInnen mit APC erhielten 21/55 (38,18%) PN, während 2/23 (8,7%) der CCC-PatientInnen und 2/7 (28,57%) der CRC-PatientInnen PN erhielten. In der APC-Gruppe war der Bedarf an PN demnach am höchsten, was wegen der unterschiedlichen Gruppengrößen jedoch keine sicheren Schlüsse zulässt. Der mittlere Phasenwinkel unter den parenteral ernährten PatientInnen direkt vor Beginn der parenteralen Ernährung betrug 3,78°.

Zeitpunkt		Alle Pat., die PN erhalten haben (n=24)	Abweichung vom Normwert (%)	APC (n=20)	Abweichung vom Normwert (%)	CCC (n=2)	Abweichung vom Normwert (%)	CRC (n=2)	Abweichung vom Normwert (%)
<b>1</b>  <b>Zu Beginn der PN</b>	BMI (kg/ m <sup>2</sup> )	20,52	→	19,95	→	20,95	→	23,08	→
	Gewicht (kg)	62,15		62,60		61,25		59,65	
	ECM/BCM	1,60	60↑	1,63	63↑	1,02	2↑	1,47	47↑
	Phasenwinkel α (°)	3,78	31,27↓	3,73	32,18↓	5,49	0,18↓	4,43	19,45↓
	IL6 (ng/l)	12,55	79,29↑	13,25	89,29↑	7,00	→	14,30	104,29↑
	CRP (mg/l)	8,60	71,99↑	10,50	110,0↑	4,90	→	10,20	103,99↑
	NLR	3,13	→	2,91	→	4,45	11,25↑	4,07	1,75↑
	Protein (g/l)	65,00	→	65,00	→	64,50	→	66,00	→
	Harnstoff (mg/dl)	37,00	→	36,00	→	36,50	→	43,50	→
<b>2</b>  <b>4-10 Wochen nach Beginn der PN</b>	BMI (kg/ m <sup>2</sup> )	20,45	→	20,45	→	20,34	→	22,83	→
	Gewicht (kg)	60,70		60,70		59,50		59,20	
	ECM/BCM	1,55	55↑	1,55	55↑	1,19	19,00↑	1,40	40,00↑



Zeitpunkt		Alle Pat., die PN erhalten haben (n=24)	Abweichung vom Normwert (%)	APC (n=20)	Abweichung vom Normwert (%)	CCC (n=2)	Abweichung vom Normwert (%)	CRC (n=2)	Abweichung vom Normwert (%)
	Phasenwinkel $\alpha$ (°)	3,87	29,64↓	3,86	29,82↓	4,82	12,36↓	4,44	19,27↓
	IL6 (ng/l)	13,80	97,14↑	13,80	97,14↑	12,20	74,29↑	27,75	296,29↑
	CRP (mg/l)	8,90	78,00↑	9,45	88,99↑	5,20	4,00↑	10,50	110,0↑
	NLR	2,57	→	2,16	→	2,80	→	5,87	46,75↑
	Protein (g/l)	65,00	→	64,00	→	71,50	→	70,00	→
	Harnstoff (mg/dl)	39,00	→	39,00	→	29,00	→	58,00	20,83↑

Tabelle 8: Entwicklung von Entzündungswerten und Ernährungszustand unter parenteraler Ernährung

Abkürzungen:

BMI = Body Mass Index

ECM/BCM = extracellular mass/bodycellmass ratio

NLR = neutrophil to lymphocyte ratio

Normwerte:

BMI: 18,5 - 24,9 kg/m<sup>2</sup>

ECM/BCM-Index: ≤1,0

Phasenwinkel: ≥5,5°

IL6 ≤7ng/l

CRP ≤5mg/l

NLR ≤4

Protein 64 - 83g/l

Harnstoff 17 - 48mg/dl

#### 4.5.2 Gesamtüberleben im Zusammenhang mit parenteraler Ernährung

Das mediane geschätzte Überleben aller PatientInnen, die keine PN erhielten, gegenüber der PatientInnen, die PN erhielten, betrug 326 [95KI: 272; 380] Tage (ca. 10,8 Monate) gegenüber 415 [95KI: 316; 514] Tagen (ca. 13,8 Monate). Der Unterschied stellte sich im Logrank-Test als nicht signifikant heraus.

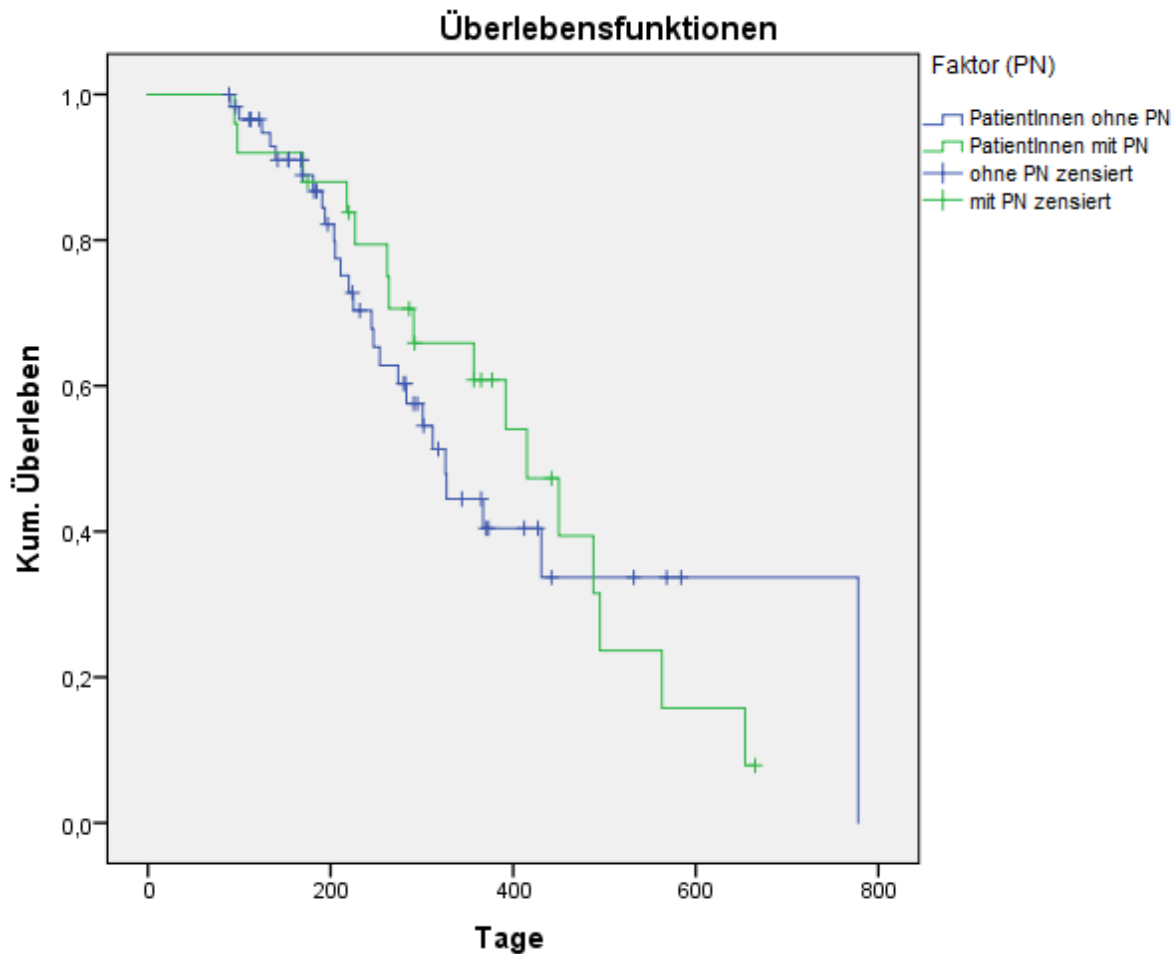


Abbildung 14: Gesamtüberleben mit und ohne PN

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Log Rank (Mantel-Cox)	0,114	1	0,736

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen des Faktors PN.

Das mediane geschätzte Überleben der PatientInnen mit APC ohne PN betrug 326 [95KI: 263; 390] Tage (ca. 10,9 Monate), während das mediane geschätzte Überleben der PatientInnen mit PN 415 [95KI: 321; 509] Tage (ca. 13,8 Monate) betrug. Der Unterschied war im Logrank-Test nicht signifikant.

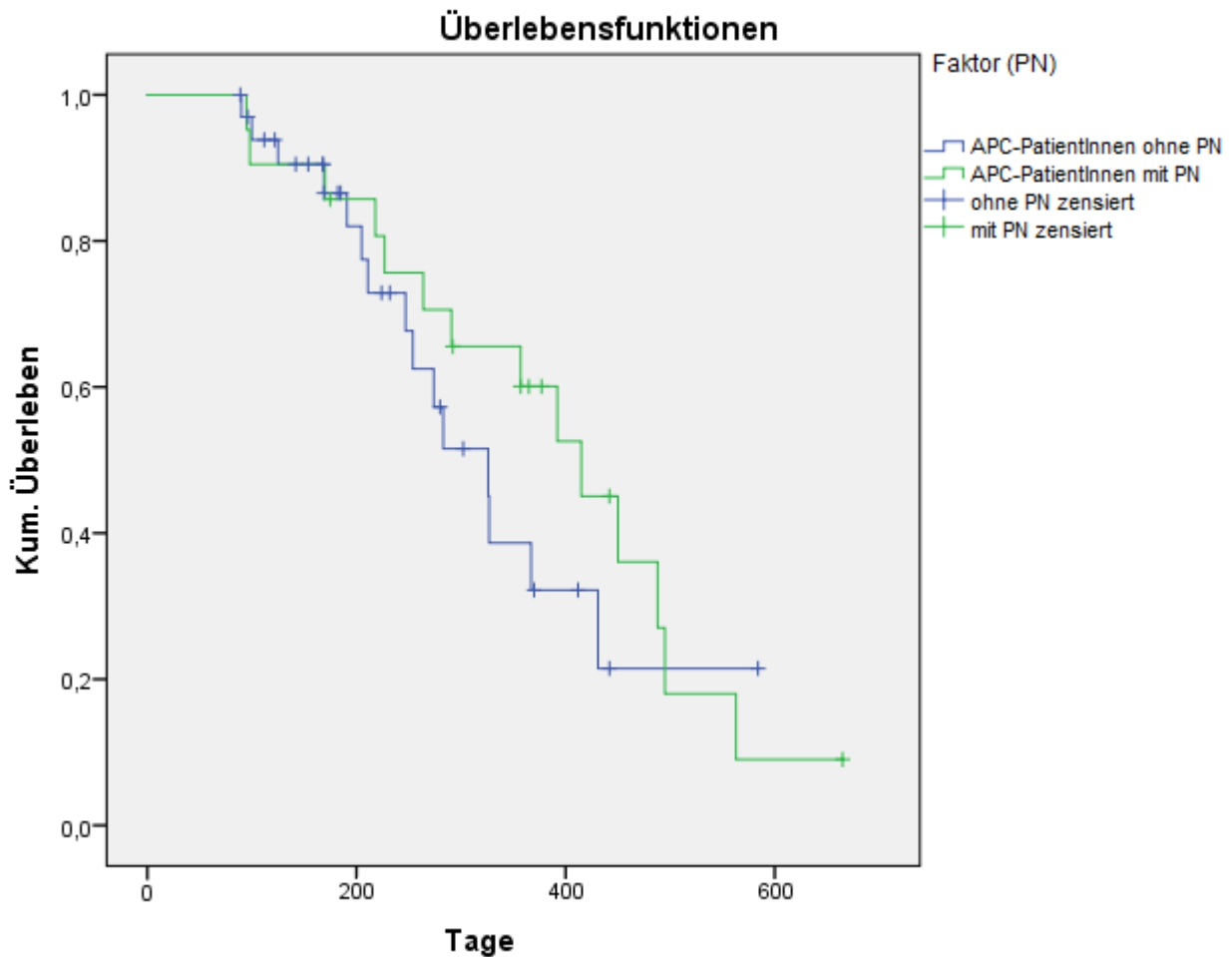


Abbildung 15: Gesamtüberleben mit und ohne PN für APC-PatientInnen

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Log Rank (Mantel-Cox)	0,787	1	0,375

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen des Faktors PN für APC-PatientInnen.

Das mediane geschätzte Überleben der PatientInnen mit CCC ohne PN betrug 312 [95 KI: n.A.] Tage (ca. 10,4 Monate). Das mediane geschätzte Überleben der PatientInnen mit CCC und PN konnte nicht bestimmt werden, da in dieser Gruppe nur zensierte Fälle vorlagen. Der Logrank-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied in der geschätzten Überlebenszeit der zwei Gruppen.

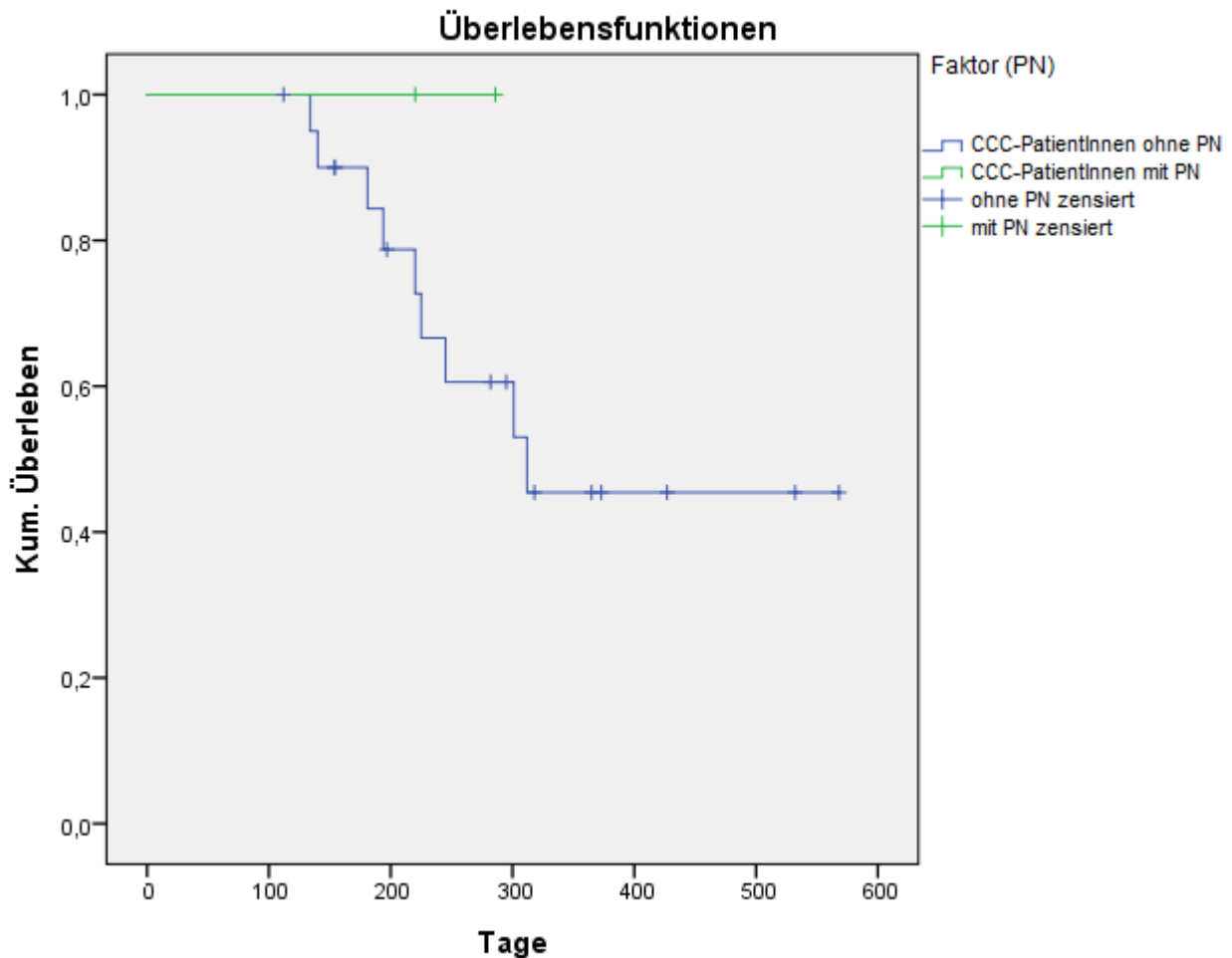


Abbildung 16: Gesamtüberleben mit und ohne PN für CCC-PatientInnen

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Log Rank (Mantel-Cox)	0,791	1	0,374

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen des Faktors PN für CCC-PatientInnen.

Das mediane geschätzte Überleben der PatientInnen mit CRC ohne PN gegenüber dem der PatientInnen mit PN betrug 778 Tage (ca. 25,9 Monate) gegenüber 262 Tage (ca. 8,7 Monate). Auch hier konnten keine Konfidenzintervalle bestimmt werden. Der Logrank-Test stellte sich als nicht signifikant heraus.

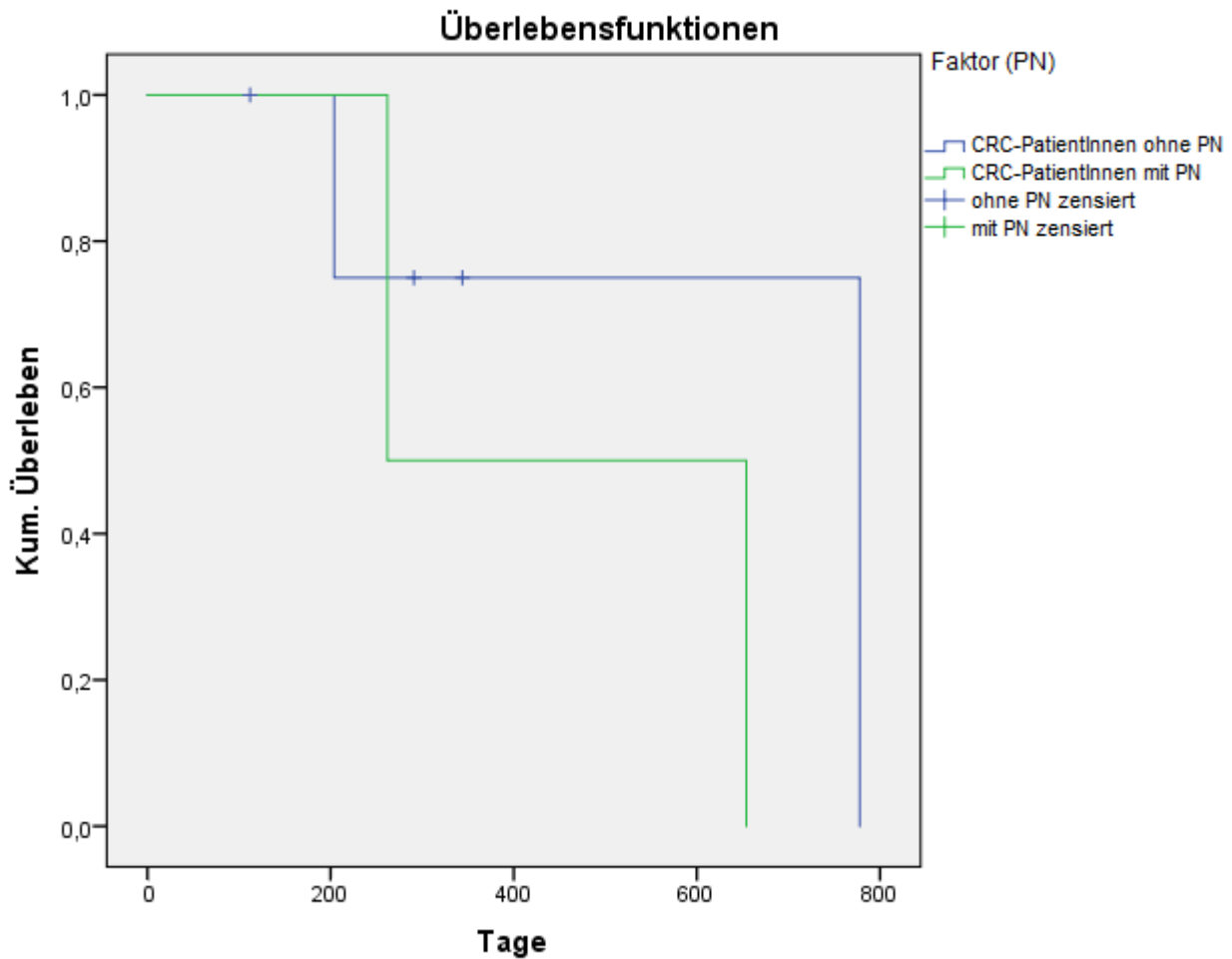


Abbildung 17: Gesamtüberleben mit und ohne PN für CRC-PatientInnen

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz
Log Rank (Mantel-Cox)	0,825	1	0,364

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen des Faktors PN für CRC-PatientInnen.

## 4.6. IL6 oder CRP?

Bezüglich der Frage, ob CRP nicht ebenso wie IL6 von prognostischer Relevanz für den Verlauf der Tumorkachexie sein kann, wurden Streudiagramme und Korrelationskoeffizienten angefertigt, um den Zusammenhang von IL6 mit dem Phasenwinkel einerseits sowie von CRP und dem Phasenwinkel andererseits zu vergleichen. Die betreffenden Streudiagramme finden sich im Anhang.

### 4.6.1 Vergleich von IL6 und CRP für die Gesamtpopulation

Für die Gesamtheit der Population zeigte sich in der ersten Messung, dass zwischen IL6 und Phasenwinkel eine größere umgekehrte Korrelation besteht als zwischen CRP und Phasenwinkel. In beiden Fällen ist die Korrelation gering und nicht signifikant.

			IL6.1 Gesamtpopulation
Spearman-Rho	Phasenwinkel.1 Gesamtpopulation	Korrelationskoeffizient	-0,196
		Signifikanz (2-seitig)	0,084
		N	79

			CRP.1 Gesamtpopulation
Spearman-Rho	Phasenwinkel.1 Gesamtpopulation	Korrelationskoeffizient	-0,40
		Signifikanz (2-seitig)	0,734
		N	76

Für die zweite Abnahme galt das Gleiche.

			IL6.2 Gesamtpopulation
Spearman-Rho	Phasenwinkel.2 Gesamtpopulation	Korrelationskoeffizient	-0,104
		Signifikanz (2-seitig)	0,422
		N	62

			CRP.2 Gesamtpopulation
Spearman-Rho	Phasenwinkel.2 Gesamtpopulation	Korrelationskoeffizient	-0,093
		Signifikanz (2-seitig)	0,477
		N	61

Für die dritte Berechnung, die zum Zeitpunkt von 8-14 Wochen stattfand, zeigte sich eine größere umgekehrte Korrelation von CRP zum Phasenwinkel als von IL6 zum Phasenwinkel. Beide Korrelationen stellten sich als signifikant heraus.

			IL6.3 Gesamtpopulation
Spearman-Rho	Phasenwinkel.3 Gesamtpopulation	Korrelationskoeffizient	-0,285*
		Signifikanz (2-seitig)	0,027
		N	60

\* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig)

			CRP.3 Gesamtpopulation
Spearman-Rho	Phasenwinkel.3 Gesamtpopulation	Korrelationskoeffizient	-0,318*
		Signifikanz (2-seitig)	0,013
		N	60

\* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig)

Für den Zeitpunkt nach 14-20 Wochen zeigte sich eine größere umgekehrte Korrelation zwischen IL6 und Phasenwinkel als von CRP und Phasenwinkel, wobei nur die Korrelation zwischen IL6 und Phasenwinkel signifikant war.

			IL6.4 Gesamtpopulation
Spearman-Rho	Phasenwinkel.4 Gesamtpopulation	Korrelationskoeffizient	-0,398**
		Signifikanz (2-seitig)	0,001
		N	63

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig)

			CRP.4 Gesamtpopulation
Spearman-Rho	Phasenwinkel.4 Gesamtpopulation	Korrelationskoeffizient	-0,235
		Signifikanz (2-seitig)	0,066
		N	62

#### 4.6.2 Vergleich von IL6 und CRP für PatientInnen mit APC

In der APC-Population zeigte sich für die Berechnungen zu Beginn der Messungen eine umgekehrte Korrelation zwischen IL6 und Phasenwinkel und eine geringe positive Korrelation zwischen CRP und Phasenwinkel, wobei beide Korrelationen nicht signifikant waren.

			IL6.1 APC-PatientInnen
Spearman-Rho	Phasenwinkel.1 APC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	-0,223
		Signifikanz (2-seitig)	0,115
		N	51

			CRP.1 APC-PatientInnen
Spearman-Rho	Phasenwinkel.1 APC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	0,011
		Signifikanz (2-seitig)	0,942
		N	49

Den Zeitpunkt nach 4-8 Wochen betreffend, imponierte die umgekehrte Korrelation zwischen CRP und Phasenwinkel größer als die umgekehrte Korrelation zwischen IL6 und Phasenwinkel, wobei in beiden Fällen keine Signifikanz bestand.



			IL6.2 APC-PatientInnen
Spearman-Rho	Phasenwinkel.2 APC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	-0,036
		Signifikanz (2-seitig)	0,818
		N	43

			CRP.2 APC-PatientInnen
Spearman-Rho	Phasenwinkel.2 APC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	-0,126
		Signifikanz (2-seitig)	0,420
		N	43

Zum Zeitpunkt 3 nach 8-14 Wochen bestand zwischen CRP und Phasenwinkel eine etwas höhere umgekehrte Korrelation als zwischen IL6 und Phasenwinkel, wobei beide nicht signifikant waren.

			IL6.3 APC-PatientInnen
Spearman-Rho	Phasenwinkel.3 APC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	-0,225
		Signifikanz (2-seitig)	0,180
		N	37

			CRP.3 APC-PatientInnen
Spearman-Rho	Phasenwinkel.3 APC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	-0,275
		Signifikanz (2-seitig)	0,099
		N	37

Nach 14-20 Wochen zeigte sich eine signifikante umgekehrte Korrelation von IL6 mit dem Phasenwinkel, während zwischen CRP und dem Phasenwinkel nur eine geringere, nicht signifikante Korrelation bestand.

			IL6.4 APC-PatientInnen
Spearman-Rho	Phasenwinkel.4 APC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	-0,409**
		Signifikanz (2-seitig)	0,008
		N	41

\*\*Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig)

			CRP.4 APC-PatientInnen
Spearman-Rho	Phasenwinkel.4 APC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	-0,169
		Signifikanz (2-seitig)	0,290
		N	41

#### 4.6.3 Vergleich von IL6 und CRP für PatientInnen mit CCC

Betrachtet man die CCC-Population, zeigte sich, dass in allen Abnahmen sowohl zwischen IL6 und Phasenwinkel als auch zwischen CRP und Phasenwinkel keine signifikante umgekehrte Korrelation bestand.

Zu Beginn der Messungen (Zeitpunkt 1) zeigten sich folgende Korrelationen:

			IL6.1 CCC-PatientInnen
Spearman-Rho	Phasenwinkel.1 CCC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	-0,266
		Signifikanz (2-seitig)	0,232
		N	22

			CRP.1 CCC-PatientInnen
Spearman-Rho	Phasenwinkel.1 CCC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	-0,179
		Signifikanz (2-seitig)	0,438
		N	21

Nach 4-8 Wochen zeigte sich zwischen IL6 und Phasenwinkel eine umgekehrte Korrelation, während sich zwischen CRP und Phasenwinkel eine nicht umgekehrte Korrelation zeigte; beide Zusammenhänge wurden jedoch als nicht signifikant gewertet.

			IL6.2 CCC-PatientInnen
Spearman-Rho	Phasenwinkel.2 CCC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	-0,393
		Signifikanz (2-seitig)	0,147
		N	15

			CRP.2 CCC-PatientInnen
Spearman-Rho	Phasenwinkel.2 CCC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	0,253
		Signifikanz (2-seitig)	0,383
		N	14

Nach 8-14 Wochen bestand eine größere umgekehrte Korrelation zwischen CRP und IL6, wobei beide Zusammenhänge weder besonders ausgeprägt noch signifikant waren.

			IL6.3 CCC-PatientInnen
Spearman-Rho	Phasenwinkel.3 CCC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	-0,027
		Signifikanz (2-seitig)	0,913
		N	19

			CRP.3 CCC-PatientInnen
Spearman-Rho	Phasenwinkel.3 CCC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	-0,220
		Signifikanz (2-seitig)	0,365
		N	19

Nach 14-20 Wochen bestand zwischen IL6 und dem Phasenwinkel eine größere umgekehrte Korrelation als zwischen CRP und dem Phasenwinkel, wobei beide Zusammenhänge nicht signifikant waren.

			IL6.4 CCC-PatientInnen
Spearman-Rho	Phasenwinkel.4 CCC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	-0,471
		Signifikanz (2-seitig)	0,066
		N	16

			CRP.4 CCC-PatientInnen
Spearman-Rho	Phasenwinkel.4 CCC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	-0,295
		Signifikanz (2-seitig)	0,286
		N	15

#### 4.6.4 Vergleich von IL6 und CRP für PatientInnen mit CRC

In der Population der CRC-PatientInnen zeigte sich zu Beginn eine positive Korrelation sowohl zwischen IL6 als auch CRP und dem Phasenwinkel. Beide Zusammenhänge waren jedoch äußerst gering und nicht signifikant.

			IL6.1 CRC-PatientInnen
Spearman-Rho	Phasenwinkel.1 CRC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	0,029
		Signifikanz (2-seitig)	0,957
		N	6

			CRP.1 CRC-PatientInnen
Spearman-Rho	Phasenwinkel.1 CRC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	0,086
		Signifikanz (2-seitig)	0,872
		N	6

Nach 4-8 Wochen zeigte sich zwischen IL6 und dem Phasenwinkel eine positive Korrelation, die jedoch nicht signifikant war. Gleiches galt für die umgekehrte Korrelation zwischen CRP und dem Phasenwinkel.

			IL6.2 CRC-PatientInnen
Spearman-Rho	Phasenwinkel.2 CRC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	0,400
		Signifikanz (2-seitig)	0,600
		N	4

			CRP.2 CRC-PatientInnen
Spearman-Rho	Phasenwinkel.2 CRC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	-0,600
		Signifikanz (2-seitig)	0,400
		N	4

Für den Zeitrahmen von 8-14 Wochen zeigte sich eine signifikante umgekehrte Korrelation zwischen IL6 und dem Phasenwinkel, während der Zusammenhang zwischen CRP und dem Phasenwinkel nicht signifikant war.

			IL6.3 CRC-PatientInnen
Spearman-Rho	Phasenwinkel.3 CRC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	-1,000*
		Signifikanz (2-seitig)	0,01
		N	4

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig)

			CRP.3 CRC-PatientInnen
Spearman-Rho	Phasenwinkel.3 CRC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	-0,400
		Signifikanz (2-seitig)	0,600
		N	4

Nach 14-20 Wochen bestanden sowohl zwischen IL6 und dem Phasenwinkel als auch zwischen CRP und dem Phasenwinkel nicht signifikante umgekehrte Korrelationen.

			IL6.4 CRC-PatientInnen
Spearman-Rho	Phasenwinkel.4 CRC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	-0,371
		Signifikanz (2-seitig)	0,468
		N	6

			CRP.4 CRC-PatientInnen
Spearman-Rho	Phasenwinkel.4 CRC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	-0,493
		Signifikanz (2-seitig)	0,321
		N	6

#### **4.6.5 IL6- und CRP-Werte im Verlauf**

Vergleicht man die Entwicklung von CRP und IL6 in der beobachteten Population im Verlauf (s. Tabelle 3), zeigt sich, dass CRP in der Gruppe der APC-PatientInnen stetig ansteigt, während der Phasenwinkel immer niedriger wird. IL6 hingegen steigt und fällt, ist am Ende jedoch höher als zu Beginn der Messungen.

Bei den CCC-PatientInnen ist CRP geringfügig erhöht oder im Normalbereich und verhält sich somit ähnlich wie IL6. Der Phasenwinkel ist dauerhaft reduziert, jedoch nicht so stark wie bei den APC-PatientInnen.

In der Gruppe der CRC-PatientInnen schwankt CRP zwischen normal und erhöht, während IL6 dauerhaft erhöht ist und im Verlauf immer weiter steigt. Während die Entzündungswerte IL6 und CRP in der Gruppe der CRC-PatientInnen am höchsten sind, ist der Phasenwinkel in dieser Gruppe stets am wenigsten reduziert.

## **5. Diskussion**

### **5.1. Diskussion der Methodik**

#### **5.1.1 Festlegen der Grenzwerte**

Zur Einschätzung der Bedeutung der verschiedenen Parameter stellte sich die Frage, welche Grenzwerte verwendet werden sollten.

Als „cut off“-Wert für IL6 wurde der an der Charité Universitätsmedizin Berlin übliche Referenzwert von 7ng/l verwendet. Ein Review zum prognostischen Wert von IL6 bei Tumorerkrankungen betrachtete 64 Studien, die das Thema behandelten. In diesen 64 Arbeiten wurden die verschiedensten Grenzwerte von 1,9pg/ml - 130pg/ml (entspricht 1,9ng/l-130ng/l) verwendet. Der mediane Grenzwert der untersuchten Arbeiten betrug 10pg/ml. Trotz der verschiedenen „cut off“-Werte stellten 59/64 Arbeiten einen signifikanten umgekehrten Zusammenhang zwischen IL6-Werten oberhalb des Grenzwertes und dem medianen Überleben fest [241].

Den CRP-Wert betreffend, wird in einem Review zum Thema Tumorkachexie empfohlen, im Rahmen des Assessments bei Tumorkachexie für CRP mit 10-30mg/dl = 100-300mg/l deutlich höhere Grenzwerte als sonst im klinischen Alltag zu verwenden [99]. Nach diesen Grenzwerten läge bei keiner der von uns untersuchten Gruppen eine relevante Erhöhung des medianen CRP-Wertes vor. Evans et al. betrachten in ihrer Definition von Tumorkachexie hingegen einen CRP-Wert >5mg/l als Merkmal einer vorliegenden Kachexie [2]. Darüber hinaus werden diese Ent-

zündungswerte natürlich durch zahlreiche Faktoren beeinflusst. Ein hoher CRP-Wert kann z.B. auch bei Portinfektion, Harnwegsinfekt, nach einer Operation o.ä. vorliegen. Wenn eine solche Infektion o.ä. bekannt war, wurde dieser Sachverhalt bei der Auswertung berücksichtigt.

Auch bei der Beurteilung des Phasenwinkels muss noch geklärt werden, welche Grenzwerte sinnvoll sind. Verschiedene Studien in unterschiedlichen Tumorpopulationen verwendeten Grenzwerte zwischen  $4,5^\circ$  und  $5,57^\circ$  und zeigten, dass PatientInnen, deren Phasenwinkel oberhalb des „cut off“-Wertes lag, eine signifikant längere Überlebenszeit aufwiesen [224,235-238,240]. Generell gilt, dass PatientInnen mit einem Phasenwinkel von weniger als  $5^\circ$  generell in irgendeiner Form medizinischer Betreuung bedürfen [224]. Norman et al. verwendeten zur Beurteilung des Phasenwinkels Perzentilen und zeigten, dass PatientInnen mit einem Phasenwinkel unter der 5. Perzentile der geschlechts-, alters- und BMI-spezifischen Referenzwerte [234] eine verkürzte Überlebenszeit und vermehrt Symptome wie Fatigue, Übelkeit, Erbrechen und Inappetenz aufwiesen. Darüber hinaus war der Phasenwinkel unterhalb der 5. Perzentile mit einem höheren Risiko für die Entstehung einer Depression und einer längeren Hospitalisierung sowie mit einem schlechteren Ernährungs- und Allgemeinzustand und herabgesetzter Lebensqualität assoziiert [232]. Viele Autoren generierten Grenzwerte des Phasenwinkels, indem sie den Median oder das niedrigste Quartil ihrer Population verwendeten. Das Problem hierbei ist, dass diese Grenzwerte nicht auf andere Populationen übertragbar sind. Man könnte stattdessen Referenzwerte aus einer gesunden Population verwenden, um individuelle Abweichungen der PatientInnen von einem gesunden Phasenwinkel zu erkennen und Perzentilen zu bilden, die als Grenzwerte im klinischen Alltag benutzt werden können [232]. Gleichzeitig kann nicht für alle klinischen Settings der gleiche „cut off“-Wert verwendet werden. Eine Arbeitsgruppe [234] publizierte Referenzwerte, die anhand einer gesunden, deutschen Population gebildet wurden. Diese wurden anhand von den Haupteinflussfaktoren des Phasenwinkels Geschlecht, Alter und BMI geordnet. Auch Norman et al. empfehlen die Standardisierung des Phasenwinkels anhand von geschlechts-, alters- und BMI-spezifischen Referenzwerten, um die Werte noch besser interpretieren zu können [232]. In einer Studie von Hui et al. zeigten sich jedoch sowohl angepasste und standardisierte als auch unangepasste Phasenwinkel als signifikant mit dem Überleben assoziiert und miteinander korreliert. Diese Daten scheinen also die Verwendung des unangepassten Phasenwinkels zu rechtfertigen, da die Verwendung eines angepassten Phasenwinkels zu wenige zusätzliche Informationen bringe, als dass sich der zusätzliche Aufwand lohne [239]. Insgesamt werden weitere Untersuchungen benötigt, um den idealen Grenzwert für den Phasenwinkel als prognostischen Marker bei Tumorkachexie zu etablieren.



### **5.1.2 Assessment der Tumorkachexie mittels Laborparametern**

In der vorliegenden Studie wurden von allen eingeschlossenen PatientInnen Laborparameter bestimmt, die Aufschluss über die Blutbildung, die Nieren- und Leberfunktion, den Ernährungszustand, den Inflammationsstatus und die Höhe der Tumorlast geben konnten.

Besonders die Bestimmung des modifizierten Glasgow Prognostic Score aus Albumin und CRP wird in zahlreichen Quellen empfohlen [152,242], da das Ausmaß der tumorbezogenen Inflammation mit der Prognose der PatientInnen [243] und eine systemische Inflammation wiederum mit einem reduzierten Ernährungszustand zusammenhängt [63].

Des Weiteren wird auch in den DGEM-Leitlinien von 2015 auf die Wichtigkeit hingewiesen, eine regelmäßige Kontrolle von Stoffwechselfparametern wie Glukose, Triglyzeriden, Harnstoff und Elektrolyten durchzuführen [152].

Auch die Bestimmung von Protein [31], Transferrin [158,224] und IL6 [99,162] zum Assessment der Tumorkachexie wurde bereits in anderen Veröffentlichungen empfohlen. Darüber hinaus empfahl eine Quelle, auch IL1 zu bestimmen [163], was eine Erweiterung des Assessments darstellen könnte. Moses et al. stellten jedoch in der Produktion von IL1 durch periphere mononukleäre Zellen keinen Unterschied zwischen Tumor-PatientInnen und einer gesunden Kontrollgruppe fest [77].

Insgesamt legen die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten den Schluss nahe, dass die Bestimmung von IL6 vor allem bei PatientInnen mit Pankreaskarzinom sinnvoll zur Einschätzung des Ernährungszustandes und der Prognose sein kann. Auch Vainer et al. kommen in ihrem Review zu dem Ergebnis, dass IL6 ein vielversprechender prognostischer Biomarker für Pankreas- und evtl. auch für cholangiozelluläre Karzinome sein kann. Bezüglich des prognostischen Nutzens bei kolorektalen Karzinomen geben sie aufgrund uneindeutiger Daten keine Empfehlung [244].

### **5.1.3 Assessment des Ernährungszustandes**

Eine genaue Einschätzung des Ernährungszustandes ist unerlässlich, um Interventionsmöglichkeiten zu entwickeln, die dem Gewichtsverlust entgegenwirken sollen. Gleichzeitig muss der Ernährungszustand bei bestehender Ernährungstherapie regelmäßig eingeschätzt werden, um den Therapieerfolg abschätzen zu können [245,246]. Daher stellt sich die Frage, welches Instrument zur regelmäßigen Einschätzung des Ernährungszustandes am geeignetsten ist.

Aktuell gibt es keine verbindlichen Leitlinien für das Assessment des Ernährungszustandes bei Tumor-PatientInnen [165,246]. Zu beachten ist, dass die falsche Assessment-Methode, z.B. durch mangelnde Sensitivität eines Gerätes, positive oder negative Ergebnisse maskieren kann [246].

Häufig werden zur Ermittlung des Ernährungszustandes eher ungenaue Methoden wie z.B. das Körpergewicht, die Hautfaltenmessung (Anthropometrie) oder der BMI verwendet. Da man für die Berechnung des BMI nur Gewicht und Größe der PatientInnen braucht, ist er ein nützliches Instrument für die grobe Einschätzung des Ernährungszustandes im klinischen Alltag. Er kann aber keine näheren Informationen zur Körperzusammensetzung geben und wird daher durch Ödeme o.ä. leicht verfälscht. Da die Unterscheidung von verschiedenen Geweben von großer Relevanz ist, um z.B. zwischen Ödemen und einer Zunahme an Fett- oder Muskelgewebe differenzieren zu können, sind weitere, genauere Instrumente zur Ergänzung erforderlich.

Um die Körperzusammensetzung zu evaluieren und z.B. auch den Grad des Verlustes an Muskelmasse zu eruieren, existieren diverse Methoden, darunter die Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA), die dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), MRT- und CT-Analysen. Diese Methoden werden i.d.R. aber weniger im klinischen Alltag, als vielmehr zu Forschungszwecken verwendet [46]. In unserem Fall wurde ein Assessmentinstrument gesucht, das auch im klinischen Alltag zur Einschätzung des Ernährungszustandes verwendet werden kann.

CT-Scans haben sich als Goldstandard für die Analyse der Körperzusammensetzung bei Tumor-PatientInnen erwiesen, da sie sowohl Muskel- und Fettgewebe als auch Organe unterscheiden und quantifizieren können [3]. Gleichzeitig werden bei Tumorerkrankungen ohnehin in regelmäßigen Abständen CT-Untersuchungen zum Abschätzen des Therapieerfolgs durchgeführt. Diese Untersuchungen finden jedoch in zu großen Abständen statt, um eine ausreichende Überwachung des Ernährungszustandes zu ermöglichen. Tumor-PatientInnen, die gefährdet sind, eine Kachexie zu entwickeln, bedürfen einer relativ engmaschigen Kontrolle des Ernährungszustandes. Regelmäßige CT-Untersuchungen im Abstand weniger Wochen würden mit einer zu starken Strahlenbelastung für die PatientInnen einhergehen. MRT-Untersuchungen verursachen zwar keine Strahlenbelastung, werden jedoch aufgrund der herrschenden Enge und Lautstärke von vielen PatientInnen als unangenehm empfunden. Die lange Dauer der Untersuchung stellt eine zusätzliche Belastung für die schwer kranken PatientInnen dar. Beide Untersuchungen sind mit großem zeitlichen und finanziellen Aufwand verbunden.

Di Sebastiano et al. empfehlen am Ende ihres Reviews die DEXA als geeignetste Methode für das Assessment der Körperzusammensetzung bei Tumor-PatientInnen [246]. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass auch diese Methode mit einer Strahlenbelastung einhergeht.

Die BIA hingegen ist schnell und einfach durchzuführen. Sie ist kostengünstig und birgt keine Strahlenexposition. Gleichzeitig ist sie für die PatientInnen nicht belastend. Die BIA-Messung ist zwar kostenintensiver als die Anthropometrie (z.B. Messung des Waist-Hip-Ratio, Armfaltenmessung, etc.) [246], gleichzeitig stellt sie aber auch die aufschlussreichere und genauere Methode dar. Ein weiterer Vorteil besteht in der Tragbarkeit des Gerätes, so dass die BIA-Messung

auch bei schwer kranken PatientInnen am Bett ohne Strapazen durchgeführt werden kann [246]. Die Methode ermöglicht eine nicht-invasive und schnelle Analyse des Ernährungszustandes, der Körperflüssigkeiten und des Zustandes der Zellen und Zellmembranen des Körpers [224]. Es handelt sich hierbei um ein anerkanntes Instrument zur objektiven Einschätzung des Ernährungszustandes [210]. Phasenwinkel und ECM/BCM-Index haben sich als verlässliche Parameter für den Ernährungszustand erwiesen [235]. Die Genauigkeit der BIA-Ergebnisse hängt jedoch von der Wahl einer geeigneten Gleichung ab, da Standard-BIA-Gleichungen häufig die Magermasse bei Tumor-PatientInnen unterschätzen [247]. Ein Regressionsmodell, das für die Auswertung der BIA anhand einer kleinen Population konzipiert wurde, führt bei Populationen mit abweichenden Eigenschaften häufig zu verfälschten Ergebnissen [248]. Es ist also notwendig, eine Gleichung für die Anwendung der BIA bei Tumor-PatientInnen zu entwickeln. Phasenwinkel und ECM/BCM-Index werden jedoch unabhängig von einer Gleichung bestimmt, daher ist die Auswertung dieser Parameter bei Tumor-PatientInnen auch ohne Anwendung einer speziell dafür geeigneten Gleichung problemlos möglich. Da in der vorliegenden Arbeit vor allem diese beiden Parameter betrachtet wurden, kann diese Fehlerquelle vernachlässigt werden.

Weiterhin müssen einige Einflussfaktoren auf die Ergebnisse der BIA bedacht werden, die in den Limitationen näher erläutert werden. Wenn diese Herausforderungen bei der Anwendung und Interpretation der BIA bedacht werden, kann die BIA auch zur Analyse der Körperzusammensetzung bei Tumor-PatientInnen eingesetzt werden. Ideal wäre eine Kombination mit einem weiteren Instrument [246]. Da aber andere genaue Instrumente bei häufiger Anwendung mit vielen Nachteilen behaftet sind, ist im klinischen Alltag auch die alleinige BIA-Messung sinnvoll. In der vorliegenden Studie wurde die Messung im Abstand von 3-6 Wochen durchgeführt, wobei idealerweise ein Intervall von 4 Wochen angestrebt wurde, was auch von anderen Autoren empfohlen wird [152,210].

Zusätzlich wurde in regelmäßigen Abständen eine klinische Untersuchung der PatientInnen sowie ein Assessment des Ernährungsverhaltens durch die behandelnde Ernährungsberaterin durchgeführt. Das Assessment des Ernährungszustandes könnte durch die zusätzliche Durchführung eines standardisierten Assessmentinstrumentes für den Ernährungszustand, wie z.B. des vom DGEM empfohlenen NRS-2002, SGA oder MUST, optimiert werden [152]. Da es sich beim NRS-2002 um ein Instrument handelt, das für stationäre PatientInnen entwickelt wurde, würde man im ambulanten Bereich MUST oder SGA den Vorzug geben, wobei das SGA nicht nur Gewichtsverlust und Erkrankung, sondern auch Nahrungsaufnahme, Leistungsfähigkeit und eine körperliche Untersuchung miteinbezieht.

#### **5.1.4 Parenterale Ernährung – ja oder nein?**

Die Frage, ob parenterale Ernährung durchgeführt werden soll, wenn Tumor-PatientInnen z.B. aufgrund einer Obstruktion nicht mehr in der Lage sind, ausreichend zu essen, wird kontrovers diskutiert. Einige Autoren argumentieren gegen PN bei PatientInnen mit unheilbaren malignen Erkrankungen, da diese „trotz“ der Ernährungstherapie versterben [208]. Andere vertreten den Standpunkt, dass einige dieser PatientInnen eher an der Mangelernährung als an der Tumorerkrankung versterben [208,249]. Die Studie von Bozzetti et al. zeigt, dass das Überleben von unheilbar erkrankten kachektischen PatientInnen unter parenteraler Ernährung deutlich variiert und dass diese Variabilität sich möglicherweise durch einige prognostische Faktoren wie z.B. den Karnowsky Performance Status (KPS) oder die Tumorausbreitung erklären lässt, die man in Erwägung ziehen könnte, bevor man sich für eine ambulante PN entscheidet [208]. Bei der Beurteilung dieser Parameter gehen die Meinungen jedoch auseinander. Während Bozzetti et al. schreiben, dass nur PatientInnen mit  $KPS > 50$  und einer Behandlungsdauer von mehr als drei Monaten von einer parenteralen Ernährung profitieren, zeigten Vashi et al. auch schon ab einem Monat Behandlung von der KPS unabhängige positive Effekte [211]. Auch Richter et al. kamen zu dem Schluss, dass eine PN auch in fortgeschrittenen Tumorstadien Vorteile für die PatientInnen bietet [210]. Die Verbesserung des Ernährungszustandes war bei PatientInnen in fortgeschrittenen Tumorstadien jedoch weniger deutlich sichtbar. Die Autoren vermuten, dass die durch die PN erzielten Verbesserungen durch die Aggressivität des Tumors aufgehoben wurden. Jedoch kann eine PN auch für PatientInnen in fortgeschrittenen Tumorstadien eine Verbesserung der Lebensqualität bewirken, da die Notwendigkeit, zu essen, reduziert wird. Dies allein stellt für viele PatientInnen bereits eine deutliche Entlastung dar. Zusätzlich werden Symptome wie Übelkeit und Erbrechen gemindert [210].

Generell ist der erste Schritt für PatientInnen mit Pankreaskarzinom im Fall einer drohenden Mangelernährung die Einnahme von Pankreas-Enzymen, um eine exokrine Pankreasinsuffizienz zu kompensieren. Darauf folgt eine Anreicherung der Nahrung mit hochkalorischen Präparaten. Falls es trotzdem zu einer Verschlechterung der BIA-Parameter, weiterer Gewichtsabnahme oder anderen Zeichen eines reduzierten Ernährungszustandes kommt, ist eine PN indiziert [210]. Die Feststellung des idealen Zeitpunktes zur Einleitung einer parenteralen Ernährung ist jedoch nicht leicht. Parameter wie der BMI, Laborwerte oder Ergebnisse der BIA-Messung helfen bei der Einschätzung des Bedarfs, reichen aber allein nicht aus; wichtig sind auch das klinische Bild, das Befinden und der Wunsch der PatientInnen sowie weitere Faktoren wie z.B. Resorptionsstörungen, Diarrhoe, Unverträglichkeiten, Portinfektionen, etc.

Dies bestätigte sich auch bei einem Blick auf die Laborwerte unserer PatientInnen. Der mittlere Phasenwinkel, bei dem in unserer Population eine PN eingeleitet wurde, lag bei 3,87. Jedoch gab es auch PatientInnen, die mit einem niedrigeren Phasenwinkel nicht zusätzlich ernährt wurden, während andere trotz eines höheren Phasenwinkels bereits eine PN erhielten. Bei dieser Entscheidung wurden die Einschätzungen der behandelnden ÄrztInnen, ErnährungsberaterInnen und PatientInnen ausgewertet.

Insgesamt wird deutlich, wie schwierig es ist, allgemeingültige Grenzwerte festzulegen, ab denen eine (parenterale) Ernährungstherapie initiiert werden sollte. Ein weiterer Baustein zur Entscheidungsfindung könnte, zumindest für PatientInnen mit Pankreaskarzinom, zukünftig jedoch der IL6-Wert sein, da sich zeigte, dass PatientInnen mit erhöhtem IL6-Spiegel durchschnittlich einen schlechteren Ernährungszustand aufwiesen und früher parenteral ernährt wurden. In der Literatur wird zudem häufig die Anwendung eines standardisierten Ernährungs-Assessmentinstrumentes empfohlen [152].

Insgesamt ist es wichtig, eine Ernährungstherapie möglichst früh zu beginnen, um die reduzierte Nahrungsaufnahme zu kompensieren, bevor es zu relevantem Muskelverlust kommt [1,250]. Dafür spricht auch, dass an PatientInnen mit verschiedenen Tumorerkrankungen in frühen Stadien der Tumorkachexie die Reversibilität von Muskel- und Fettgewebsverlust gezeigt werden konnte. Dieses Potential zeigte sich in späteren Stadien nicht mehr [113].

### **5.1.5 Ermittlung des Bedarfs an parenteraler Ernährung**

Die Ermittlung des Kalorien- und Nährstoffbedarfs im Rahmen der PN betreffend, gibt es in der Literatur zahlreiche Hinweise. Generell wird angestrebt, einer Mangelernährung durch hyperkalorische Nahrungszufuhr vorzubeugen; gleichzeitig kann diese zu einer Überlastung des Stoffwechsels führen, die man z.B. an erhöhten Glukose- und Triglyzeridspiegeln erkennen kann [152]. Moses et al. machen genaue Angaben bezüglich des Kalorienbedarfs bei Tumor-PatientInnen: So betrage das durchschnittliche Kaloriendefizit bei Tumor-PatientInnen mit Gewichtsverlust i.d.R. 200 kcal pro Tag bei fortgeschrittener Tumorerkrankung [29]. Andere Quellen sehen einen etwas höheren Bedarf: Um einen Effekt auf den Ernährungszustand zu haben, müsste die Nahrungsaufnahme um 300-400 kcal pro Tag und die Proteinzufuhr um bis zu 50% gesteigert werden (empfohlen werden 1-1,5g/kg Proteine täglich) [68]. Laut DGEM sollte die Eiweißmenge bei 1,2-1,5g/kg Körpergewicht pro Tag liegen. Bei ausgeprägter Inflammation kann die Eiweißdosis auf 2g/kg Körpergewicht erhöht werden [152]. Die American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) empfiehlt in ihren „Guidelines for critical care“, den Kalorienbedarf mit 25-30kcal/kg/Tag, und den Proteinbedarf mit 1,2-2g/kg/Tag zu kalkulieren [251]. Diesen Leitlinien folgten auch Vashi et al. in ihrer Studie. Wenn PatientInnen in dieser

Studie oral Nahrung zu sich nehmen, wurde die aufgenommene Menge an Proteinen und Kalorien geschätzt und vom Gesamtbedarf abgezogen [211]. Auch die DGEM veranschlagten in ihrer Leitlinie von 2015 einen Gesamtbedarf von 25 kcal/kg für bettlägerige sowie 30 kcal/kg für mobile PatientInnen [152].

Ähnliche Dosierungen wurden auch unseren PatientInnen verordnet. Es wurden u.a. verschiedene Therapieschemata mit z.B. 1100kcal, 1475kcal oder 1600kcal pro Tag verordnet. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass der Großteil unserer PatientInnen nicht ausschließlich parenteral ernährt wurde, sondern zusätzlich noch oral Nahrung aufnahm. Je nach Ausmaß der Mangelernährung wurde diese Dosis täglich oder nur an einigen Tagen in der Woche infundiert. Zum Teil wurden oral zusätzliche Nährstoffe verabreicht.

Bezüglich der Zusammensetzung der parenteralen Ernährung wird ein erhöhter Lipid-Anteil empfohlen. Laut ESPEN-Leitlinie für PN kann ein Lipid-Anteil von >50% bei PatientInnen mit stark ausgeprägter Kachexie von Nutzen sein [207]. Die Leitlinie der DGEM empfiehlt einen Fettanteil von mindestens 35% der Gesamtenergiezufuhr [152]. Unsere PatientInnen erhielten in den meisten Fällen >50% Lipide sowie eine ausreichende Aminosäuren-Zufuhr von 1,2-15g/kg Körpergewicht. Diese Menge an Aminosäuren wird auch von der DGEM empfohlen, da TumorpatientInnen häufig einen erhöhten Eiweißbedarf aufweisen [152].

## **5.2 Interpretation der Hauptergebnisse**

### **5.2.1 Entzündungswerte und Ernährungszustand im Verlauf**

Betrachtet man die Entwicklung des Ernährungszustandes (gemessen an ECM/BCM-Index und Phasenwinkel) über die Zeit, zeigte sich bei allen Entitäten eine Verschlechterung. Die Spiegel der Entzündungswerte CRP und IL6 waren in der letzten Messung in allen Entitäten höher als in den ersten Messungen. Die NLR war ebenfalls in allen Entitäten in späteren Messungen höher als in den frühen Messungen, was ein Hinweis für eine zunehmende Entzündungsaktivität sein kann. Die Werte blieben jedoch dauerhaft unter dem Grenzwert von 4, sodass NLR in dieser Population keine prognostische Aussagekraft bezüglich des Ernährungszustandes aufweist. Auffällig ist, dass sich sowohl der Ernährungszustand als auch die bestehende Entzündung in vielen Fällen erst verschlechterten, sich dann aber noch einmal verbesserten, bevor es zu einer finalen Verschlechterung kam.

Bei PatientInnen mit APC scheinen hohe Entzündungswerte weitgehend umgekehrt mit einem schlechten Ernährungszustand zu korrelieren, da IL6 und CRP mit der Zeit stiegen, während Phasenwinkel und ECM/BCM sich jeweils verschlechterten. IL6 zeigte sich im Median bereits zu

Beginn der Untersuchungen erhöht. Hier könnte ein anfangs hoher IL6-Wert als Warnsignal für einen sich verschlechternden Ernährungszustand gewertet werden, was eine engmaschigere Beobachtung des Ernährungszustandes sowie eventuelle präventive Maßnahmen nach sich ziehen sollte. CRP lag im Median bei den APC-PatientInnen zu Beginn der Untersuchungen im Normbereich, sodass die erste Messung hier wenig Aufschluss über die prognostische Entwicklung des Ernährungszustandes geben konnte. Der Median von CRP stieg jedoch passend zum sich kontinuierlich verschlechternden Phasenwinkel konstant an, was auf den Median von IL6 nicht zutraf.

Bei CCC- und CRC-PatientInnen hingegen verschlechterte sich der Ernährungszustand nicht in gleichem Maße wie in der APC-Gruppe. Auch ließen die Entzündungsparameter hier keinen Schluss auf die Entwicklung des Ernährungszustandes zu, da sie beim CCC lange normwertig oder nur gering erhöht blieben und sich beim CRC deutlich stärker erhöht zeigten, als der nur leicht reduzierte Ernährungszustand vermuten lassen würde.

Daher scheint nur beim APC eine korrelierende Entwicklung von Entzündungsparametern, insbesondere IL6, und dem Ernährungszustand, zu bestehen, die man sich diagnostisch wie therapeutisch zu Nutze machen könnte. Die Ergebnisse passen zu den Resultaten anderer klinischer Studien, da sich in zahlreichen Arbeiten erhöhte IL6-Spiegel bei PatientInnen mit Pankreaskarzinom und Kachexie zeigten [76-79] und diese mit dem Gewichtsverlust sowie auch mit reduziertem Gesamtüberleben korrelierten [76-78].

Gleichzeitig ist die Verschlechterung des Ernährungszustandes beim APC am gravierendsten, sodass rechtzeitiges Erkennen und Handeln hier von größter Relevanz sind. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, inwieweit eine medikamentöse IL6-Hemmung den Verlauf der Tumorkachexie und eventuell auch der gesamten Erkrankung bei PatientInnen mit Pankreaskarzinom beeinflussen könnte. Da die Studienlage bezüglich der Wirkung einer IL6-Hemmung bei Tumorkachexie noch uneindeutig ist und gleichzeitig wenig Daten für die Anwendung einer IL6-Hemmung bei Pankreaskarzinom vorliegen [37,71,166,167,169,171], sind zu diesem Thema weitere klinische Bestätigungsstudien erforderlich. Dieser Ansatz stellt eine vielversprechende Option dar, da es bereits gelungen ist, Tumorgewicht und Rezidivrate menschlicher Pankreaskarzinomzellen im Mausmodell durch IL6-Hemmung zu reduzieren [168]. Die Entwicklung einer gut verträglichen und wirkungsvollen IL6-Hemmung ist umso relevanter, als durch ein derartiges Präparat nicht nur die Kachexie, sondern auch Faktoren wie Anämie, Fatigue, Allgemeinzustand oder das Ansprechen auf eine Chemotherapie verbessert werden könnten [37,79,84,252].

Um die Frage zu klären, ob sich PatientInnen mit anfänglich hohem IL6-Wert bereits zu Beginn der Untersuchung in einem schlechteren Ernährungszustand befanden als PatientInnen mit normwertigen initialen IL6-Werten, wurden die medianen und mittleren initialen Phasenwin-

kel der PatientInnen mit IL6 >7ng/l mit denen mit ≤7ng/l verglichen. Hier stellte sich heraus, dass PatientInnen mit schon zu Beginn erhöhtem IL6-Wert einen niedrigeren Phasenwinkel aufwiesen als jene PatientInnen, deren initialer IL6-Wert im Normbereich war. In der beobachteten Population ließen sich also bereits zu Beginn Unterschiede im Ernährungszustand, abhängig von den IL6-Werten, erkennen. Dies könnte zu der Schlussfolgerung führen, dass PatientInnen mit anfänglich hohem IL6 schon von Anfang an einen reduzierten Ernährungszustand aufweisen und damit gleich zu Beginn einer genaueren Beobachtung bedürfen. Zu beachten ist, dass dieser anfängliche Unterschied im Ernährungszustand für alle Entitäten galt; sowohl bei den APC-, als auch bei den CCC- und CRC-PatientInnen imponierte ein schlechterer Ernährungszustand bei anfänglich erhöhtem IL6-Wert und umgekehrt. So eindeutig zeigte sich der Zusammenhang zwischen IL6 und Phasenwinkel in allen Tumorentitäten in den anderen im Rahmen dieser Studie durchgeführten Untersuchungen, beispielsweise bei der Beobachtung der Entzündungswerte über die Zeit, nicht. An dieser Stelle zeigte sich vor allem beim Pankreaskarzinom ein Zusammenhang zwischen IL6 und Ernährungszustand, was die These unterstützt, dass es sich beim Pankreaskarzinom um ein inflammatorisches Karzinom handelt, wobei die bestehende Inflammation eine katabole Stoffwechsellage zu begünstigen scheint. Für Gallengangs- und kolorektale Karzinome scheint ein solcher Zusammenhang nicht in gleichem Ausmaß zu bestehen.

### **5.2.2 Gesamtüberleben und IL6 bei verschiedenen Tumorentitäten**

Im Logrank-Test konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des medianen geschätzten Gesamtüberlebens zwischen den Tumorgruppen festgestellt werden. Daher kann ausgehend von diesen Schätzungen keine Aussage getroffen werden, inwieweit die Tumorentität mit dem Gesamtüberleben zusammenhängt. Hierfür waren die Gruppengrößen in der Population mit 55 PatientInnen vs. 23 PatientInnen vs. 7 PatientInnen zu gering.

Auch die großen Konfidenzintervalle zeigen die mangelnde Genauigkeit der vorliegenden Kaplan-Meier-Schätzungen. Betrachtet man hingegen die 5-Jahres-Überlebensraten der verschiedenen Erkrankungen in der Literatur, zeigt sich, dass die 5-Jahres-Überlebensrate für Pankreaskarzinome mit 7-8% deutlich am geringsten ist [38,39]. Für cholangiozelluläre Karzinome beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate laut Krebsregister des Robert Koch Instituts 18% für Frauen und 21% für Männer [40]. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate von PatientInnen mit kolorektalen Karzinomen wird mit 62% angegeben [40].

Die Verteilung der initialen Werte von IL6 betreffend, fand sich in der CRC-Gruppe der größte Anteil an PatientInnen mit einem erhöhten Anfangswert von IL6 (71,43%). Bei den APC-PatientInnen war der Anteil der PatientInnen mit einem initialen Wert von IL6>7ng/l nicht ganz so hoch,



jedoch machte er 52,73% der Gruppe aus. Nur bei PatientInnen mit CCC waren weniger als die Hälfte (43,48%) von einem zu Beginn bereits erhöhten IL6 >7ng/l betroffen.

Bezüglich des Überlebens in den verschiedenen IL6-Gruppen zeigte sich, dass das mediane Gesamtüberleben der PatientInnen mit einem hohen IL6 (>7ng/l) deutlich kürzer war als das der PatientInnen mit einem niedrigen bzw. normwertigen IL6 ( $\leq$ 7ng/l). Dieses Ergebnis wurde von zahlreichen anderen Arbeitsgruppen ebenfalls festgestellt. Ein Review, das 101 Studien zum prognostischen Wert von IL6 bei verschiedenen Tumorerkrankungen auswertete, stellte in 82 dieser Studien einen Zusammenhang zwischen IL6-Wert und Überleben fest. In 64 der betrachteten Studien wurden die PatientInnen wie in der vorliegenden Arbeit anhand ihres IL6-Wertes in Gruppen eingeteilt; davon zeigten 59 Arbeiten einen Zusammenhang zwischen erhöhten IL6-Werten und reduzierter Überlebenszeit [241]. In den untersuchten Arbeiten wurde jedoch der mediane IL6-Wert anstatt des initialen IL6-Wertes berücksichtigt.

Dieser signifikante Unterschied im Überleben gibt zu der Vermutung Anlass, dass der IL6-Wert eine prognostische Aussagekraft besitzen könnte, ohne jedoch eine Aussage über die Kausalität des Zusammenhangs zu treffen.

Der Unterschied im medianen geschätzten Gesamtüberleben der verschiedenen IL6-Gruppen zeigte sich am deutlichsten bei den APC-PatientInnen, wo sich die mediane Überlebensdauer von PatientInnen mit IL6  $\leq$ 7ng/l bzw. >7ng/l signifikant unterschied.

Auch bei den CRC-PatientInnen war ein deutlicher Unterschied zugunsten der PatientInnen mit IL6  $\leq$ 7ng/l zu erkennen; dieser Unterschied stellte sich jedoch bei einer Gruppengröße von n=2 für die Gruppe IL6  $\leq$ 7ng/l als nicht signifikant heraus. Für die CCC-PatientInnen konnte keine geschätzte Überlebensdauer der Gruppe mit IL6 >7ng/l kalkuliert werden, da zu diesem Zeitpunkt noch >50% der PatientInnen am Leben waren. Insgesamt kann aktuell also nur für die PatientInnen mit APC vermutet werden, dass ein erhöhter IL6-Wert mit einem reduzierten Gesamtüberleben zusammenzuhängen scheint. Zu dieser Erkenntnis kamen auch andere Arbeitsgruppen [76-78,252]. Auch für PatientInnen mit CCC wurde in Studien bereits ein Zusammenhang zwischen erhöhten IL6-Werten und reduziertem Überleben gefunden [253]. Bezüglich dieses Zusammenhangs bei PatientInnen mit CRC wurden widersprüchliche Ergebnisse festgestellt [254,255].

### **5.2.3 Dauer bis zum Beginn der parenteralen Ernährung**

PatientInnen mit initialem IL6 >7ng/l wurden deutlich früher parenteral ernährt als PatientInnen mit niedrigen IL6-Werten ( $\leq$ 7ng/l). Dieser Sachverhalt stützt die Annahme, dass zwischen IL6-Werten und Ernährungszustand ein Zusammenhang besteht. Auffallend ist, dass nur bis zu einem bestimmten Zeitpunkt von 630 Tagen nach Beginn der Untersuchung ein signifikanter

Unterschied in der Zeit bis zur parenteralen Ernährung zwischen den Gruppen bestand; danach ähnelten sich die Zeitspannen der betrachteten PatientInnen, die aus den beiden unterschiedlichen IL6-Gruppen stammten. Da hier jedoch nur zwei PatientInnen aus je einer der beiden Gruppen verglichen wurden, lässt dieser Fakt keine Interpretation bezüglich der Grundgesamtheit zu.

In der Gruppe der APC-PatientInnen bestand ebenfalls ein signifikanter Unterschied; PatientInnen mit  $IL6 > 7 \text{ ng/l}$  wurden deutlich früher ernährt als PatientInnen mit  $IL6 \leq 7 \text{ ng/l}$ . Für diese Gruppe scheint IL6 als prognostischer Faktor eine Rolle zu spielen.

In der Gruppe der CRC-PatientInnen konnte bei einer geringen Gruppengröße von  $n=3$  kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden IL6-Gruppen festgestellt werden.

Bei den CCC-PatientInnen war bezüglich der Zeiträume in den verschiedenen IL6-Gruppen kein Vergleich möglich, da PatientInnen mit CCC und initialem  $IL6 \leq 7 \text{ ng/l}$  keine PN bekamen. Eine mögliche Interpretation wäre, dass bei normwertigem IL6-Wert ein besserer Ernährungszustand und somit kein Bedarf an PN bestand; jedoch wurden auch hier nur  $n=3$  PatientInnen beobachtet. Insgesamt kann also nur für die Gruppe der PatientInnen mit APC eine Aussage getroffen werden.

## **5.2.4 Parenterale Ernährungstherapie**

### 5.2.4.1 Einfluss von parenteraler Ernährung auf den Ernährungszustand

Insgesamt zeigte sich, dass die Gabe von PN bei PatientInnen mit APC und CRC in der beobachteten Population zu einer leichten Besserung des Ernährungszustandes, gemessen an Phasenwinkel und ECM/BCM-Index, führte, während es bei PatientInnen mit CCC trotz PN zu einer Verschlechterung des Ernährungszustandes kam.

Vergleicht man diese Ergebnisse mit denen in der Literatur, finden sich dort zahlreiche Arbeiten, die den positiven Effekt von PN auf den Ernährungszustand von PatientInnen mit Tumorerkrankungen belegen. Mehrere Studien zeigten bei der Mehrzahl der PatientInnen eine Verbesserung des Ernährungszustandes, gemessen an Körpergewicht [210], BIA-Parametern [11,210] und dem SGA [211]. Hierbei handelte es sich meist um PatientInnen mit Pankreaskarzinom [11,210], wobei bei Vashi et al. zusätzlich auch PatientInnen mit kolorektalen und anderen Karzinomen eingeschlossen wurden [211]. Neben einer Verbesserung des Ernährungszustandes bewirkt eine PN in diesen Gruppen auch eine Steigerung der Lebensqualität [210,211] und des Leistungsstatus [211]. Bei Richter et al. konnte der Allgemeinzustand der PatientInnen durch die PN soweit verbessert werden, dass eine Durchführung der geplanten Therapie ohne Abbruch möglich wurde [210], was die Prognose der PatientInnen immens verbesserte. Auch eine präoperati-

ve PN scheint von Nutzen zu sein; diese konnte bei PatientInnen mit gastrointestinalen Karzinomen postoperative Komplikationen und Mortalität reduzieren [256]. Bei „weit fortgeschrittener unheilbarer Erkrankung“ kann es jedoch auch sein, dass durch eine Ernährungstherapie keine wesentlichen Vorteile entstehen [200].

#### 5.2.4.2 Parenterale Ernährung und Gesamtüberleben

Betrachtet man das Gesamtüberleben der Gruppen mit und ohne PN, zeigt sich kein signifikanter Unterschied. Dies gilt sowohl für die Betrachtung der Gesamtpopulation als auch für die PatientInnen mit APC und CRC. In der Gruppe der CCC-PatientInnen konnte kein Vergleich gezogen werden, da in dieser Gruppe nur zensierte Fälle vorlagen. Einerseits bedeutet das, dass alle PatientInnen der Gruppe mit PN zum Zeitpunkt der Auswertung noch am Leben waren, andererseits handelt es sich hierbei lediglich um  $n=2$ , wodurch diese Aussage keine Schlüsse auf die Grundgesamtheit zulässt.

Die Tatsache, dass es in den anderen Gruppen zwischen dem Überleben von PatientInnen mit und ohne PN keine signifikanten Unterschiede gab, widerspricht den Ergebnissen anderer Studien, in denen PatientInnen mit Tumorerkrankungen durch die PN eine Steigerung der Überlebenszeit erfuhren [59,208,209,257]. Hier muss jedoch beachtet werden, dass es in der vorliegenden Studie keine randomisierte Verteilung der PatientInnen in Gruppen mit und ohne PN gab. Die Entscheidung für oder gegen eine parenterale Ernährungstherapie wurde vielmehr basierend auf dem individuellen Ernährungszustand und unter Berücksichtigung der PatientInnen-Wünsche getroffen. In vielen Fällen kann auch davon ausgegangen werden, dass PatientInnen, die PN erhalten haben, sich in einem schlechten Ernährungszustand befanden und daher auch von einer schlechteren Prognose betroffen waren.

#### 5.2.4.3 Zusammenfassung

Insgesamt ergeben die vorliegenden Daten, dass vor allem PatientInnen mit Pankreaskarzinom von einer zusätzlichen Ernährungstherapie zu profitieren scheinen, während für CCC- und CRC-PatientInnen ausgehend von der vorliegenden Untersuchung keine sicheren Schlüsse gezogen werden können. Betrachtet man vergleichend die Datenlage in der Literatur, zeigen sich dort vor allem positive Ergebnisse: Über die Jahre konnten verschiedene Studien zeigen, dass Ernährungstherapien zu einem besseren Outcome bei Tumorerkrankungen beitragen [204,209]. Vashi et al zeigten, dass eine Verbesserung des Ernährungszustandes mit einer Verlängerung der Überlebenszeit einherging, was einen reduzierten Ernährungszustand zum unabhängigen Risikofaktor bei Pankreaskarzinom und seine Bekämpfung zu einem wichtigen Therapieziel macht [258]. Daher ist es wichtig, den Ernährungs- und Allgemeinzustand der PatientInnen so lange

wie möglich zu erhalten, zumal dann auch die Therapie besser vertragen werden kann. Es wird empfohlen, bereits präventiv auf ausreichende Protein- und Energiezufuhr zu achten, anstatt erst auf einen bereits bestehenden Gewichtsverlust zu reagieren [210,258].

Insgesamt kann eine zusätzliche Ernährungstherapie einer Verschlechterung des Ernährungszustandes bei kachektischen PatientInnen entgegenwirken, wobei der Effekt der Ernährungstherapie limitiert ist [46]. Da Anorexie nur ein Teil des Problems ist, reicht eine gesteigerte Nahrungs- bzw. Kalorienaufnahme meist nicht aus, um die Kachexie zu beheben [16,68]. Daher sollte eine Beeinflussung der Inflammation und der katabolen Stoffwechsellage durch pharmakologische Mittel ergänzend angestrebt werden. Hier stellt sich aufgrund unzureichender Studienlage jedoch die Frage, welches Präparat diesbezüglich am besten geeignet ist.

Bei der Frage, ob und in welcher Form eine Ernährungstherapie eingeleitet werden soll, sind die Wünsche der PatientInnen zu berücksichtigen. Dabei sollte immer die Form der Therapie gewählt werden, die den höchsten Nutzen bei geringsten Risiken bietet, wobei hier auch Risiken und Komplikationen durch den gewählten Zugangsweg zu berücksichtigen sind [200]. Wichtig ist, dass Bedürfnisse wie Hunger und Durst jederzeit gestillt werden und das Wohlbefinden der PatientInnen im Vordergrund steht [200]. Bei weit fortgeschrittenen Erkrankungen kann der Vorteil einer Ernährungstherapie gegenüber eventuellen Belastungen und Komplikationen sehr gering oder auch gar nicht vorhanden sein [152]. Daher müssen die Vor- und Nachteile in solchen Fällen unter Einbeziehung der Betroffenen genau abgewogen werden und die Indikation für die Ernährungstherapie in regelmäßigen Abständen überprüft werden [200].

### **5.2.5 IL6 oder CRP?**

Der Frage nach dem Zusammenhang von IL6 einerseits und CRP andererseits mit dem Ernährungszustand bei Tumorkachexie wurde sich in Form von Streudiagrammen und Korrelationskoeffizienten genähert.

Insgesamt zeigte sich in diesen Untersuchungen für die Gesamtpopulation ein uneindeutiges Bild. Zum Zeitpunkt 1 und 2 waren keine signifikanten Zusammenhänge von IL6 und CRP mit dem Phasenwinkel zu erkennen, zum Zeitpunkt 3 stellten sich beide Zusammenhänge als signifikant heraus und zum Zeitpunkt 4 bestand nur zwischen IL6 und Phasenwinkel eine signifikante umgekehrte Korrelation.

Für die APC-PatientInnen wurde nur zum Zeitpunkt 4 eine signifikante umgekehrte Korrelation zwischen IL6 und Phasenwinkel festgestellt, während es für CRP und den Phasenwinkel zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Korrelation gab. In der CCC-Population konnte zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Korrelation festgestellt werden, weder zwischen IL6 und dem Phasen-

winkel noch zwischen CRP und dem Phasenwinkel. Bei den CRC-PatientInnen zeigte sich zum Zeitpunkt 3 eine signifikante Korrelation zwischen IL6 und dem Phasenwinkel.

Insgesamt scheinen beide Laborwerte nur bedingt eine Korrelation zum Phasenwinkel aufzuweisen, wobei in der Gruppe der APC-PatientInnen zum Ende hin eine umgekehrte Korrelation zwischen IL6 und Phasenwinkel festgestellt werden konnte. Da die APC-PatientInnen den Großteil der Gesamtpopulation ausmachen, verwundert es nicht, dass sich dieser Zusammenhang auch dort widerspiegelt. In Zusammenschau mit den Verläufen der Laborwerte und der Ernährungsparameter über die Zeit scheint es einen Zusammenhang zwischen der Höhe der IL6-Spiegel und dem Ernährungszustand bei PatientInnen mit Pankreaskarzinom zu geben. Auch in der CRC-Gruppe fand sich eine signifikante umgekehrte Korrelation zwischen IL6 und Phasenwinkel; da hier aber nur vier Werte für den Phasenwinkel in die Berechnung einbezogen werden konnten, ist das Ergebnis mit Vorsicht zu betrachten.

Für alle drei Entitäten zeigte sich kein Zusammenhang zwischen CRP und dem Phasenwinkel. Diese nicht vorhandenen Korrelationen passen zu den Beobachtungen der Laborwerte im Verlauf der Zeit, da in der CRC-Gruppe sehr hohe IL6- und sowohl erhöhte, als auch normwertige CRP-Werte vorlagen, wobei der Ernährungszustand sich über die Zeit kaum veränderte. In der CCC-Gruppe wurden lange normwertige oder nur gering erhöhte Entzündungswerte beobachtet, während der Phasenwinkel gleichzeitig stärker reduziert war als bei den kolorektalen Tumoren. Was den Zusammenhang zwischen CRP und Ernährungszustand beim Pankreaskarzinom angeht, konnte keine signifikante Korrelation zwischen den entsprechenden Werten gefunden werden. In der Beobachtung des Verlaufes von IL6, CRP und dem Phasenwinkel über die Zeit zeigte sich schon zu Beginn der Messungen ein erhöhter medianer IL6-Wert, während CRP noch im Normbereich lag. Der erste gemessene IL6-Wert scheint also bereits als Warnhinweis nützlich zu sein, obwohl eine signifikante Korrelation zwischen IL6 und dem Phasenwinkel nur nach längerer Beobachtungszeit von 14-20 Wochen zu erkennen war.

Insgesamt waren die meisten Zusammenhänge der Laborwerte nicht signifikant, was die Aussagekraft bezüglich des prognostischen Nutzens sehr gering macht. IL6 zeigte jedoch im Gegensatz zu CRP in der APC-Gruppe zu einem Zeitpunkt eine signifikante Korrelation zum Phasenwinkel. Darüber hinaus zeigte sich auch in anderen Untersuchungen wie z.B. dem Vergleich der Gesamtüberlebenszeit und der Zeit bis zum Beginn der parenteralen Ernährung, dass es einen signifikanten Unterschied macht, ob PatientInnen zu Beginn einen erhöhten oder einen normwertigen IL6-Wert aufwiesen, wobei ein IL6-Spiegel  $>7\text{ng/l}$  prognostisch ungünstig war. Insgesamt scheint IL6, v.a. für die APC-PatientInnen, über eine bessere prognostische Aussagekraft als CRP zu verfügen, während für die anderen beiden Tumorentitäten keine eindeu-

tige Aussage getroffen werden kann. Da die vorliegenden Ergebnisse jedoch nicht sehr eindeutig sind, bedarf diese Frage weiterer Forschung.

Andere Autoren zeigten sowohl für CRP [31,161] als auch für IL6 [77,157,162,203] einen Zusammenhang zwischen erhöhten Laborparametern und Tumorkachexie. Es gibt jedoch aktuell keine Literatur, die sich mit dem direkten Vergleich von IL6 und CRP in Bezug auf die prognostische Wirksamkeit bezüglich des Ernährungszustandes befasst, sodass ein Vergleich mit anderen Ergebnissen nicht möglich ist.

## **5.3 Limitationen**

### **5.3.1 Limitationen des Studiendesigns**

Einige PatientInnen erhielten aufgrund des jeweils ermittelten Bedarfs im Verlaufe Ihrer Erkrankung eine zusätzliche orale und/oder parenterale Ernährung. Aus ethischen Gründen konnten wir hier keine Interventionsstudie gestalten, in der bei bestehendem Bedarf nur eine Gruppe mit zusätzlicher Ernährung versorgt worden wäre. Hierdurch ist die Signifikanz der Resultate unserer Beobachtungsstudie limitiert.

### **5.3.2 Limitationen der Datenerhebung**

Beim Assessment der PatientInnen ergaben sich einige Schwierigkeiten. Das Assessment erfolgte in der Regel, wenn die PatientInnen zu Chemotherapie oder Therapiegesprächen in der Ambulanz vorstellig wurden. Gewünscht war ein regelmäßiges Assessment im Abstand von ca. 4 Wochen. Das war nicht immer möglich; beispielsweise verhinderten private Termine oder eine Verschlechterung des Zustandes der PatientInnen zeitweise die Vorstellung in der Poliklinik. In den meisten Fällen konnten die Assessments jedoch alle 3-6 Wochen durchgeführt werden.

Eine weitere Einschränkung ergab sich durch die Anzahl der PatientInnen. Zu Beginn waren 105 PatientInnen in die Studie eingeschlossen worden, am Ende konnten jedoch nur die Daten von 85 PatientInnen verwendet werden. Dies hing u.a. mit der Zahl der Assessments zusammen, da Daten von mindestens vier Untersuchungen, BIA-Messungen und Laborwertkontrollen vorliegen sollten.

Ein weiterer limitierender Faktor bestand darin, dass nicht alle benötigten Laborwerte im Verlauf vorhanden waren.

Bei der BIA ist zu berücksichtigen, dass es auch bei korrekter Anwendung zu Unter- oder Überschätzungen der Werte kommen kann, da die Messergebnisse der BIA vom Hydratationsstatus der PatientInnen abhängen. Auch Lymphödeme oder Aszites können das Messergebnis verfä-

schen [246]. Da gerade PatientInnen mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen häufig dehydriert sind oder an Aszites o.ä. leiden, kann vor allem hier eine Über- oder Unterschätzung der Magermasse entstehen. Die direkten BIA-Werte Phasenwinkel, Resistance und Reactance hängen von Faktoren wie Alter, Geschlecht und BMI ab [11,259]; weitere Einflussfaktoren auf die Ergebnisse der BIA sind die Umgebungstemperatur, die Körperhaltung und Hauttemperatur der PatientInnen während der Untersuchung sowie vorangegangene körperliche Aktivität und Nahrungsaufnahme [259]. Nicht alle diese Faktoren konnten in unserer Studie kontrolliert werden und müssen daher als potenzielle Quellen von ungenauen Messergebnissen in Betracht gezogen werden. Das Vorhandensein von Ödemen oder Aszites wurde dokumentiert und entsprechend berücksichtigt. Die Körperposition wurde vor der Untersuchung kontrolliert und die Messung erst nach einiger Zeit im Liegen durchgeführt.

### **5.3.3 Limitationen der Datenauswertung**

In der Studie wurden unterschiedlich große Gruppen verglichen. Während 55 PatientInnen mit Pankreaskarzinom Teil der Studie waren, galt dies nur für 23 PatientInnen mit cholangiozellulärem Karzinom und 7 PatientInnen mit kolorektalen Tumoren. Durch diese unterschiedlich großen Zahlen ist ein Vergleich zwischen den Gruppen nicht möglich, gleichzeitig sind die Gruppen der CCC- und CRC-PatientInnen so klein, dass ein Rückschluss auf andere PatientInnen dieser Gruppen kaum möglich ist.

Zusätzlich erhielten die PatientInnen in verschiedenen Stadien Ihrer Erkrankung unterschiedliche Chemotherapie-Schemata.

Bezüglich der Vergleichbarkeit der verschiedenen IL6-Gruppen muss berücksichtigt werden, dass jeweils der erste im Rahmen der Studie gemessene Wert in die Auswertung mit einbezogen wurde, obwohl die PatientInnen sich zum Zeitpunkt der Messung nicht alle am gleichen Punkt ihrer Erkrankung befanden.

Bezüglich der Vergleichbarkeit des Ernährungszustandes ist zu bedenken, dass nicht alle PatientInnen mit den gleichen Voraussetzungen in die Studie kamen. Einige wiesen zu Beginn einen sehr guten Ernährungszustand auf, sodass sie im Lauf der Erkrankung weniger gefährdet waren, eine relevante Mangelernährung zu entwickeln, als PatientInnen, die möglicherweise schon vor der Erkrankung einen reduzierten Ernährungszustand aufwiesen. Für eine bessere Vergleichbarkeit könnten in weiteren Untersuchungen nicht die absoluten Werte, sondern Veränderungen im Lauf der Zeit verglichen werden (z.B. Gewichtsabnahme in %).

Eine weitere Limitation bei der Auswertung der Daten stellt die Interpretation der Entzündungswerte IL6 und CRP dar, da es aktuell keinen etablierten Grenzwert gibt, ab wann diese Werte bei Tumorkachexie als erhöht anzusehen sind.

## 5.4 Zusammenfassung und Ausblick

Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, den prognostischen Wert des Zytokins IL6 in Bezug auf die Entwicklung des Ernährungszustandes im Verlauf und das Überleben bei PatientInnen mit Pankreaskarzinom zu evaluieren. Es wurden mit CCC- und CRC-PatientInnen zwei weitere Populationen als Kontrollgruppen in die Untersuchung einbezogen.

Insgesamt scheint IL6 vor allem bei PatientInnen mit Pankreaskarzinom prognostisch sinnvoll zu sein, da APC-PatientInnen mit einem hohen ersten IL6-Wert ( $>7\text{ng/l}$ ) insgesamt einen schlechteren Ernährungszustand aufwiesen, signifikant früher zusätzlich ernährt wurden und auch signifikant früher verstarben als PatientInnen mit niedrigen oder normalen IL6-Werten.

Bei PatientInnen mit kolorektalen Karzinomen zeigten sich dagegen hohe IL6-Werte bei nur moderat reduzierten Ernährungszuständen, während unter den PatientInnen mit cholangiozellulären Karzinomen die meiste Zeit normwertige IL6-Werte vorlagen, obwohl der Ernährungszustand meist etwas stärker reduziert war als bei den CRC-PatientInnen. Auch bezüglich der Gesamtüberlebenszeit und der Zeit, bis eine parenterale Ernährung notwendig wurde, zeigte sich in der CRC-Gruppe kein signifikanter Unterschied in den verschiedenen IL6-Gruppen ( $>7\text{ng/l}$  und  $<7\text{ng/l}$ ). Das Gleiche gilt für das Gesamtüberleben in der Gruppe der CCC-PatientInnen.

Weiterhin wurden IL6 und CRP bezüglich ihrer prognostischen Aussagekraft in Bezug auf den Ernährungszustand verglichen. Insgesamt scheint IL6 der genauere Marker für die Entwicklung des Ernährungszustandes von PatientInnen mit Pankreaskarzinom zu sein, während für die anderen Tumorentitäten keine Aussage getroffen werden kann. Die prognostische Relevanz der beiden Serummarker in Bezug auf die Tumorkachexie sollte noch weiter untersucht werden.

Darüber hinaus empfiehlt es sich, weitere Beobachtungen von PatientInnen mit Pankreaskarzinom, cholangiozellulären und kolorektalen Karzinomen und Tumorkachexie unter parenteraler Ernährung über einen längeren Zeitraum durchzuführen. Von unseren Daten ausgehend, scheinen PatientInnen mit Pankreaskarzinom von parenteraler Ernährung zu profitieren, da sich positive Auswirkungen sowohl auf den Ernährungszustand als auch auf die Überlebenszeit zeigten. Bezüglich der Wirkung auf PatientInnen mit cholangiozellulären und kolorektalen Tumoren kann aufgrund geringer Gruppengrößen keine sichere Aussage getroffen werden. Darüber hinaus ist weitere Forschung bezüglich pharmakologischer Substanzen zur Beeinflussung der Stoffwechsellage notwendig, um die Wirkung einer Ernährungstherapie zu unterstützen.

Insgesamt ergibt sich, dass es sinnvoll ist, die Serumspiegel von IL6 bei PatientInnen mit Pankreaskarzinom von Beginn an engmaschig zu beobachten, da sie möglicherweise frühe Hinweise auf eine (drohende) Mangelernährung geben und so eine frühzeitige Intervention ermöglichen könnten. Dadurch könnte die Prognose der PatientInnen verbessert werden. Gleichzeitig



deutet der Zusammenhang zwischen erhöhten IL6-Werten und schlechterem Ernährungsstatus sowie kürzerem Gesamtüberleben in dieser Gruppe darauf hin, dass Target-Therapien, die IL6 als Ziel haben, eine Rolle bei der Bekämpfung der Tumorkachexie bei Pankreaskarzinom-PatientInnen spielen könnten. Hier sind weitere klinische Studien erforderlich.

In den CRC- und CCC-Gruppen kann aufgrund der geringen Gruppengrößen nicht auf die Grundgesamtheit geschlossen werden, daher sind weitere Untersuchungen notwendig, um zu eruieren, ob IL6 hier ebenfalls von prognostischem Nutzen sein könnte.

## Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
AgRP	Agouti-related Peptide
AMPK	Adenosin-Monophosphat-Kinase
APC	Adenokarzinom des Pankreas
ASPEN	American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
ATGL	Adipozyten-Triglyzerid-Lipase
ATP	Adenosintriphosphat
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body-Mass-Index
CA19-9	Carbohydrate-Antigen 19-9
CART	Kokain- und Amphetamin-reguliertes Transkript
CCC	Cholangiocellular carcinoma = Gallengangskarzinom
CEA	Carcino-embryogenes Antigen
C/EBP	CCAAT/Enhancer Binding Proteine
CRC	Colorectal carcinoma = Kolorektales Karzinom
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CXCL16	CXC-Motiv-Chemokin 16
DEXA	Dual-Energy X-Ray Absorptiometry = Doppelröntgen-Absorptiometrie
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DHA	Docosahexaensäure
ECM/BCM	Extracellular mass/Bodycellmass-Index
EORTC QLC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eIF2	Eukaryotic Initiation Factor 2
EPA	Eicosapentaenoic acid
EPCRC	European Palliative Care Research Collaboration
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

ET	Ernährungstherapie
EZ	Ernährungszustand
FOLFIRINOX	Chemotherapieschema, bestehend aus 5-FU/Folinsäure, Irinotecan, Oxaliplatin
FoxO	Forkhead Box
gp130	Glykoprotein 130
Hb	Hämoglobin
HDAC1	Histon Deacetylase 1
HSL	Hormon-sensitive Lipase
IFN- $\gamma$	Interferon- $\gamma$
IL	Interleukin
JAK	Januskinase
KI	Konfidenzintervalle
KPS	Karnofsky Performance Status
LMF	Lipid-mobilisierender Faktor
MAFbx	Muscle atrophy F-box
MAP-Kinase	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
mIL6R	Membrangebundener IL6-Rezeptor
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
mRNA	messenger ribonucleid acid
MRT	Magentresonanztomographie
mTOR	mechanistic/mammalian Target of Rapamycin
MUST	Malnutrition Universal Screening Tool
NF $\kappa$ B	Nukleärer Faktor $\kappa$ B = nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NLR	Neutrophilen/Lymphozyten-Ratio
NPY	Neuropeptid Y
NRS 2002	Nutritional Risk Screening
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
PanIN	Pankreatische intraepitheliale Neoplasie
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PN	Parenteral Nutrition = Parenterale Ernährungstherapie
PET	Positronenemissionstomographie
pgSGA	patient generated Subjective Global Assessment
PIF	Proteolyse-induzierender Faktor

PKR	RNA-abhängige Proteinkinase
POMC	Proopiomelanocortin
Ras	Rat sarcoma = Proto-Onkogen
RTP	Rapid turnover proteins
SGA	Subjective Global Assessment
sIL6R	Löslicher IL6-Rezeptor
STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
TYK	Tyrosinkinase
UCP	Uncoupling protein
ZAG	Zinc- $\alpha$ 2-glycoprotein

## Literaturverzeichnis

1. Fearon, K, Strasser, F, Anker, SD, Bosaeus, I, Bruera, E, Fainsinger, RL, Jatoi, A, Loprinzi, C, MacDonald, N, Mantovani, G, Davis, M, Muscaritoli, M, Ottery, F, Radbruch, L, Ravasco, P, Walsh, D, Wilcock, A, Kaasa, S & Baracos, VE. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 12, 489-495 (2011).
2. Evans, WJ, Morley, JE, Argiles, J, Bales, C, Baracos, V, Guttridge, D, Jatoi, A, Kalantar-Zadeh, K, Lochs, H, Mantovani, G, Marks, D, Mitch, WE, Muscaritoli, M, Najand, A, Ponikowski, P, Rossi Fanelli, F, Schambelan, M, Schols, A, Schuster, M, Thomas, D, Wolfe, R & Anker, SD. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 27, 793-799 (2008).
3. Ebadi, M & Mazurak, VC. Evidence and mechanisms of fat depletion in cancer. *Nutrients* 6, 5280-5297 (2014).
4. Inui, A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: are neuropeptides the key? *Cancer Res* 59, 4493-4501 (1999).
5. Laviano, A, Meguid, MM, Inui, A, Muscaritoli, M & Rossi-Fanelli, F. Therapy insight: Cancer anorexia-cachexia syndrome--when all you can eat is yourself. *Nat Clin Pract Oncol* 2, 158-165 (2005).
6. Nelson, KA. The cancer anorexia-cachexia syndrome. *Semin Oncol* 27, 64-68 (2000).
7. Zhang, D, Zhou, Y, Wu, L, Wang, S, Zheng, H, Yu, B & Li, J. Association of IL-6 gene polymorphisms with cachexia susceptibility and survival time of patients with pancreatic cancer. *Ann Clin Lab Sci* 38, 113-119 (2008).
8. Argiles, JM, Moore-Carrasco, R, Fuster, G, Busquets, S & Lopez-Soriano, FJ. Cancer cachexia: the molecular mechanisms. *Int J Biochem Cell Biol* 35, 405-409 (2003).
9. Tsoli, M, Schweiger, M, Vanniasinghe, AS, Painter, A, Zechner, R, Clarke, S & Robertson, G. Depletion of white adipose tissue in cancer cachexia syndrome is associated with inflammatory signaling and disrupted circadian regulation. *PLoS One* 9, e92966 (2014).
10. Kim, HJ, Kim, HJ, Yun, J, Kim, KH, Kim, SH, Lee, SC, Bae, SB, Kim, CK, Lee, NS, Lee, KT, Park, SK, Won, JH, Park, HS & Hong, DS. Pathophysiological role of hormones and cytokines in cancer cachexia. *J Korean Med Sci* 27, 128-134 (2012).
11. Pelzer, U, Arnold, D, Govercin, M, Stieler, J, Doerken, B, Riess, H & Oettle, H. Parenteral nutrition support for patients with pancreatic cancer. Results of a phase II study. *BMC Cancer* 10, 86 (2010).
12. Muscaritoli, M, Anker, SD, Argiles, J, Aversa, Z, Bauer, JM, Biolo, G, Boirie, Y, Bosaeus, I, Cederholm, T, Costelli, P, Fearon, KC, Laviano, A, Maggio, M, Rossi Fanelli, F, Schneider, SM, Schols, A & Sieber, CC. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr* 29, 154-159 (2010).
13. Tisdale, MJ. Mechanisms of cancer cachexia. *Physiol Rev* 89, 381-410 (2009).
14. Fearon, K, Arends, J & Baracos, V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat Rev Clin Oncol* 10, 90-99 (2013).
15. Suzuki, H, Asakawa, A, Amitani, H, Nakamura, N & Inui, A. Cancer cachexia--pathophysiology and management. *J Gastroenterol* 48, 574-594 (2013).
16. McMillan, DC. An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. *Proc Nutr Soc* 67, 257-262 (2008).
17. Fearon, KC, Voss, AC & Hustead, DS. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr* 83, 1345-1350 (2006).

18. Deans, C & Wigmore, SJ. Systemic inflammation, cachexia and prognosis in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 8, 265-269 (2005).
19. Teunissen, SC, Wesker, W, Kruitwagen, C, de Haes, HC, Voest, EE & de Graeff, A. Symptom prevalence in patients with incurable cancer: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 34, 94-104 (2007).
20. Argiles, JM. Cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs* 9 Suppl 2, S39-50 (2005).
21. Donohoe, CL, Ryan, AM & Reynolds, JV. Cancer cachexia: mechanisms and clinical implications. *Gastroenterol Res Pract* 2011, 601434 (2011).
22. Carson, JA & Baltgalvis, KA. Interleukin 6 as a key regulator of muscle mass during cachexia. *Exerc Sport Sci Rev* 38, 168-176 (2010).
23. Vaughan, VC, Martin, P & Lewandowski, PA. Cancer cachexia: impact, mechanisms and emerging treatments. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 4, 95-109 (2013).
24. Tan, BH & Fearon, KC. Cachexia: prevalence and impact in medicine. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 11, 400-407 (2008).
25. Fearon, KC. Cancer cachexia: developing multimodal therapy for a multidimensional problem. *Eur J Cancer* 44, 1124-1132 (2008).
26. Dewys, WD, Begg, C, Lavin, PT, Band, PR, Bennett, JM, Bertino, JR, Cohen, MH, Douglass, HO, Jr., Engstrom, PF, Ezdinli, EZ, Horton, J, Johnson, GJ, Moertel, CG, Oken, MM, Perlia, C, Rosenbaum, C, Silverstein, MN, Skeel, RT, Sponzo, RW & Tormey, DC. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 69, 491-497 (1980).
27. Maltoni, M, Nanni, O, Pirovano, M, Scarpi, E, Indelli, M, Martini, C, Monti, M, Arnoldi, E, Piva, L, Ravaioli, A, Cruciani, G, Labianca, R & Amadori, D. Successful validation of the palliative prognostic score in terminally ill cancer patients. Italian Multicenter Study Group on Palliative Care. *J Pain Symptom Manage* 17, 240-247 (1999).
28. Strasser, F & Bruera, ED. Update on anorexia and cachexia. *Hematol Oncol Clin North Am* 16, 589-617 (2002).
29. Moses, AW, Slater, C, Preston, T, Barber, MD & Fearon, KC. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. *Br J Cancer* 90, 996-1002 (2004).
30. Bachmann, J, Heiligensetzer, M, Krakowski-Roosen, H, Buchler, MW, Friess, H & Martignoni, ME. Cachexia worsens prognosis in patients with resectable pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 12, 1193-1201 (2008).
31. Bachmann, J, Ketterer, K, Marsch, C, Fechtner, K, Krakowski-Roosen, H, Buchler, MW, Friess, H & Martignoni, ME. Pancreatic cancer related cachexia: influence on metabolism and correlation to weight loss and pulmonary function. *BMC Cancer* 9, 255 (2009).
32. Fearon, KC, Glass, DJ & Guttridge, DC. Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways. *Cell Metab* 16, 153-166 (2012).
33. Pausch, T, Hartwig, W, Hinz, U, Swolana, T, Bundy, BD, Hackert, T, Grenacher, L, Buchler, MW & Werner, J. Cachexia but not obesity worsens the postoperative outcome after pancreatoduodenectomy in pancreatic cancer. *Surgery* 152, S81-88 (2012).
34. Giordano, A, Calvani, M, Petillo, O, Carteni, M, Melone, MR & Peluso, G. Skeletal muscle metabolism in physiology and in cancer disease. *J Cell Biochem* 90, 170-186 (2003).
35. Tisdale, MJ. Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer* 2, 862-871 (2002).
36. Baltgalvis, KA, Berger, FG, Pena, MM, Davis, JM, Muga, SJ & Carson, JA. Interleukin-6 and cachexia in ApcMin/+ mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 294, R393-401 (2008).

37. Holmer, R, Goumas, FA, Waetzig, GH, Rose-John, S & Kalthoff, H. Interleukin-6: a villain in the drama of pancreatic cancer development and progression. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 13, 371-380 (2014).
38. Oettle, H, Bauernhofer, T, Borner, M, Faber, G, Fietkau, R, Heinemann, V, Neumann, UP, Pritzkuleit, R, Sinn, M, Waldschmidt, DT & Wörmann, B. DGHO Leitlinie Pankreaskarzinom Vol. 2018 (<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/pankreaskarzinom/@@view/html/index.html>, 2018).
39. Seufferlein, T, Porzner, M, Becker, T, Budach, V, Ceyhan, G, Esposito, I, Fietkau, R, Follmann, M, Friess, H, Galle, P, Geissler, M, Glanemann, M, Gress, T, Heinemann, V, Hohenberger, W, Hopt, U, Izbicki, J, Klar, E, Kleeff, J, Kopp, I, Kullmann, F, Langer, T, Langrehr, J, Lerch, M, Lohr, M, Luttgies, J, Lutz, M, Mayerle, J, Michl, P, Moller, P, Molls, M, Munter, M, Nothacker, M, Oettle, H, Post, S, Reinacher-Schick, A, Rocken, C, Roeb, E, Saeger, H, Schmid, R, Schmiegel, W, Schoenberg, M, Siveke, J, Stuschke, M, Tannapfel, A, Uhl, W, Unverzagt, S, van Oorschot, B, Vashist, Y, Werner, J & Yekebas, E. [S3-guideline exocrine pancreatic cancer]. *Z Gastroenterol* 51, 1395-1440 (2013).
40. Robert Koch-Institut, G & e.V., deKiD. Krebs in Deutschland für 2013/2014 *Gesundheitsberichterstattung des Bundes* 11(2017).
41. Lesina, M, Wormann, SM, Neuhofer, P, Song, L & Algul, H. Interleukin-6 in inflammatory and malignant diseases of the pancreas. *Semin Immunol* 26, 80-87 (2014).
42. Conroy, T, Hammel, P, Hebbar, M, Ben Abdelghani, M, Chia-chi Wei, A, Raoul, J-L, Chone, L, Francois, E, Artru, P, Joseph Biagi, J, Lecomte, T, Assenat, E, Faroux, R, Ychou, M, Volet, J, Sauvanet, A, Jouffroy-Zeller, C, Rat, P, Castan, F & Bachet, J-B. *Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas*, (2018).
43. Roder, C, Trauzold, A & Kalthoff, H. Impact of death receptor signaling on the malignancy of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Cell Biol* 90, 450-455 (2011).
44. Kyriazanos, ID, Tsoukalos, GG, Papageorgiou, G, Verigos, KE, Miliadis, L & Stoidis, CN. Local recurrence of pancreatic cancer after primary surgical intervention: how to deal with this devastating scenario? *Surg Oncol* 20, e133-142 (2011).
45. Mantovani, G & Madeddu, C. Cancer cachexia: medical management. *Support Care Cancer* 18, 1-9 (2010).
46. Tan, CR, Yaffee, PM, Jamil, LH, Lo, SK, Nissen, N, Pandol, SJ, Tuli, R & Hendifar, AE. Pancreatic cancer cachexia: a review of mechanisms and therapeutics. *Front Physiol* 5, 88 (2014).
47. Deutsch, J & Kolhouse, JF. Assessment of gastrointestinal function and response to megestrol acetate in subjects with gastrointestinal cancers and weight loss. *Support Care Cancer* 12, 503-510 (2004).
48. Garcia, JM, Garcia-Touza, M, Hijazi, RA, Taffet, G, Epner, D, Mann, D, Smith, RG, Cunningham, GR & Marcelli, M. Active ghrelin levels and active to total ghrelin ratio in cancer-induced cachexia. *J Clin Endocrinol Metab* 90, 2920-2926 (2005).
49. Laviano, A, Gleason, JR, Meguid, MM, Yang, ZJ, Cangiano, C & Rossi Fanelli, F. Effects of intra-VMN mianserin and IL-1ra on meal number in anorectic tumor-bearing rats. *J Investig Med* 48, 40-48 (2000).
50. Tisdale, MJ. Biology of cachexia. *J Natl Cancer Inst* 89, 1763-1773 (1997).
51. Mantovani, G, Maccio, A, Lai, P, Massa, E, Ghiani, M & Santona, MC. Cytokine activity in cancer-related anorexia/cachexia: role of megestrol acetate and medroxyprogesterone acetate. *Semin Oncol* 25, 45-52 (1998).

52. MacDonald, N, Easson, AM, Mazurak, VC, Dunn, GP & Baracos, VE. Understanding and managing cancer cachexia. *J Am Coll Surg* 197, 143-161 (2003).
53. Argiles, JM, Busquets, S, Toledo, M & Lopez-Soriano, FJ. The role of cytokines in cancer cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care* 3, 263-268 (2009).
54. Bing, C & Trayhurn, P. New insights into adipose tissue atrophy in cancer cachexia. *Proc Nutr Soc* 68, 385-392 (2009).
55. Lin, WW & Karin, M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *J Clin Invest* 117, 1175-1183 (2007).
56. Tsoli, M, Moore, M, Burg, D, Painter, A, Taylor, R, Lockie, SH, Turner, N, Warren, A, Cooney, G, Oldfield, B, Clarke, S & Robertson, G. Activation of thermogenesis in brown adipose tissue and dysregulated lipid metabolism associated with cancer cachexia in mice. *Cancer Res* 72, 4372-4382 (2012).
57. Tisdale, MJ. Cancer cachexia. *Curr Opin Gastroenterol* 26, 146-151 (2010).
58. McMillan, DC, Wigmore, SJ, Fearon, KC, O'Gorman, P, Wright, CE & McArdle, CS. A prospective randomized study of megestrol acetate and ibuprofen in gastrointestinal cancer patients with weight loss. *Br J Cancer* 79, 495-500 (1999).
59. Lundholm, K, Daneryd, P, Bosaeus, I, Korner, U & Lindholm, E. Palliative nutritional intervention in addition to cyclooxygenase and erythropoietin treatment for patients with malignant disease: Effects on survival, metabolism, and function. *Cancer* 100, 1967-1977 (2004).
60. Arends, J, Bachmann, P, Baracos, V, Barthelemy, N, Bertz, H, Bozzetti, F, Fearon, K, Hutterer, E, Isenring, E, Kaasa, S, Krznaric, Z, Laird, B, Larsson, M, Laviano, A, Muhlebach, S, Muscaritoli, M, Oldervoll, L, Ravasco, P, Solheim, T, Strasser, F, de van der Schueren, M & Preiser, JC. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* 36, 11-48 (2017).
61. Fearon, KC, Barber, MD, Falconer, JS, McMillan, DC, Ross, JA & Preston, T. Pancreatic cancer as a model: inflammatory mediators, acute-phase response, and cancer cachexia. *World J Surg* 23, 584-588 (1999).
62. Falconer, JS, Fearon, KC, Ross, JA, Elton, R, Wigmore, SJ, Garden, OJ & Carter, DC. Acute-phase protein response and survival duration of patients with pancreatic cancer. *Cancer* 75, 2077-2082 (1995).
63. Richards, CH, Roxburgh, CS, MacMillan, MT, Isswiasi, S, Robertson, EG, Guthrie, GK, Horgan, PG & McMillan, DC. The relationships between body composition and the systemic inflammatory response in patients with primary operable colorectal cancer. *PLoS One* 7, e41883 (2012).
64. Yao, X, Huang, J, Zhong, H, Shen, N, Faggioni, R, Fung, M & Yao, Y. Targeting interleukin-6 in inflammatory autoimmune diseases and cancers. *Pharmacol Ther* 141, 125-139 (2014).
65. Lesina, M, Kurkowski, MU, Ludes, K, Rose-John, S, Treiber, M, Kloppel, G, Yoshimura, A, Reindl, W, Sipos, B, Akira, S, Schmid, RM & Algul, H. Stat3/Socs3 activation by IL-6 transsignaling promotes progression of pancreatic intraepithelial neoplasia and development of pancreatic cancer. *Cancer Cell* 19, 456-469 (2011).
66. Garbers, C & Scheller, J. Interleukin-6 and interleukin-11: same same but different. *Biol Chem* 394, 1145-1161 (2013).
67. Yu, H, Pardoll, D & Jove, R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3. *Nat Rev Cancer* 9, 798-809 (2009).
68. Aoyagi, T, Terracina, KP, Raza, A, Matsubara, H & Takabe, K. Cancer cachexia, mechanism and treatment. *World J Gastrointest Oncol* 7, 17-29 (2015).
69. Bonetto, A, Aydogdu, T, Jin, X, Zhang, Z, Zhan, R, Puzis, L, Koniaris, LG & Zimmers, TA. JAK/STAT3 pathway inhibition blocks skeletal muscle wasting downstream of IL-6 and in experimental cancer cachexia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 303, E410-421 (2012).



70. Herreros-Villanueva, M, Hijona, E, Cosme, A & Bujanda, L. Mouse models of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 18, 1286-1294 (2012).
71. Zhang, Y, Yan, W, Collins, MA, Bednar, F, Rakshit, S, Zetter, BR, Stanger, BZ, Chung, I, Rhim, AD & di Magliano, MP. Interleukin-6 is required for pancreatic cancer progression by promoting MAPK signaling activation and oxidative stress resistance. *Cancer Res* 73, 6359-6374 (2013).
72. Fischer, M, Goldschmitt, J, Peschel, C, Brakenhoff, JP, Kallen, KJ, Wollmer, A, Grotzinger, J & Rose-John, S. I. A bioactive designer cytokine for human hematopoietic progenitor cell expansion. *Nat Biotechnol* 15, 142-145 (1997).
73. Ara, T & Declerck, YA. Interleukin-6 in bone metastasis and cancer progression. *Eur J Cancer* 46, 1223-1231 (2010).
74. Guo, Y, Xu, F, Lu, T, Duan, Z & Zhang, Z. Interleukin-6 signaling pathway in targeted therapy for cancer. *Cancer Treat Rev* 38, 904-910 (2012).
75. Dahlman, I, Mejhert, N, Linder, K, Agustsson, T, Mutch, DM, Kulyte, A, Isaksson, B, Permert, J, Petrovic, N, Nedergaard, J, Sjolin, E, Brodin, D, Clement, K, Dahlman-Wright, K, Ryden, M & Arner, P. Adipose tissue pathways involved in weight loss of cancer cachexia. *Br J Cancer* 102, 1541-1548 (2010).
76. Martignoni, ME, Kunze, P, Hildebrandt, W, Kunzli, B, Berberat, P, Giese, T, Kloters, O, Hammer, J, Buchler, MW, Giese, NA & Friess, H. Role of mononuclear cells and inflammatory cytokines in pancreatic cancer-related cachexia. *Clin Cancer Res* 11, 5802-5808 (2005).
77. Moses, AG, Maingay, J, Sangster, K, Fearon, KC & Ross, JA. Pro-inflammatory cytokine release by peripheral blood mononuclear cells from patients with advanced pancreatic cancer: relationship to acute phase response and survival. *Oncol Rep* 21, 1091-1095 (2009).
78. Ebrahimi, B, Tucker, SL, Li, D, Abbruzzese, JL & Kurzrock, R. Cytokines in pancreatic carcinoma: correlation with phenotypic characteristics and prognosis. *Cancer* 101, 2727-2736 (2004).
79. Okada, S, Okusaka, T, Ishii, H, Kyogoku, A, Yoshimori, M, Kajimura, N, Yamaguchi, K & Kakizoe, T. Elevated serum interleukin-6 levels in patients with pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* 28, 12-15 (1998).
80. Strassmann, G, Fong, M, Kenney, JS & Jacob, CO. Evidence for the involvement of interleukin 6 in experimental cancer cachexia. *J Clin Invest* 89, 1681-1684 (1992).
81. Wallenius, K, Wallenius, V, Sunter, D, Dickson, SL & Jansson, JO. Intracerebroventricular interleukin-6 treatment decreases body fat in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 293, 560-565 (2002).
82. Wallenius, V, Wallenius, K, Ahren, B, Rudling, M, Carlsten, H, Dickson, SL, Ohlsson, C & Jansson, JO. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nat Med* 8, 75-79 (2002).
83. Petersen, EW, Carey, AL, Sacchetti, M, Steinberg, GR, Macaulay, SL, Febbraio, MA & Pedersen, BK. Acute IL-6 treatment increases fatty acid turnover in elderly humans in vivo and in tissue culture in vitro. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 288, E155-162 (2005).
84. Narsale, AA & Carson, JA. Role of interleukin-6 in cachexia: therapeutic implications. *Curr Opin Support Palliat Care* 8, 321-327 (2014).
85. Yeh, SS & Schuster, MW. Geriatric cachexia: the role of cytokines. *Am J Clin Nutr* 70, 183-197 (1999).
86. Suzuki, H, Asakawa, A, Amitani, H, Fujitsuka, N, Nakamura, N & Inui, A. Cancer cachexia pathophysiology and translational aspect of herbal medicine. *Jpn J Clin Oncol* 43, 695-705 (2013).
87. Marks, DL, Butler, AA, Turner, R, Brookhart, G & Cone, RD. Differential role of melanocortin receptor subtypes in cachexia. *Endocrinology* 144, 1513-1523 (2003).
88. Scarlett, JM, Jobst, EE, Enriori, PJ, Bowe, DD, Batra, AK, Grant, WF, Cowley, MA & Marks, DL. Regulation of central melanocortin signaling by interleukin-1 beta. *Endocrinology* 148, 4217-4225 (2007).

89. Wisse, BE, Frayo, RS, Schwartz, MW & Cummings, DE. Reversal of cancer anorexia by blockade of central melanocortin receptors in rats. *Endocrinology* 142, 3292-3301 (2001).
90. Janik, JE, Curti, BD, Considine, RV, Rager, HC, Powers, GC, Alvord, WG, Smith, JW, 2nd, Gause, BL & Kopp, WC. Interleukin 1 alpha increases serum leptin concentrations in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 82, 3084-3086 (1997).
91. Sarraf, P, Frederich, RC, Turner, EM, Ma, G, Jaskowiak, NT, Rivet, DJ, 3rd, Flier, JS, Lowell, BB, Fraker, DL & Alexander, HR. Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia. *J Exp Med* 185, 171-175 (1997).
92. Tijerina, AJ. The biochemical basis of metabolism in cancer cachexia. *Dimens Crit Care Nurs* 23, 237-243 (2004).
93. Ryden, M, Arvidsson, E, Blomqvist, L, Perbeck, L, Dicker, A & Arner, P. Targets for TNF-alpha-induced lipolysis in human adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 318, 168-175 (2004).
94. Cawthorn, WP, Heyd, F, Hegyi, K & Sethi, JK. Tumour necrosis factor-alpha inhibits adipogenesis via a beta-catenin/TCF4(TCF7L2)-dependent pathway. *Cell Death Differ* 14, 1361-1373 (2007).
95. Llovera, M, Carbo, N, Lopez-Soriano, J, Garcia-Martinez, C, Busquets, S, Alvarez, B, Agell, N, Costelli, P, Lopez-Soriano, FJ, Celada, A & Argiles, JM. Different cytokines modulate ubiquitin gene expression in rat skeletal muscle. *Cancer Lett* 133, 83-87 (1998).
96. Torelli, GF, Meguid, MM, Moldawer, LL, Edwards, CK, 3rd, Kim, HJ, Carter, JL, Laviano, A & Rossi Fanelli, F. Use of recombinant human soluble TNF receptor in anorectic tumor-bearing rats. *Am J Physiol* 277, R850-855 (1999).
97. Karayiannakis, AJ, Syrigos, KN, Polychronidis, A, Pitiakoudis, M, Bounovas, A & Simopoulos, K. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha and nutritional status in pancreatic cancer patients. *Anticancer Res* 21, 1355-1358 (2001).
98. Ryden, M, Agustsson, T, Laurencikiene, J, Britton, T, Sjolín, E, Isaksson, B, Permert, J & Arner, P. Lipolysis--not inflammation, cell death, or lipogenesis--is involved in adipose tissue loss in cancer cachexia. *Cancer* 113, 1695-1704 (2008).
99. Blum, D, Omlin, A, Baracos, VE, Solheim, TS, Tan, BH, Stone, P, Kaasa, S, Fearon, K & Strasser, F. Cancer cachexia: a systematic literature review of items and domains associated with involuntary weight loss in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 80, 114-144 (2011).
100. Argiles, JM, Busquets, S & Lopez-Soriano, FJ. Cytokines in the pathogenesis of cancer cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 6, 401-406 (2003).
101. Mantovani, G, Maccio, A, Mura, L, Massa, E, Mudu, MC, Mulas, C, Lusso, MR, Madeddu, C & Dessi, A. Serum levels of leptin and proinflammatory cytokines in patients with advanced-stage cancer at different sites. *J Mol Med (Berl)* 78, 554-561 (2000).
102. Bing, C, Taylor, S, Tisdale, MJ & Williams, G. Cachexia in MAC16 adenocarcinoma: suppression of hunger despite normal regulation of leptin, insulin and hypothalamic neuropeptide Y. *J Neurochem* 79, 1004-1012 (2001).
103. Khal, J, Hine, AV, Fearon, KC, Dejong, CH & Tisdale, MJ. Increased expression of proteasome subunits in skeletal muscle of cancer patients with weight loss. *Int J Biochem Cell Biol* 37, 2196-2206 (2005).
104. Wyke, SM & Tisdale, MJ. NF-kappaB mediates proteolysis-inducing factor induced protein degradation and expression of the ubiquitin-proteasome system in skeletal muscle. *Br J Cancer* 92, 711-721 (2005).
105. Lenk, K, Schuler, G & Adams, V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 1, 9-21 (2010).
106. Watchorn, TM, Waddell, I, Dowidar, N & Ross, JA. Proteolysis-inducing factor regulates hepatic gene expression via the transcription factors NF-(kappa)B and STAT3. *Faseb j* 15, 562-564 (2001).

107. Paul, PK, Gupta, SK, Bhatnagar, S, Panguluri, SK, Darnay, BG, Choi, Y & Kumar, A. Targeted ablation of TRAF6 inhibits skeletal muscle wasting in mice. *J Cell Biol* 191, 1395-1411 (2010).
108. Lagirand-Cantaloube, J, Offner, N, Csibi, A, Leibovitch, MP, Batonnet-Pichon, S, Tintignac, LA, Segura, CT & Leibovitch, SA. The initiation factor eIF3-f is a major target for atrogen1/MAFbx function in skeletal muscle atrophy. *Embo j* 27, 1266-1276 (2008).
109. Eley, HL & Tisdale, MJ. Skeletal muscle atrophy, a link between depression of protein synthesis and increase in degradation. *J Biol Chem* 282, 7087-7097 (2007).
110. Kawamura, I, Morishita, R, Tomita, N, Lacey, E, Aketa, M, Tsujimoto, S, Manda, T, Tomoi, M, Kida, I, Higaki, J, Kaneda, Y, Shimomura, K & Ogihara, T. Intratumoral injection of oligonucleotides to the NF kappa B binding site inhibits cachexia in a mouse tumor model. *Gene Ther* 6, 91-97 (1999).
111. White, JP, Baynes, JW, Welle, SL, Kostek, MC, Matesic, LE, Sato, S & Carson, JA. The regulation of skeletal muscle protein turnover during the progression of cancer cachexia in the Apc(Min/+) mouse. *PLoS One* 6, e24650 (2011).
112. He, WA, Berardi, E, Cardillo, VM, Acharyya, S, Aulino, P, Thomas-Ahner, J, Wang, J, Bloomston, M, Muscarella, P, Nau, P, Shah, N, Butchbach, ME, Ladner, K, Adamo, S, Rudnicki, MA, Keller, C, Coletti, D, Montanaro, F & Guttridge, DC. NF-kappaB-mediated Pax7 dysregulation in the muscle microenvironment promotes cancer cachexia. *J Clin Invest* 123, 4821-4835 (2013).
113. Prado, CM, Sawyer, MB, Ghosh, S, Lieffers, JR, Esfandiari, N, Antoun, S & Baracos, VE. Central tenet of cancer cachexia therapy: do patients with advanced cancer have exploitable anabolic potential? *Am J Clin Nutr* 98, 1012-1019 (2013).
114. Agustsson, T, Ryden, M, Hoffstedt, J, van Harmelen, V, Dicker, A, Laurencikiene, J, Isaksson, B, Permert, J & Arner, P. Mechanism of increased lipolysis in cancer cachexia. *Cancer Res* 67, 5531-5537 (2007).
115. Zuijdgheest-van Leeuwen, SD, van den Berg, JW, Wattimena, JL, van der Gaast, A, Swart, GR, Wilson, JH & Dagnelie, PC. Lipolysis and lipid oxidation in weight-losing cancer patients and healthy subjects. *Metabolism* 49, 931-936 (2000).
116. Murphy, RA, Wilke, MS, Perrine, M, Pawlowicz, M, Mourtzakis, M, Lieffers, JR, Maneshgar, M, Bruera, E, Clandinin, MT, Baracos, VE & Mazurak, VC. Loss of adipose tissue and plasma phospholipids: relationship to survival in advanced cancer patients. *Clin Nutr* 29, 482-487 (2010).
117. Fouladiun, M, Korner, U, Bosaeus, I, Daneryd, P, Hylander, A & Lundholm, KG. Body composition and time course changes in regional distribution of fat and lean tissue in unselected cancer patients on palliative care--correlations with food intake, metabolism, exercise capacity, and hormones. *Cancer* 103, 2189-2198 (2005).
118. Lieffers, JR, Mourtzakis, M, Hall, KD, McCargar, LJ, Prado, CM & Baracos, VE. A viscerally driven cachexia syndrome in patients with advanced colorectal cancer: contributions of organ and tumor mass to whole-body energy demands. *Am J Clin Nutr* 89, 1173-1179 (2009).
119. Lanza-Jacoby, S, Lansley, SC, Miller, EE & Cleary, MP. Sequential changes in the activities of lipoprotein lipase and lipogenic enzymes during tumor growth in rats. *Cancer Res* 44, 5062-5067 (1984).
120. Bing, C, Russell, S, Becket, E, Pope, M, Tisdale, MJ, Trayhurn, P & Jenkins, JR. Adipose atrophy in cancer cachexia: morphologic and molecular analysis of adipose tissue in tumour-bearing mice. *Br J Cancer* 95, 1028-1037 (2006).
121. Batista, ML, Jr., Neves, RX, Peres, SB, Yamashita, AS, Shida, CS, Farmer, SR & Seelaender, M. Heterogeneous time-dependent response of adipose tissue during the development of cancer cachexia. *J Endocrinol* 215, 363-373 (2012).
122. Inadera, H, Nagai, S, Dong, HY & Matsushima, K. Molecular analysis of lipid-depleting factor in a colon-26-inoculated cancer cachexia model. *Int J Cancer* 101, 37-45 (2002).

123. Zechner, R, Zimmermann, R, Eichmann, TO, Kohlwein, SD, Haemmerle, G, Lass, A & Madeo, F. FAT SIGNALS--lipases and lipolysis in lipid metabolism and signaling. *Cell Metab* 15, 279-291 (2012).
124. Kelly, M, Keller, C, Avilucea, PR, Keller, P, Luo, Z, Xiang, X, Giralt, M, Hidalgo, J, Saha, AK, Pedersen, BK & Ruderman, NB. AMPK activity is diminished in tissues of IL-6 knockout mice: the effect of exercise. *Biochem Biophys Res Commun* 320, 449-454 (2004).
125. Bosaeus, I, Daneryd, P, Svanberg, E & Lundholm, K. Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. *Int J Cancer* 93, 380-383 (2001).
126. Falconer, JS, Fearon, KC, Plester, CE, Ross, JA & Carter, DC. Cytokines, the acute-phase response, and resting energy expenditure in cachectic patients with pancreatic cancer. *Ann Surg* 219, 325-331 (1994).
127. Arruda, AP, Milanski, M, Romanatto, T, Solon, C, Coope, A, Alberici, LC, Festuccia, WT, Hirabara, SM, Ropelle, E, Curi, R, Carvalheira, JB, Vercesi, AE & Velloso, LA. Hypothalamic actions of tumor necrosis factor alpha provide the thermogenic core for the wastage syndrome in cachexia. *Endocrinology* 151, 683-694 (2010).
128. Li, G, Klein, RL, Matheny, M, King, MA, Meyer, EM & Scarpace, PJ. Induction of uncoupling protein 1 by central interleukin-6 gene delivery is dependent on sympathetic innervation of brown adipose tissue and underlies one mechanism of body weight reduction in rats. *Neuroscience* 115, 879-889 (2002).
129. Qualliotine-Mann, D, Agwu, DE, Ellenburg, MD, McCall, CE & McPhail, LC. Phosphatidic acid and diacylglycerol synergize in a cell-free system for activation of NADPH oxidase from human neutrophils. *J Biol Chem* 268, 23843-23849 (1993).
130. Bing, C, Brown, M, King, P, Collins, P, Tisdale, MJ & Williams, G. Increased gene expression of brown fat uncoupling protein (UCP)1 and skeletal muscle UCP2 and UCP3 in MAC16-induced cancer cachexia. *Cancer Res* 60, 2405-2410 (2000).
131. Collins, P, Bing, C, McCulloch, P & Williams, G. Muscle UCP-3 mRNA levels are elevated in weight loss associated with gastrointestinal adenocarcinoma in humans. *Br J Cancer* 86, 372-375 (2002).
132. Staal-van den Brekel, AJ, Dentener, MA, Schols, AM, Buurman, WA & Wouters, EF. Increased resting energy expenditure and weight loss are related to a systemic inflammatory response in lung cancer patients. *J Clin Oncol* 13, 2600-2605 (1995).
133. Busquets, S, Sanchis, D, Alvarez, B, Ricquier, D, Lopez-Soriano, FJ & Argiles, JM. In the rat, tumor necrosis factor alpha administration results in an increase in both UCP2 and UCP3 mRNAs in skeletal muscle: a possible mechanism for cytokine-induced thermogenesis? *FEBS Lett* 440, 348-350 (1998).
134. Petruzzelli, M, Schweiger, M, Schreiber, R, Campos-Olivas, R, Tsoli, M, Allen, J, Swarbrick, M, Rose-John, S, Rincon, M, Robertson, G, Zechner, R & Wagner, EF. A switch from white to brown fat increases energy expenditure in cancer-associated cachexia. *Cell Metab* 20, 433-447 (2014).
135. Kir, S, White, JP, Kleiner, S, Kazak, L, Cohen, P, Baracos, VE & Spiegelman, BM. Tumour-derived PTH-related protein triggers adipose tissue browning and cancer cachexia. *Nature* 513, 100-104 (2014).
136. Shellock, FG, Riedinger, MS & Fishbein, MC. Brown adipose tissue in cancer patients: possible cause of cancer-induced cachexia. *J Cancer Res Clin Oncol* 111, 82-85 (1986).
137. Cao, DX, Wu, GH, Zhang, B, Quan, YJ, Wei, J, Jin, H, Jiang, Y & Yang, ZA. Resting energy expenditure and body composition in patients with newly detected cancer. *Clin Nutr* 29, 72-77 (2010).
138. Fredrix, EW, Soeters, PB, Wouters, EF, Deerenberg, IM, von Meyenfeldt, MF & Saris, WH. Effect of different tumor types on resting energy expenditure. *Cancer Res* 51, 6138-6141 (1991).

139. Trutschnigg, B, Kilgour, RD, Morais, JA, Lucar, E, Hornby, L, Molla, H & Vigano, A. Metabolic, nutritional and inflammatory characteristics in elderly women with advanced cancer. *J Geriatr Oncol* 4, 183-189 (2013).
140. Todorov, P, Cariuk, P, McDevitt, T, Coles, B, Fearon, K & Tisdale, M. Characterization of a cancer cachectic factor. *Nature* 379, 739-742 (1996).
141. Cariuk, P, Lorite, MJ, Todorov, PT, Field, WN, Wigmore, SJ & Tisdale, MJ. Induction of cachexia in mice by a product isolated from the urine of cachectic cancer patients. *Br J Cancer* 76, 606-613 (1997).
142. Wigmore, SJ, Todorov, PT, Barber, MD, Ross, JA, Tisdale, MJ & Fearon, KC. Characteristics of patients with pancreatic cancer expressing a novel cancer cachectic factor. *Br J Surg* 87, 53-58 (2000).
143. Cabal-Manzano, R, Bhargava, P, Torres-Duarte, A, Marshall, J, Bhargava, P & Wainer, IW. Proteolysis-inducing factor is expressed in tumours of patients with gastrointestinal cancers and correlates with weight loss. *Br J Cancer* 84, 1599-1601 (2001).
144. Watchorn, TM, Dowidar, N, Dejong, CH, Waddell, ID, Garden, OJ & Ross, JA. The cachectic mediator proteolysis inducing factor activates NF-kappaB and STAT3 in human Kupffer cells and monocytes. *Int J Oncol* 27, 1105-1111 (2005).
145. Wieland, BM, Stewart, GD, Skipworth, RJ, Sangster, K, Fearon, KC, Ross, JA, Reiman, TJ, Easaw, J, Mourtzakis, M, Kumar, V, Pak, BJ, Calder, K, Filippatos, G, Kremastinos, DT, Palcic, M & Baracos, VE. Is there a human homologue to the murine proteolysis-inducing factor? *Clin Cancer Res* 13, 4984-4992 (2007).
146. Felix, K, Fakelman, F, Hartmann, D, Giese, NA, Gaida, MM, Schnolzer, M, Flad, T, Buchler, MW & Werner, J. Identification of serum proteins involved in pancreatic cancer cachexia. *Life Sci* 88, 218-225 (2011).
147. Todorov, PT, McDevitt, TM, Meyer, DJ, Ueyama, H, Ohkubo, I & Tisdale, MJ. Purification and characterization of a tumor lipid-mobilizing factor. *Cancer Res* 58, 2353-2358 (1998).
148. Hirai, K, Hussey, HJ, Barber, MD, Price, SA & Tisdale, MJ. Biological evaluation of a lipid-mobilizing factor isolated from the urine of cancer patients. *Cancer Res* 58, 2359-2365 (1998).
149. Bing, C, Russell, ST, Beckett, EE, Collins, P, Taylor, S, Barraclough, R, Tisdale, MJ & Williams, G. Expression of uncoupling proteins-1, -2 and -3 mRNA is induced by an adenocarcinoma-derived lipid-mobilizing factor. *Br J Cancer* 86, 612-618 (2002).
150. Imoto, A, Mitsunaga, S, Inagaki, M, Aoyagi, K, Sasaki, H, Ikeda, M, Nakachi, K, Higuchi, K & Ochiai, A. Neural invasion induces cachexia via astrocytic activation of neural route in pancreatic cancer. *Int J Cancer* 131, 2795-2807 (2012).
151. White, JP, Puppa, MJ, Gao, S, Sato, S, Welle, SL & Carson, JA. Muscle mTORC1 suppression by IL-6 during cancer cachexia: a role for AMPK. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 304, E1042-1052 (2013).
152. Arends, J, Bertz, H, Bischoff, SC, Fietkau, R, Herrmann, HJ, Holm, E, Horneber, M, Hütterer, E, Körber, J, Schmid, L & Committee, DS. Klinische Ernährung in der Onkologie *Aktuelle Ernährungsmedizin* 40, e1-e74 (2015).
153. Castillo-Martinez, L, Castro-Eguiluz, D, Copca-Mendoza, ET, Perez-Camargo, DA, Reyes-Torres, CA, Avila, EA, Lopez-Cordova, G, Fuentes-Hernandez, MR, Cetina-Perez, L & Milke-Garcia, MDP. Nutritional Assessment Tools for the Identification of Malnutrition and Nutritional Risk Associated with Cancer Treatment. *Rev Invest Clin* 70, 121-125 (2018).
154. Deans, DA, Tan, BH, Wigmore, SJ, Ross, JA, de Beaux, AC, Paterson-Brown, S & Fearon, KC. The influence of systemic inflammation, dietary intake and stage of disease on rate of weight loss in patients with gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer* 100, 63-69 (2009).

155. Ferrone, CR, Finkelstein, DM, Thayer, SP, Muzikansky, A, Fernandez-delCastillo, C & Warshaw, AL. Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 24, 2897-2902 (2006).
156. Fogelman, DR, Morris, J, Xiao, L, Hassan, M, Vadhan, S, Overman, M, Javle, S, Shroff, R, Varadhachary, G, Wolff, R, Vence, L, Maitra, A, Cleeland, C & Wang, XS. A predictive model of inflammatory markers and patient-reported symptoms for cachexia in newly diagnosed pancreatic cancer patients. *Support Care Cancer* 25, 1809-1817 (2017).
157. Penafuerte, CA, Gagnon, B, Sirois, J, Murphy, J, MacDonald, N & Tremblay, ML. Identification of neutrophil-derived proteases and angiotensin II as biomarkers of cancer cachexia. *Br J Cancer* 114, 680-687 (2016).
158. Watanabe, T, Shibata, M, Nishiyama, H, Soeda, S, Furukawa, S, Gonda, K, Takenoshita, S & Fujimori, K. Serum levels of rapid turnover proteins are decreased and related to systemic inflammation in patients with ovarian cancer. *Oncol Lett* 7, 373-377 (2014).
159. Blackburn, GL, Bistrian, BR, Maini, BS, Schlamm, HT & Smith, MF. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1, 11-22 (1977).
160. McMillan, DC, Elahi, MM, Sattar, N, Angerson, WJ, Johnstone, J & McArdle, CS. Measurement of the systemic inflammatory response predicts cancer-specific and non-cancer survival in patients with cancer. *Nutr Cancer* 41, 64-69 (2001).
161. Solheim, TS, Blum, D, Fayers, PM, Hjerstad, MJ, Stene, GB, Strasser, F & Kaasa, S. Weight loss, appetite loss and food intake in cancer patients with cancer cachexia: three peas in a pod? - analysis from a multicenter cross sectional study. *Acta Oncol* 53, 539-546 (2014).
162. Scott, HR, McMillan, DC, Crilly, A, McArdle, CS & Milroy, R. The relationship between weight loss and interleukin 6 in non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 73, 1560-1562 (1996).
163. Scheede-Bergdahl, C, Watt, HL, Trutschnigg, B, Kilgour, RD, Haggarty, A, Lucar, E & Vigano, A. Is IL-6 the best pro-inflammatory biomarker of clinical outcomes of cancer cachexia? *Clin Nutr* 31, 85-88 (2012).
164. Gao, Y, Wang, WJ, Zhi, Q, Shen, M, Jiang, M, Bian, X, Gong, FR, Zhou, C, Lian, L, Wu, MY, Feng, J, Tao, M & Li, W. Neutrophil/lymphocyte ratio is a more sensitive systemic inflammatory response biomarker than platelet/lymphocyte ratio in the prognosis evaluation of unresectable pancreatic cancer. *Oncotarget* 8, 88835-88844 (2017).
165. Sadeghi, M, Keshavarz-Fathi, M, Baracos, V, Arends, J, Mahmoudi, M & Rezaei, N. Cancer cachexia: Diagnosis, assessment, and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 127, 91-104 (2018).
166. Ando, K, Takahashi, F, Motojima, S, Nakashima, K, Kaneko, N, Hoshi, K & Takahashi, K. Possible role for tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor antibody, in treating cancer cachexia. *J Clin Oncol* 31, e69-72 (2013).
167. Bayliss, TJ, Smith, JT, Schuster, M, Dragnev, KH & Rigas, JR. A humanized anti-IL-6 antibody (ALD518) in non-small cell lung cancer. *Expert Opin Biol Ther* 11, 1663-1668 (2011).
168. Goumas, FA, Holmer, R, Egberts, JH, Gontarewicz, A, Heneweer, C, Geisen, U, Hauser, C, Mende, MM, Legler, K, Rocken, C, Becker, T, Waetzig, GH, Rose-John, S & Kalthoff, H. Inhibition of IL-6 signaling significantly reduces primary tumor growth and recurrences in orthotopic xenograft models of pancreatic cancer. *Int J Cancer* 137, 1035-1046 (2015).
169. Gilibert, M, Calvo, E, Airoidi, A, Hamidi, T, Moutardier, V, Turrini, O & Iovanna, J. Pancreatic cancer-induced cachexia is Jak2-dependent in mice. *J Cell Physiol* 229, 1437-1443 (2014).
170. Angevin, E, Taberero, J, Elez, E, Cohen, SJ, Bahleda, R, van Laethem, JL, Ottensmeier, C, Lopez-Martin, JA, Clive, S, Joly, F, Ray-Coquard, I, Dirix, L, Machiels, JP, Steven, N, Reddy, M, Hall, B, Puchalski, TA, Bandekar, R, van de Velde, H, Tromp, B, Vermeulen, J & Kurzrock, R. A phase I/II, multiple-dose, dose-escalation study of siltuximab, an anti-interleukin-6 monoclonal antibody, in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 20, 2192-2204 (2014).

171. Chasen, M, Hirschman, SZ & Bhargava, R. Phase II study of the novel peptide-nucleic acid OHR118 in the management of cancer-related anorexia/cachexia. *J Am Med Dir Assoc* 12, 62-67 (2011).
172. Strassmann, G & Kambayashi, T. Inhibition of experimental cancer cachexia by anti-cytokine and anti-cytokine-receptor therapy. *Cytokines Mol Ther* 1, 107-113 (1995).
173. Gordon, JN & Goggin, PM. Thalidomide and its derivatives: emerging from the wilderness. *Postgrad Med J* 79, 127-132 (2003).
174. Gordon, JN, Trebble, TM, Ellis, RD, Duncan, HD, Johns, T & Goggin, PM. Thalidomide in the treatment of cancer cachexia: a randomised placebo controlled trial. *Gut* 54, 540-545 (2005).
175. Bruera, E, Neumann, CM, Pituskin, E, Calder, K, Ball, G & Hanson, J. Thalidomide in patients with cachexia due to terminal cancer: preliminary report. *Ann Oncol* 10, 857-859 (1999).
176. Zhou, X, Wang, JL, Lu, J, Song, Y, Kwak, KS, Jiao, Q, Rosenfeld, R, Chen, Q, Boone, T, Simonet, WS, Lacey, DL, Goldberg, AL & Han, HQ. Reversal of cancer cachexia and muscle wasting by ActRIIB antagonism leads to prolonged survival. *Cell* 142, 531-543 (2010).
177. Beharry, AW, Sandesara, PB, Roberts, BM, Ferreira, LF, Senf, SM & Judge, AR. HDAC1 activates FoxO and is both sufficient and required for skeletal muscle atrophy. *J Cell Sci* 127, 1441-1453 (2014).
178. Tseng, YC, Kulp, SK, Lai, IL, Hsu, EC, He, WA, Frankhouser, DE, Yan, PS, Mo, X, Bloomston, M, Lesinski, GB, Marcucci, G, Guttridge, DC, Bekaii-Saab, T & Chen, CS. Preclinical Investigation of the Novel Histone Deacetylase Inhibitor AR-42 in the Treatment of Cancer-Induced Cachexia. *J Natl Cancer Inst* 107, djv274 (2015).
179. Westman, G, Bergman, B, Albertsson, M, Kadar, L, Gustavsson, G, Thaning, L, Andersson, M, Straumits, A, Jeppson, B, Linden, CJ, Ewers, SB, Andersson, H, Mercke, C, Hafstrom, L, Birck, O & Orgum, P. Megestrol acetate in advanced, progressive, hormone-insensitive cancer. Effects on the quality of life: a placebo-controlled, randomised, multicentre trial. *Eur J Cancer* 35, 586-595 (1999).
180. Ruiz Garcia, V, Lopez-Briz, E, Carbonell Sanchis, R, Gonzalez Perales, JL & Bort-Marti, S. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 3, Cd004310 (2013).
181. Lesniak, W, Bala, M, Jaeschke, R & Krzakowski, M. Effects of megestrol acetate in patients with cancer anorexia-cachexia syndrome--a systematic review and meta-analysis. *Pol Arch Med Wewn* 118, 636-644 (2008).
182. Lundholm, K, Korner, U, Gunnebo, L, Sixt-Ammilon, P, Fouladiun, M, Daneryd, P & Bosaeus, I. Insulin treatment in cancer cachexia: effects on survival, metabolism, and physical functioning. *Clin Cancer Res* 13, 2699-2706 (2007).
183. Karapanagiotou, EM, Polyzos, A, Dilana, KD, Gratsias, I, Boura, P, Gkiozos, I & Syrigos, KN. Increased serum levels of ghrelin at diagnosis mediate body weight loss in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *Lung Cancer* 66, 393-398 (2009).
184. Takahashi, M, Terashima, M, Takagane, A, Oyama, K, Fujiwara, H & Wakabayashi, G. Ghrelin and leptin levels in cachectic patients with cancer of the digestive organs. *Int J Clin Oncol* 14, 315-320 (2009).
185. Neary, NM, Small, CJ, Wren, AM, Lee, JL, Druce, MR, Palmieri, C, Frost, GS, Ghatei, MA, Coombes, RC & Bloom, SR. Ghrelin increases energy intake in cancer patients with impaired appetite: acute, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 2832-2836 (2004).
186. Temel, JS, Abernethy, AP, Curren, DC, Friend, J, Duus, EM, Yan, Y & Fearon, KC. Anamorelin in patients with non-small-cell lung cancer and cachexia (ROMANA 1 and ROMANA 2): results from two randomised, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 17, 519-531 (2016).
187. Jatoi, A, Windschitl, HE, Loprinzi, CL, Sloan, JA, Dakhil, SR, Mailliard, JA, Pundaleeka, S, Kardinal, CG, Fitch, TR, Krook, JE, Novotny, PJ & Christensen, B. Dronabinol versus megestrol

- acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol* 20, 567-573 (2002).
188. Strasser, F, Luftner, D, Possinger, K, Ernst, G, Ruhstaller, T, Meissner, W, Ko, YD, Schnelle, M, Reif, M & Cerny, T. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol* 24, 3394-3400 (2006).
  189. DeBoer, MD & Marks, DL. Therapy insight: Use of melanocortin antagonists in the treatment of cachexia in chronic disease. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2, 459-466 (2006).
  190. Wigmore, SJ, Fearon, KC, Maingay, JP & Ross, JA. Down-regulation of the acute-phase response in patients with pancreatic cancer cachexia receiving oral eicosapentaenoic acid is mediated via suppression of interleukin-6. *Clin Sci (Lond)* 92, 215-221 (1997).
  191. Tisdale, MJ. Inhibition of lipolysis and muscle protein degradation by EPA in cancer cachexia. *Nutrition* 12, S31-33 (1996).
  192. Colomer, R, Moreno-Nogueira, JM, Garcia-Luna, PP, Garcia-Peris, P, Garcia-de-Lorenzo, A, Zarazaga, A, Quecedo, L, del Llano, J, Usan, L & Casimiro, C. N-3 fatty acids, cancer and cachexia: a systematic review of the literature. *Br J Nutr* 97, 823-831 (2007).
  193. Loprinzi, CL, Kugler, JW, Sloan, JA, Mailliard, JA, Krook, JE, Wilwerding, MB, Rowland, KM, Jr., Camoriano, JK, Novotny, PJ & Christensen, BJ. Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. *J Clin Oncol* 17, 3299-3306 (1999).
  194. Miller, S, McNutt, L, McCann, MA & McCorry, N. Use of corticosteroids for anorexia in palliative medicine: a systematic review. *J Palliat Med* 17, 482-485 (2014).
  195. Wigmore, SJ, Falconer, JS, Plester, CE, Ross, JA, Maingay, JP, Carter, DC & Fearon, KC. Ibuprofen reduces energy expenditure and acute-phase protein production compared with placebo in pancreatic cancer patients. *Br J Cancer* 72, 185-188 (1995).
  196. Gelin, J, Andersson, C & Lundholm, K. Effects of indomethacin, cytokines, and cyclosporin A on tumor growth and the subsequent development of cancer cachexia. *Cancer Res* 51, 880-885 (1991).
  197. Reid, J, Hughes, CM, Murray, LJ, Parsons, C & Cantwell, MM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of cancer cachexia: a systematic review. *Palliat Med* 27, 295-303 (2013).
  198. Solheim, TS, Fearon, KC, Blum, D & Kaasa, S. Non-steroidal anti-inflammatory treatment in cancer cachexia: a systematic literature review. *Acta Oncol* 52, 6-17 (2013).
  199. Busquets, S, Figueras, MT, Fuster, G, Almendro, V, Moore-Carrasco, R, Ametller, E, Argiles, JM & Lopez-Soriano, FJ. Anticachectic effects of formoterol: a drug for potential treatment of muscle wasting. *Cancer Res* 64, 6725-6731 (2004).
  200. Oehmichen, F, Ballmer, PE, Druml, C, Juneck, R, Colb, C, Körner, U, Paul, NW, Rothärmel, S, Schneider, G, Weimann, A & Committee, DS. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) Ethische und rechtliche Gesichtspunkte der künstlichen Ernährung. *Aktuelle Ernährungsmedizin* 38, 112-117 (2013).
  201. Nitenberg, G & Raynard, B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. *Crit Rev Oncol Hematol* 34, 137-168 (2000).
  202. Arends, J, Bodoky, G, Bozzetti, F, Fearon, K, Muscaritoli, M, Selga, G, van Bokhorst-de van der Schueren, MA, von Meyenfeldt, M, Zurcher, G, Fietkau, R, Aulbert, E, Frick, B, Holm, M, Kneba, M, Mestrom, HJ & Zander, A. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr* 25, 245-259 (2006).
  203. Fearon, KC, Von Meyenfeldt, MF, Moses, AG, Van Geenen, R, Roy, A, Gouma, DJ, Giacosa, A, Van Gossum, A, Bauer, J, Barber, MD, Aaronson, NK, Voss, AC & Tisdale, MJ. Effect of a protein



- and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut* 52, 1479-1486 (2003).
204. Bauer, JD & Capra, S. Nutrition intervention improves outcomes in patients with cancer cachexia receiving chemotherapy--a pilot study. *Support Care Cancer* 13, 270-274 (2005).
  205. Baldwin, C, Spiro, A, Ahern, R & Emery, PW. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 104, 371-385 (2012).
  206. Rogers, SN, Thomson, R, O'Toole, P & Lowe, D. Patients experience with long-term percutaneous endoscopic gastrostomy feeding following primary surgery for oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 43, 499-507 (2007).
  207. Bozzetti, F, Arends, J, Lundholm, K, Micklewright, A, Zurcher, G & Muscaritoli, M. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr* 28, 445-454 (2009).
  208. Bozzetti, F, Santarpia, L, Pironi, L, Thul, P, Klek, S, Gavazzi, C, Tinivella, M, Joly, F, Jonkers, C, Baxter, J, Gramlich, L, Chicharro, L, Staun, M, Van Gossum, A, Lo Vullo, S & Mariani, L. The prognosis of incurable cachectic cancer patients on home parenteral nutrition: a multi-centre observational study with prospective follow-up of 414 patients. *Ann Oncol* 25, 487-493 (2014).
  209. Brard, L, Weitzen, S, Strubel-Lagan, SL, Swamy, N, Gordinier, ME, Moore, RG & Granai, CO. The effect of total parenteral nutrition on the survival of terminally ill ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol* 103, 176-180 (2006).
  210. Richter, E, Denecke, A, Klapdor, S & Klapdor, R. Parenteral nutrition support for patients with pancreatic cancer--improvement of the nutritional status and the therapeutic outcome. *Anticancer Res* 32, 2111-2118 (2012).
  211. Vashi, PG, Dahlk, S, Popiel, B, Lammersfeld, CA, Ireton-Jones, C & Gupta, D. A longitudinal study investigating quality of life and nutritional outcomes in advanced cancer patients receiving home parenteral nutrition. *BMC Cancer* 14, 593 (2014).
  212. al-Majid, S & McCarthy, DO. Cancer-induced fatigue and skeletal muscle wasting: the role of exercise. *Biol Res Nurs* 2, 186-197 (2001).
  213. Radbruch, L, Elsner, F, Trottenberg, P, Strasser, F & Fearon, K. Clinical practice guidelines on cancer cachexia in advanced cancer patients. *Aachen, Department of Palliative Medicinen/European Palliative Care Research Collaborative* (2010).
  214. Ardies, CM. Exercise, cachexia, and cancer therapy: a molecular rationale. *Nutr Cancer* 42, 143-157 (2002).
  215. Oldervoll, LM, Loge, JH, Lydersen, S, Paltiel, H, Asp, MB, Nygaard, UV, Oredalen, E, Frantzen, TL, Lesteberg, I, Amundsen, L, Hjermstad, MJ, Haugen, DF, Paulsen, O & Kaasa, S. Physical exercise for cancer patients with advanced disease: a randomized controlled trial. *Oncologist* 16, 1649-1657 (2011).
  216. Mondello, P, Lacquaniti, A, Mondello, S, Bolignano, D, Pitini, V, Aloisi, C & Buemi, M. Emerging markers of cachexia predict survival in cancer patients. *BMC Cancer* 14, 828 (2014).
  217. Thomas, L. *Labor und Diagnose - Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*, (2012).
  218. Herold, GuM. *Innere Medizin* (2017).
  219. Yang, JJ, Hu, ZG, Shi, WX, Deng, T, He, SQ & Yuan, SG. Prognostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio in pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 21, 2807-2815 (2015).
  220. Templeton, AJ, McNamara, MG, Šeruga, B, Vera-Badillo, FE, Aneja, P, Ocaña, A, Leibowitz-Amit, R, Sonpavde, G, Knox, JJ, Tran, B, Tannock, IF & Amir, E. Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 106, dju124-dju124 (2014).

221. Lopez-Soriano, J, Argiles, JM & Lopez-Soriano, FJ. Sequential changes in lipoprotein lipase activity and lipaemia induced by the Yoshida AH-130 ascites hepatoma in rats. *Cancer Lett* 116, 159-165 (1997).
222. Hartl, WH, Parhofer, KG, Kuppinger, D, Rittler, P & Committee, DS. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES und der AKE Besonderheiten der Überwachung bei künstlicher Ernährung *Aktuelle Ernährungsmedizin* 38, e90-e100 (2013).
223. Utech, AE, Tadros, EM, Hayes, TG & Garcia, JM. Predicting survival in cancer patients: the role of cachexia and hormonal, nutritional and inflammatory markers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 3, 245-251 (2012).
224. Lee, SY, Lee, YJ, Yang, JH, Kim, CM & Choi, WS. The Association between Phase Angle of Bioelectrical Impedance Analysis and Survival Time in Advanced Cancer Patients: Preliminary Study. *Korean J Fam Med* 35, 251-256 (2014).
225. Afaneh, C, Gerszberg, D, Slattery, E, Seres, DS, Chabot, JA & Kluger, MD. Pancreatic cancer surgery and nutrition management: a review of the current literature. *Hepatobiliary Surg Nutr* 4, 59-71 (2015).
226. Kyle, UG, Bosaeus, I, De Lorenzo, AD, Deurenberg, P, Elia, M, Gomez, JM, Heitmann, BL, Kent-Smith, L, Melchior, JC, Pirlich, M, Scharfetter, H, Schols, AM & Pichard, C. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 23, 1226-1243 (2004).
227. Barbosa-Silva, MC, Barros, AJ, Post, CL, Waitzberg, DL & Heymsfield, SB. Can bioelectrical impedance analysis identify malnutrition in preoperative nutrition assessment? *Nutrition* 19, 422-426 (2003).
228. Dörhöfer R, PM. Das B.I.A.-Kompendium 2. Ausgabe 10/2005. (2005).
229. Talluri, T, Lietdke, RJ, Evangelisti, A, Talluri, J & Maggia, G. Fat-free mass qualitative assessment with bioelectric impedance analysis (BIA). *Ann N Y Acad Sci* 873, 94-98 (1999).
230. 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* 86, 509-516 (2002).
231. Stobaus, N, Pirlich, M, Valentini, L, Schulzke, JD & Norman, K. Determinants of bioelectrical phase angle in disease. *Br J Nutr* 107, 1217-1220 (2012).
232. Norman, K, Stobaus, N, Zocher, D, Bosity-Westphal, A, Szramek, A, Scheufele, R, Smoliner, C & Pirlich, M. Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and mortality in patients with cancer. *Am J Clin Nutr* 92, 612-619 (2010).
233. Gupta, D, Lis, CG, Dahlk, SL, King, J, Vashi, PG, Grutsch, JF & Lammersfeld, CA. The relationship between bioelectrical impedance phase angle and subjective global assessment in advanced colorectal cancer. *Nutr J* 7, 19 (2008).
234. Bosity-Westphal, A, Danielzik, S, Dorhofer, RP, Later, W, Wiese, S & Muller, MJ. Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 30, 309-316 (2006).
235. Gupta, D, Lis, CG, Dahlk, SL, Vashi, PG, Grutsch, JF & Lammersfeld, CA. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in advanced pancreatic cancer. *Br J Nutr* 92, 957-962 (2004).
236. Gupta, D, Lammersfeld, CA, Burrows, JL, Dahlk, SL, Vashi, PG, Grutsch, JF, Hoffman, S & Lis, CG. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in advanced colorectal cancer. *Am J Clin Nutr* 80, 1634-1638 (2004).
237. Gupta, D, Lammersfeld, CA, Vashi, PG, King, J, Dahlk, SL, Grutsch, JF & Lis, CG. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in breast cancer. *BMC Cancer* 8, 249 (2008).

238. Gupta, D, Lammersfeld, CA, Vashi, PG, King, J, Dahlk, SL, Grutsch, JF & Lis, CG. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in stage IIIB and IV non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 9, 37 (2009).
239. Hui, D, Bansal, S, Morgado, M, Dev, R, Chisholm, G & Bruera, E. Phase angle for prognostication of survival in patients with advanced cancer: preliminary findings. *Cancer* 120, 2207-2214 (2014).
240. Toso, S, Piccoli, A, Gusella, M, Menon, D, Bononi, A, Crepaldi, G & Ferrazzi, E. Altered tissue electric properties in lung cancer patients as detected by bioelectric impedance vector analysis. *Nutrition* 16, 120-124 (2000).
241. Lippitz, BE & Harris, RA. Cytokine patterns in cancer patients: A review of the correlation between interleukin 6 and prognosis. *Oncoimmunology* 5, e1093722 (2016).
242. McMillan, DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 39, 534-540 (2013).
243. Mauricio, SF, da Silva, JB, Bering, T & Correia, MI. Relationship between nutritional status and the Glasgow Prognostic Score in patients with colorectal cancer. *Nutrition* 29, 625-629 (2013).
244. Vainer, N, Dehlendorff, C & Johansen, JS. Systematic literature review of IL-6 as a biomarker or treatment target in patients with gastric, bile duct, pancreatic and colorectal cancer. *Oncotarget* 9, 29820-29841 (2018).
245. Murphy, RA, Yeung, E, Mazurak, VC & Mourtzakis, M. Influence of eicosapentaenoic acid supplementation on lean body mass in cancer cachexia. *Br J Cancer* 105, 1469-1473 (2011).
246. Di Sebastiano, KM & Mourtzakis, M. A critical evaluation of body composition modalities used to assess adipose and skeletal muscle tissue in cancer. *Appl Physiol Nutr Metab* 37, 811-821 (2012).
247. Ellegard, LH, Ahlen, M, Korner, U, Lundholm, KG, Plank, LD & Bosaeus, IG. Bioelectric impedance spectroscopy underestimates fat-free mass compared to dual energy X-ray absorptiometry in incurable cancer patients. *Eur J Clin Nutr* 63, 794-801 (2009).
248. Lukaski, HC. Biological indexes considered in the derivation of the bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr* 64, 397s-404s (1996).
249. Bozzetti, F. Nutritional support of the oncology patient. *Crit Rev Oncol Hematol* 87, 172-200 (2013).
250. Aversa, Z, Costelli, P & Muscaritoli, M. Cancer-induced muscle wasting: latest findings in prevention and treatment. *Ther Adv Med Oncol* 9, 369-382 (2017).
251. McClave, SA, Taylor, BE, Martindale, RG, Warren, MM, Johnson, DR, Braunschweig, C, McCarthy, MS, Davanos, E, Rice, TW, Cresci, GA, Gervasio, JM, Sacks, GS, Roberts, PR & Compher, C. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 40, 159-211 (2016).
252. Mroczko, B, Groblewska, M, Gryko, M, Kedra, B & Szmitekowski, M. Diagnostic usefulness of serum interleukin 6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) in the differentiation between pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *J Clin Lab Anal* 24, 256-261 (2010).
253. Yoshitomi, M, Yutani, S, Matsueda, S, Ioji, T, Komatsu, N, Shichijo, S, Yamada, A, Itoh, K, Sasada, T & Kinoshita, H. Personalized peptide vaccination for advanced biliary tract cancer: IL-6, nutritional status and pre-existing antigen-specific immunity as possible biomarkers for patient prognosis. *Exp Ther Med* 3, 463-469 (2012).
254. Belluco, C, Nitti, D, Frantz, M, Toppan, P, Basso, D, Plebani, M, Lise, M & Jessup, JM. Interleukin-6 blood level is associated with circulating carcinoembryonic antigen and prognosis in patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 7, 133-138 (2000).
255. Liu, Y, Starr, MD, Bulusu, A, Pang, H, Wong, NS, Honeycutt, W, Amara, A, Hurwitz, HI & Nixon, AB. Correlation of angiogenic biomarker signatures with clinical outcomes in metastatic colorectal cancer patients receiving capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab. *Cancer Med* 2, 234-242 (2013).

256. Wu, GH, Liu, ZH, Wu, ZH & Wu, ZG. Perioperative artificial nutrition in malnourished gastrointestinal cancer patients. *World J Gastroenterol* 12, 2441-2444 (2006).
257. Hoda, D, Jatoi, A, Burnes, J, Loprinzi, C & Kelly, D. Should patients with advanced, incurable cancers ever be sent home with total parenteral nutrition? A single institution's 20-year experience. *Cancer* 103, 863-868 (2005).
258. Vashi, P, Popiel, B, Lammersfeld, C & Gupta, D. Outcomes of systematic nutritional assessment and medical nutrition therapy in pancreatic cancer. *Pancreas* 44, 750-755 (2015).
259. Dittmar, M. Reliability and variability of bioimpedance measures in normal adults: effects of age, gender, and body mass. *Am J Phys Anthropol* 122, 361-370 (2003).

## **Anteilserklärung**

Die Methodik und Kriterien der Datenerfassung sowie das primäre Auswertungskriterium wurden vorab von Arbeitsgruppenleiter Dr. Uwe Pelzer festgelegt. Die Rekrutierung der PatientInnen in die Studie erfolgte durch die zuständige Studienschwester nach Zuweisung und persönlichem Gespräch durch den behandelnden Onkologen. Die regelmäßigen Bioelektrische Impedanzanalysen wurden von der behandelnden Oecotrophologin, der zuständigen Studienschwester und mir selbst durchgeführt. Bei jeder Vorstellung in der Ambulanz erfolgte zudem eine Visite durch den behandelnden Onkologen. Die Blutentnahmen wurden sowohl von mir als auch vom Team der Poliklinik der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumormimmunologie am Campus Virchow Klinikum durchgeführt. Die Beratung bezüglich zusätzlicher enteraler und parenteraler Ernährungstherapie erfolgte durch die Oecotrophologin und den behandelnden Onkologen. Die Auswertung und Diskussion der Ergebnisse erfolgte nach Konsultation von Dr. Uwe Pelzer durch mich. Die statistische Analyse wurde in Rücksprache mit dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie des Universitätsklinikums der Charité von mir eigenständig durchgeführt.

## Eidesstattliche Versicherung

Ich, Anna-Lena Holsing, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Zum prognostischen Wert von IL6 bei Tumorkachexie am Beispiel des Pankreaskarzinoms“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts [URM]“ des ICMJE - [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autorin bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer un-wahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.





## **Danksagung**

Herzlicher Dank geht an:

Herrn PD Dr. med. Uwe Pelzer - für die Beratung und Unterstützung bei der Erstellung und Durchführung dieser Arbeit.

Manuela Roller, Janina Falkenthal und das gesamte Team der onkologischen Ambulanz des Universitätsklinikums der Charité am Campus Virchow Klinikum - für die Hilfe und Unterstützung bei der Datensammlung.

Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Institutes für Biometrie und Klinische Epidemiologie des Universitätsklinikums der Charité - für die Beratung zur statistischen Auswertung.

Dr. Hans-Hermann Holsing, Dr. Henrike Holsing, Julia Böing, Lelia Dannert und Carla Pieper - für geduldiges Korrekturlesen und kluge Anmerkungen.

Balte Pietzko - für Liebe & Unterstützung in allen Lebenslagen.

Mama und Papa - für alles.

# Anhang

## 1. Zur Kaplan Meier Kurve gehörige Tabellen

### 1.1 Geschätztes Gesamtüberleben der verschiedenen Tumorentitäten

#### Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Faktor (Entität)	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
A – APC-PatientInnen	55	29	26	47,3%
B – CCC-PatientInnen	23	9	14	60,9%
C – CRC-PatientInnen	7	4	3	42,9%
Gesamt	85	42	43	50,6%

#### Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit (Tage, Zahlen gerundet)

Faktor (Entität)	Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
A - APC-PatientInnen	366	28	312	420	357	41	278	436
B – CCC-PatientInnen	391	43	308	475	312			
C – CRC-PatientInnen	555	113	334	777	654	299	67	1241
Gesamt	409	31	347	470	367	47	274	460

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

## 1.2 Geschätztes Gesamtüberleben der verschiedenen IL6-Gruppen

### Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Faktor (IL6)	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
A – PatientInnen mit IL6 >7ng/l	44	29	15	34,1%
B – PatientInnen mit IL6 ≤7ng/l	41	13	28	68,3%
Gesamt	85	42	43	50,6%

### Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit (Tage, Zahlen gerundet)

Faktor (IL6)	Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
A - IL6 >7ng/l	323	33	259	388	264	45	175	353
B – IL6 ≤7ng/l	483	38	409	558	563	161	247	879
Gesamt	409	31	347	470	367	47	274	460

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

## 1.3. Geschätztes Gesamtüberleben der verschiedenen Tumorentitäten, unterteilt nach IL6-Wert

### 1.3.1 Pankreaskarzinom (APC)

#### Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Faktor (IL6)	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
A – PatientInnen mit IL6 >7ng/l	29	21	8	27,6%
B – PatientInnen mit IL6 ≤7ng/l	26	8	18	69,2%
Gesamt	55	29	26	47,3%

### Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit (Tage, Zahlen gerundet)

Faktor (IL6)	Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
A - IL6 >7ng/l	293	28	237	348	264	56	154	374
B – IL6 ≤7ng/l	469	46	379	560	450	126	202	698
Gesamt	366	28	312	420	357	41	278	436

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

### 1.3.2 Gallengangskarzinom (CCC)

#### Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Faktor (IL6)	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
A – PatientInnen mit IL6 >7ng/l	10	5	5	50%
B – PatientInnen mit IL6 ≤7ng/l	13	4	9	69,2%
Gesamt	23	9	14	60,9%

### Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit (Tage, Zahlen gerundet)

Faktor (IL6)	Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
A - IL6 >7ng/l	281	29	225	337	312	53	209	415
B – IL6 ≤7ng/l	424	57	312	535				
Gesamt	391	43	308	475	312			

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

### 1.3.3 Kolorektales Karzinom (CRC)

#### Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Faktor (IL6)	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
A – PatientInnen mit IL6 >7ng/l	5	3	2	40%
B – PatientInnen mit IL6 ≤7ng/l	2	1	1	50%
Gesamt	7	4	3	42,9%

#### Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit (Tage, Zahlen gerundet)

Faktor (IL6)	Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
	Schätzer	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
A - IL6 >7ng/l	506	167	178	833	262	191	0	637
B – IL6 ≤7ng/l	654	0	654	654	654			
Gesamt	555	113	334	776	654	299	67	1241

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

## 1.4 Geschätzte Zeit bis zur Einleitung der parenteralen Ernährungstherapie der verschiedenen Tumorentitäten

### Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Faktor (Entität)	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
A – APC-PatientInnen	27	27	0	0%
B – CCC-PatientInnen	3	3	0	0%
C – CRC-PatientInnen	3	3	0	0%
Gesamt	33	33	0	0%

### Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit (Tage, Zahlen gerundet)

Faktor (Entität)	Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
A – APC-PatientInnen	115	29	57	172	61	13	36	86
B – CCC-PatientInnen	134	32	70	197	156	70	18	294
C – CRC-PatientInnen	402	205	0	803	533	435	0	1386
Gesamt	142	32	80	205	71	11	48	94

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

## 1.5 Geschätzte Zeit bis zur Einleitung der parenteralen Ernährungstherapie der verschiedenen IL6-Gruppen

Für die gesamte Zeit:

### Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Faktor (IL6)	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
A – PatientInnen mit IL6 >7ng/l	26	26	0	0%
B – PatientInnen mit IL6 ≤7ng/l	7	7	0	0%
Gesamt	33	33	0	0%

### Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit (Tage, Zahlen gerundet)

Faktor (IL6)	Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
A - IL6 >7ng/l	100	29	43	157	56	18	20	92
B - IL6 ≤7ng/l	300	85	134	466	308	229	0	757
Gesamt	142	32	80	205	71	11	48	94

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Für den Zeitraum bis Tag 630:

### Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Faktor (IL6)	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
A – PatientInnen mit IL6 >7ng/l	25	25	0	0%
B – PatientInnen mit IL6 ≤7ng/l	6	6	0	0%
Gesamt	31	31	0	0%

### Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit (Tage, Zahlen gerundet)

Faktor (IL6)	Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
	Schätzer	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
A - IL6 >7ng/l	77	19	40	115	56	13	30	82
B – IL6 ≤7ng/l	245	76	96	394	133	141	0	410
Gesamt	110	24	63	156	70	11	48	92

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

### Für den Zeitraum ab Tag 630:

#### Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Faktor (IL6)	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
A – PatientInnen mit IL6 >7ng/l	1	1	0	0%
B – PatientInnen mit IL6 ≤7ng/l	1	1	0	0%
Gesamt	2	2	0	0%

### Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit (Tage)

Faktor (IL6)	Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
	Schätzer	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
A - IL6 >7ng/l	672	0	672	672	672			
B – IL6 ≤7ng/l	630	0	630	630	630			
Gesamt	651	21	610	692	630			

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.



## 1.6 Geschätzte Zeit bis zum Beginn der parenteralen Ernährungstherapie der verschiedenen Tumorentitäten, unterteilt nach IL6-Wert

### 1.6.1 Pankreaskarzinom (APC)

#### Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Faktor (IL6)	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
A – PatientInnen mit IL6 >7ng/l	21	21	0	0%
B – PatientInnen mit IL6 ≤7ng/l	6	6	0	0%
Gesamt	27	27	0	0%

#### Mittelwerte und Mediane für die Zeit bis zur PN (Tage, Zahlen gerundet)

Faktor (IL6)	Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
A - IL6 >7ng/l	73	22	30	115	42	16	11	73
B – IL6 ≤7ng/l	261	89	86	436	133	141	0	410
Gesamt	115	29	57	172	61	13	36	86

a. Die Schätzung ist auf die längste Zeit bis zur PN begrenzt, wenn sie zensiert ist.

### 1.6.2 Gallengangskarzinom (CCC)

#### Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Faktor (IL6)	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
A – PatientInnen mit IL6 >7ng/l	3	3	0	0%
B – PatientInnen mit IL6 ≤7ng/l	0	0	0	0%
Gesamt	3	3	0	0%

B – PatientInnen mit IL6 ≤7ng/l: In dieser Gruppe wurde keine PN durchgeführt, daher n=0

**Mittelwerte und Mediane für die Zeit bis zur PN (Tage, Zahlen gerundet)**

Faktor (IL6)	Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
A - IL6 >7ng/l	134	32	70	197	156	70	18	294
Gesamt	134	32	70	197	156	70	18	294

a. Die Schätzung ist auf die längste Zeit bis zur PN begrenzt, wenn sie zensiert ist.

B – PatientInnen mit IL6 ≤7ng/l: In dieser Gruppe wurde keine PN durchgeführt

1.6.3 Kolorektales Karzinom (CRC)

**Zusammenfassung der Fallverarbeitung**

Faktor (IL6)	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
A – PatientInnen mit IL6 >7ng/l	2	2	0	0%
B – PatientInnen mit IL6 ≤7ng/l	1	1	0	0%
Gesamt	3	3	0	0%

**Mittelwerte und Mediane für die Zeit bis zur PN (Tage, Zahlen gerundet)**

Faktor (IL6)	Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
A - IL6 >7ng/l	336	336	0	995	0			
B – IL6 ≤7ng/l	533	0	533	533	533			
Gesamt	402	205	0,25	803	533	435	0	1386

a. Die Schätzung ist auf die längste Zeit bis zur PN begrenzt, wenn sie zensiert ist.

## 1.7 Geschätztes Gesamtüberleben mit und ohne parenterale Ernährung in der Gesamtpopulation

### Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Faktor (PN)	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
A – PatientInnen ohne PN	60	26	34	56,7%
B – PatientInnen mit PN	25	16	9	36%
Gesamt	85	42	43	50,6%

### Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit (Tage)

Faktor (PN)	Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
A – ohne PN	433	46	343	523	326	27	272	380
B – mit PN	404	37	331	478	415	51	316	514
Gesamt	409	31	347	470	367	47	274	460

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

## 1.8 Geschätztes Gesamtüberleben mit und ohne parenterale Ernährung in den verschiedenen Tumorentitäten

### 1.8.1 Pankreaskarzinom (APC)

#### Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Faktor (PN)	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
A – PatientInnen ohne PN	34	15	19	55,9%
B – PatientInnen mit PN	21	14	7	33,3%
Gesamt	55	29	26	47,3%

### Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit (Tage, Zahlen gerundet)

Faktor (PN)	Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
A – ohne PN	338	35	269	407	326	32,	263	390
B – mit PN	388	38	313	462	415	48	321	509
Gesamt	366	28	312	420	357	41	278	436

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

### 1.8.2 Gallengangskarzinom (CCC)

#### Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Faktor (PN)	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
A – PatientInnen ohne PN	21	9	12	57,1%
B – PatientInnen mit PN	2	0	2	100%
Gesamt	23	9	14	60,9%

B – PatientInnen mit parenteraler Ernährung: Da hier beide Fälle zensiert waren, war keine Medianbestimmung möglich

### Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit (Tage, Zahlen gerundet)

Faktor (PN)	Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
A – ohne PN	381	44	296	467	312			
Gesamt	381	44	296	467	312			

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

### 1.8.3 Kolorektales Karzinom (CRC)

#### Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Faktor (PN)	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
A – PatientInnen ohne PN	5	2	3	60%
B – PatientInnen mit PN	2	2	0	0%
Gesamt	7	4	3	42,9%

#### Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit (Tage, Zahlen gerundet)

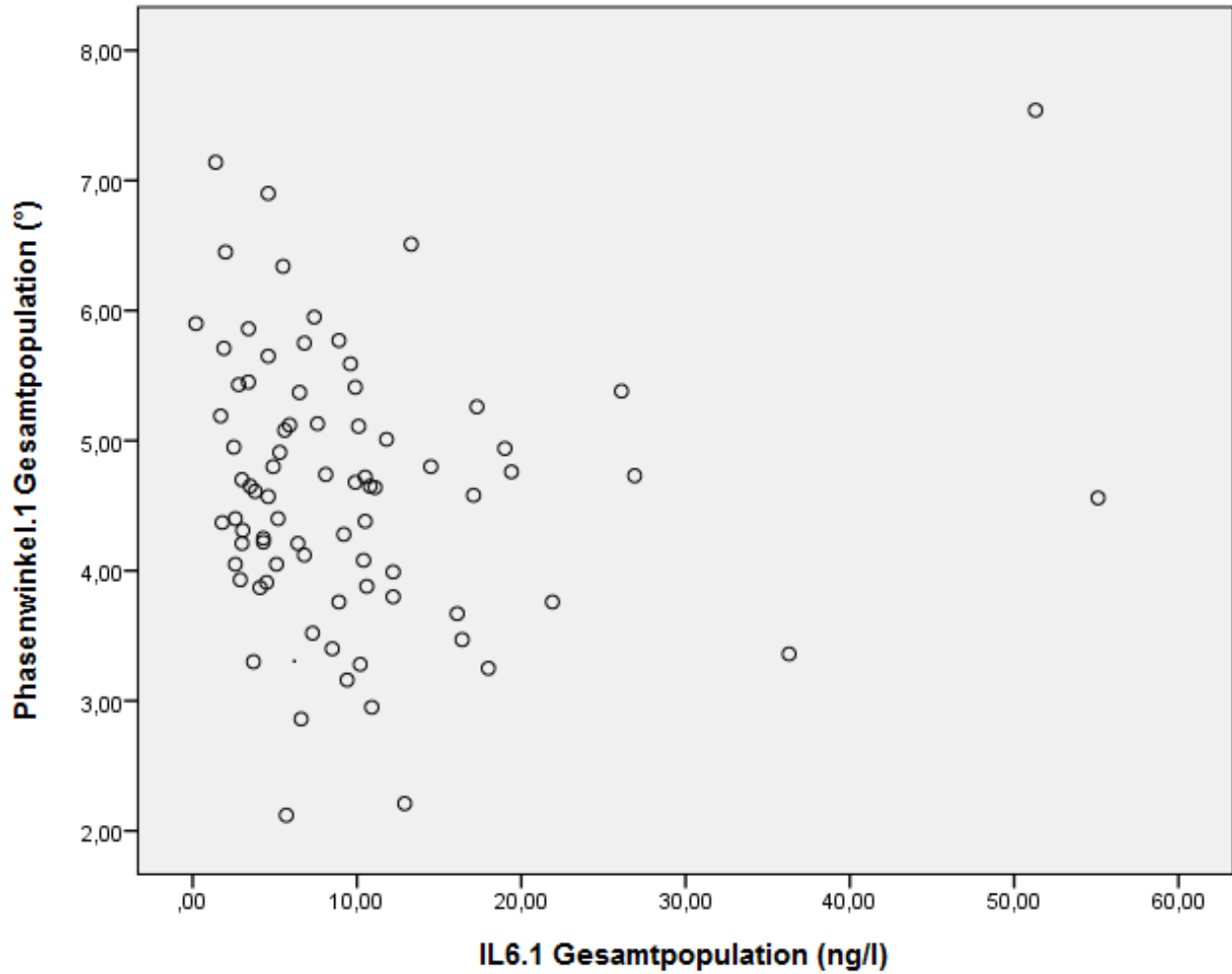
Faktor (PN)	Mittelwert <sup>a</sup>				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
A – ohne PN	635	176	290	979	778	0		
B – mit PN	458	196	74	842	262			
Gesamt	555	113	334	776	654	299	67	1241

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

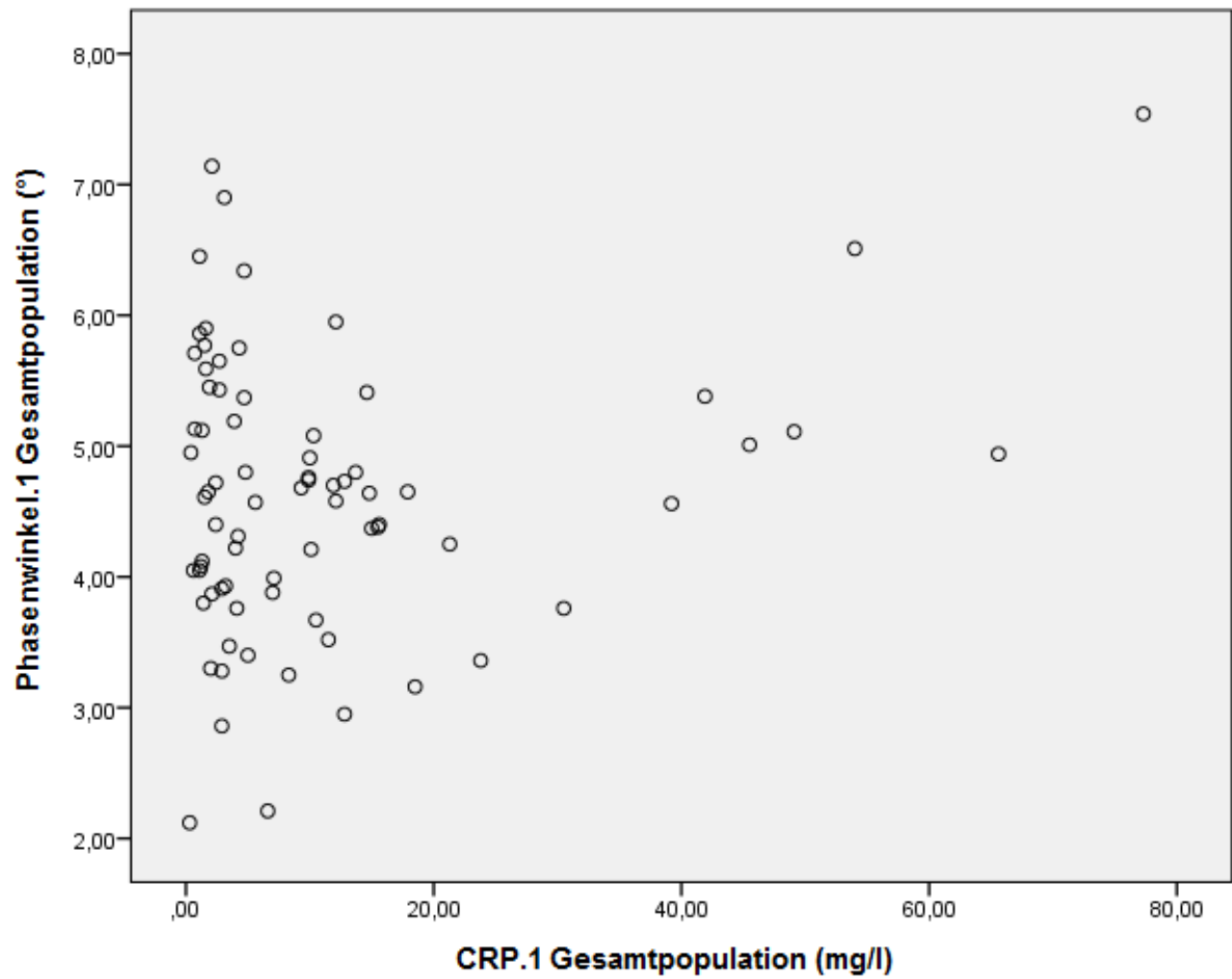
## 2. Streudiagramme IL6/Phasenwinkel und CRP/Phasenwinkel

### 2.1 In der Gesamtpopulation

#### 2.1.1 Zum Zeitpunkt 1 (zu Beginn der Beobachtung)

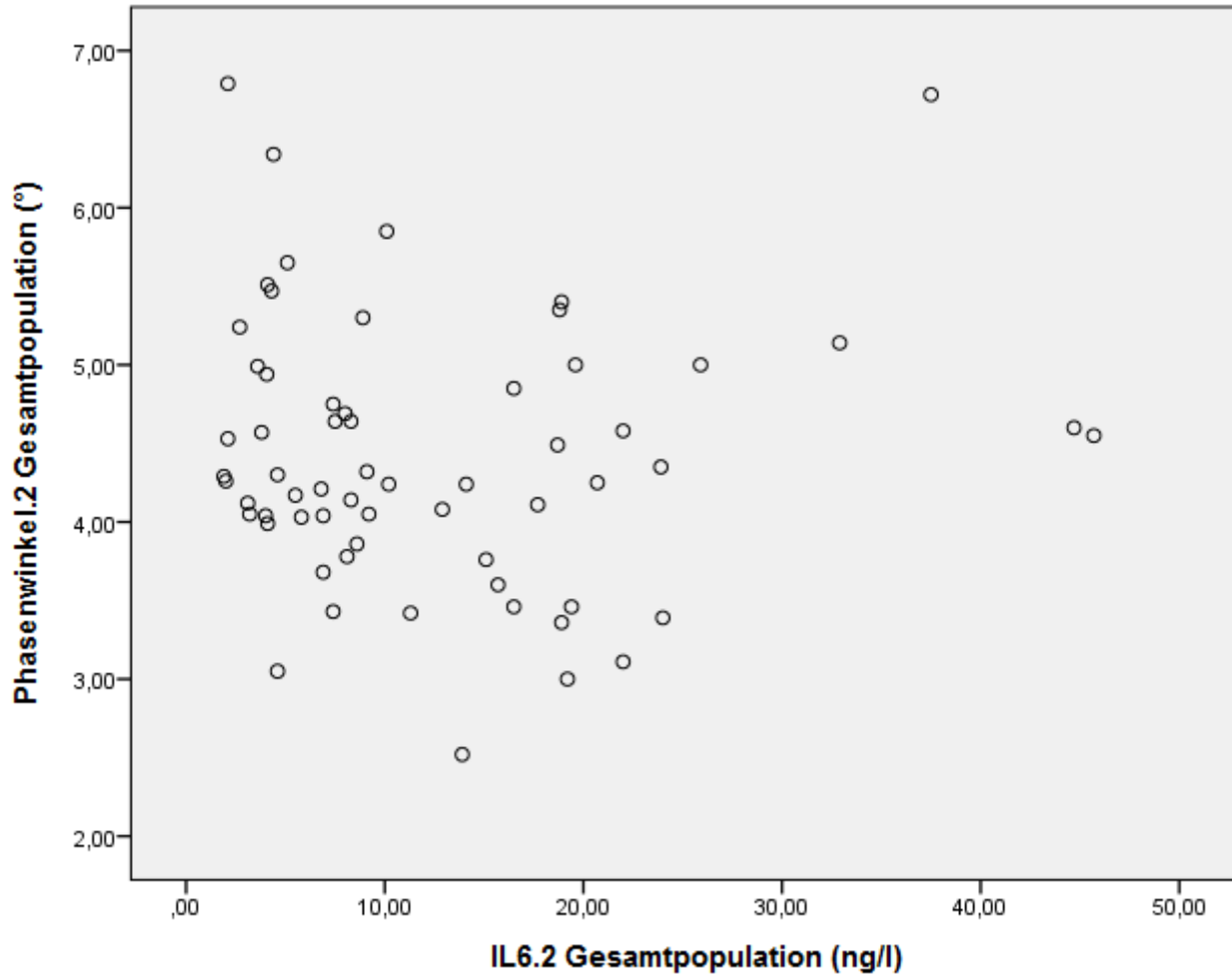


			IL6.1 Gesamtpopulation
Spearman-Rho	Phasenwinkel.1 Gesamtpopulation	Korrelationskoeffizient	-0,196
		Signifikanz (2-seitig)	0,084
		N	79



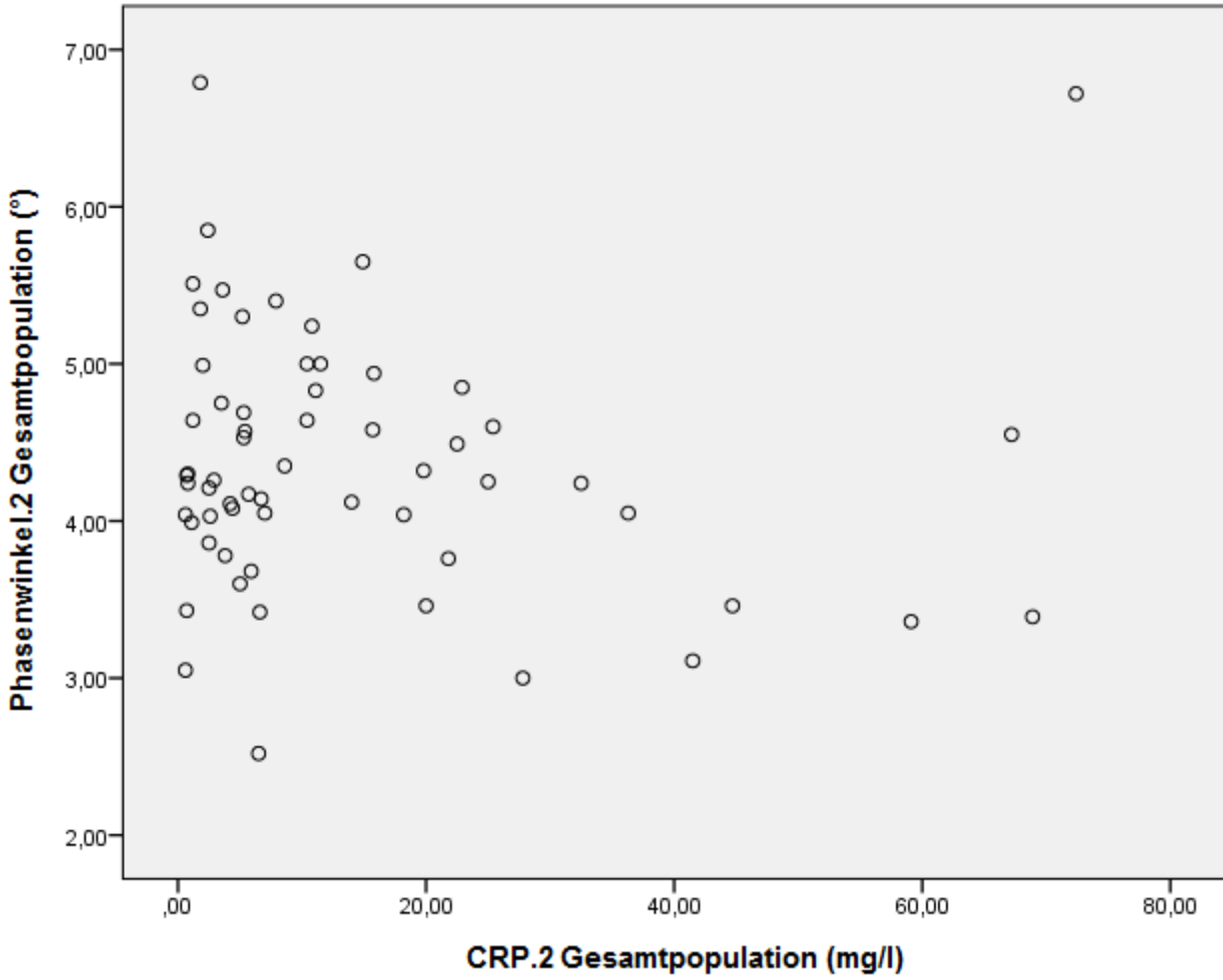
		CRP.1 Gesamtpopulation	
Spearman-Rho	Phasenwinkel.1 Gesamtpopulation	Korrelationskoeffizient	-0,40
		Signifikanz (2-seitig)	0,734
		N	76

2.1.2 Zum Zeitpunkt 2 (nach 4-8 Wochen)



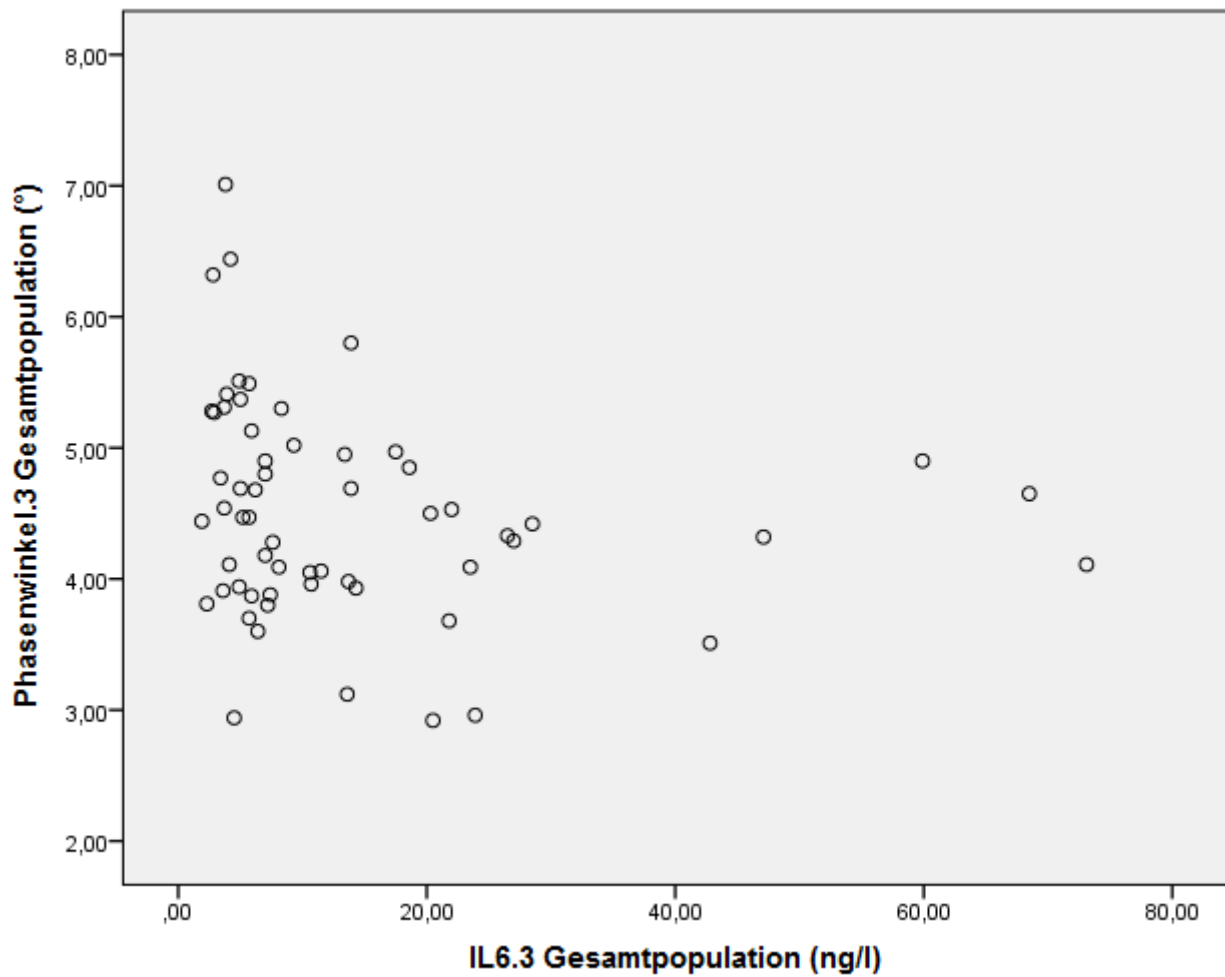
			IL6.2 Gesamtpopulation
Spearman-Rho	Phasenwinkel.2 Gesamtpopulation	Korrelationskoeffizient	-0,104
		Signifikanz (2-seitig)	0,422
		N	62





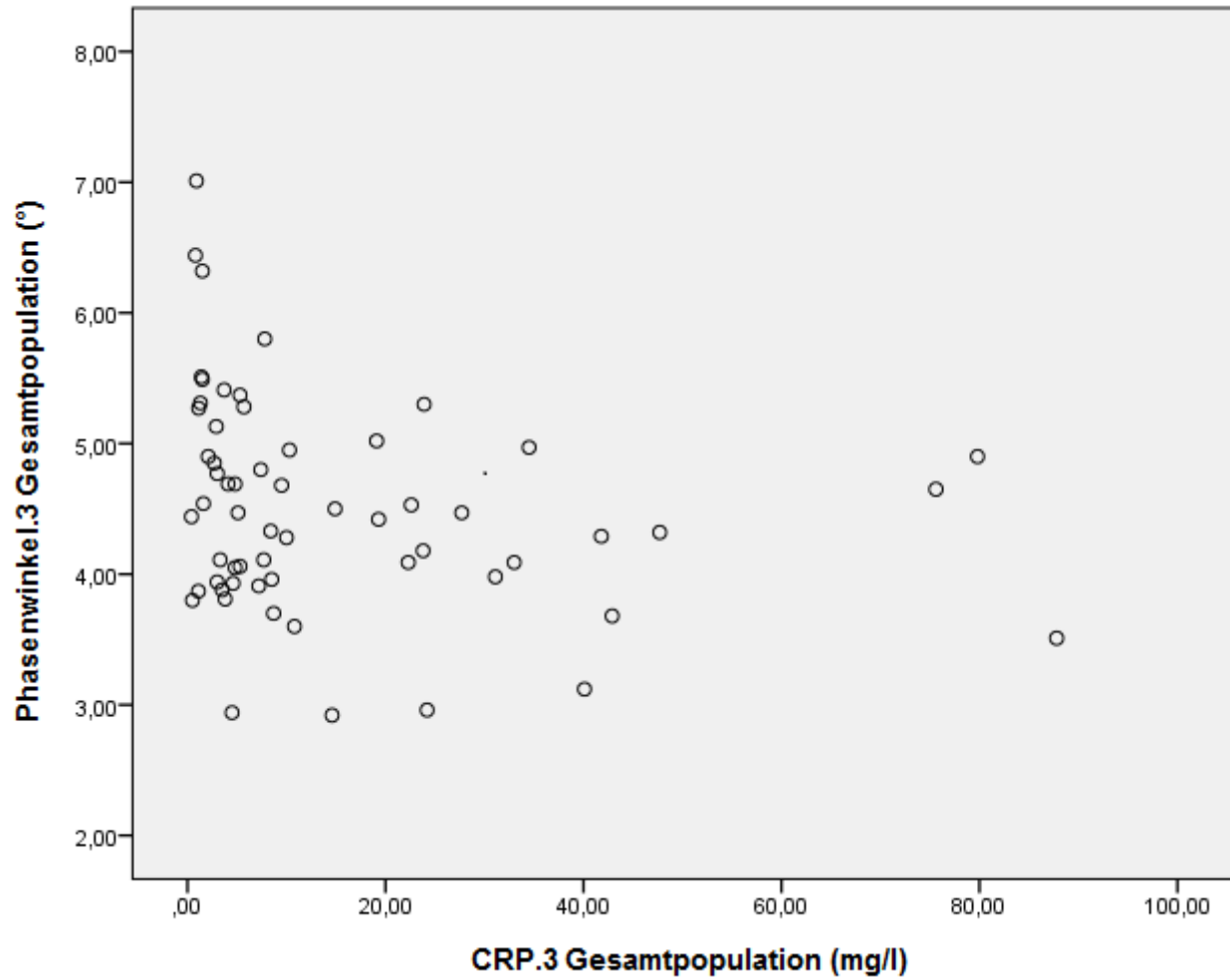
			CRP.2 Gesamtpopulation
Spearman-Rho	Phasenwinkel.2 Gesamtpopulation	Korrelationskoeffizient	-0,093
		Signifikanz (2-seitig)	0,477
		N	61

2.1.3 Zum Zeitpunkt 3 (nach 8-14 Wochen)



			IL6.3 Gesamtpopulation
Spearman-Rho	Phasenwinkel.3 Gesamtpopulation	Korrelationskoeffizient	-0,285*
		Signifikanz (2-seitig)	0,027
		N	60

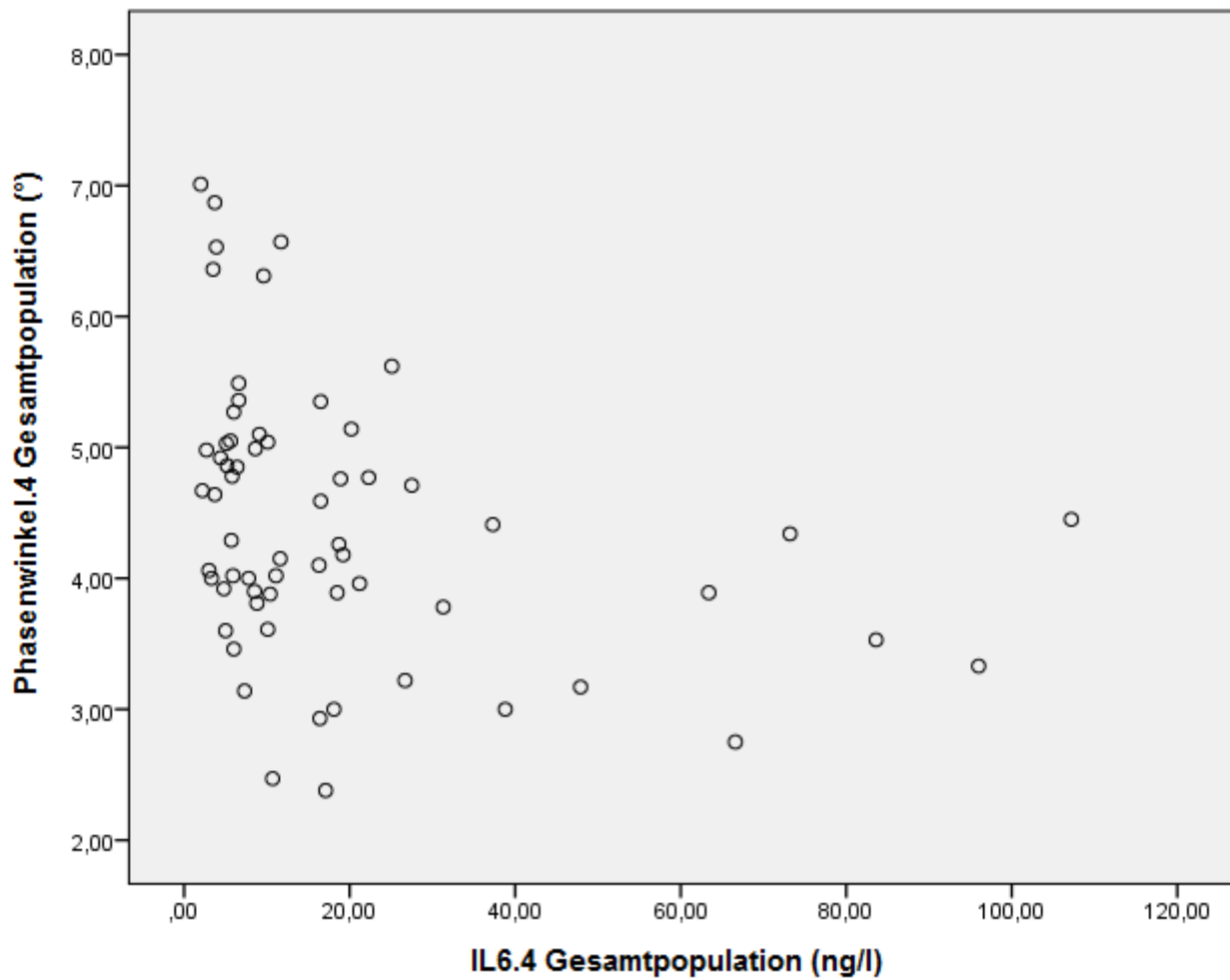
\* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig)



			CRP.3 Gesamtpopulation
Spearman-Rho	Phasenwinkel.3 Gesamtpopulation	Korrelationskoeffizient	-0,318*
		Signifikanz (2-seitig)	0,013
		N	60

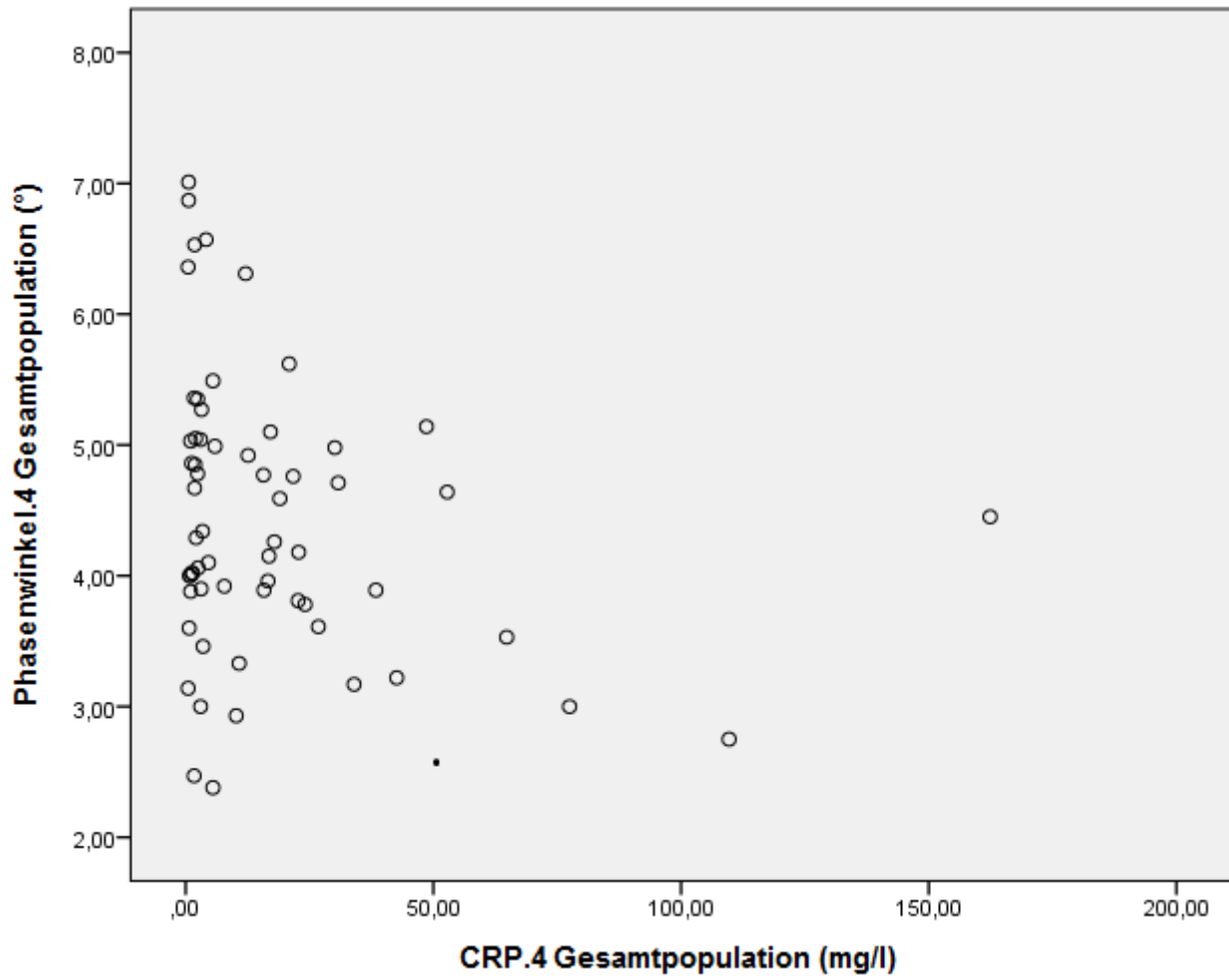
\* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig)

2.1.4 Zum Zeitpunkt 4 (nach 14-20 Wochen)



			IL6.4 Gesamtpopulation
Spearman-Rho	Phasenwinkel.4 Gesamtpopulation	Korrelationskoeffizient	-0,398**
		Signifikanz (2-seitig)	0,001
		N	63

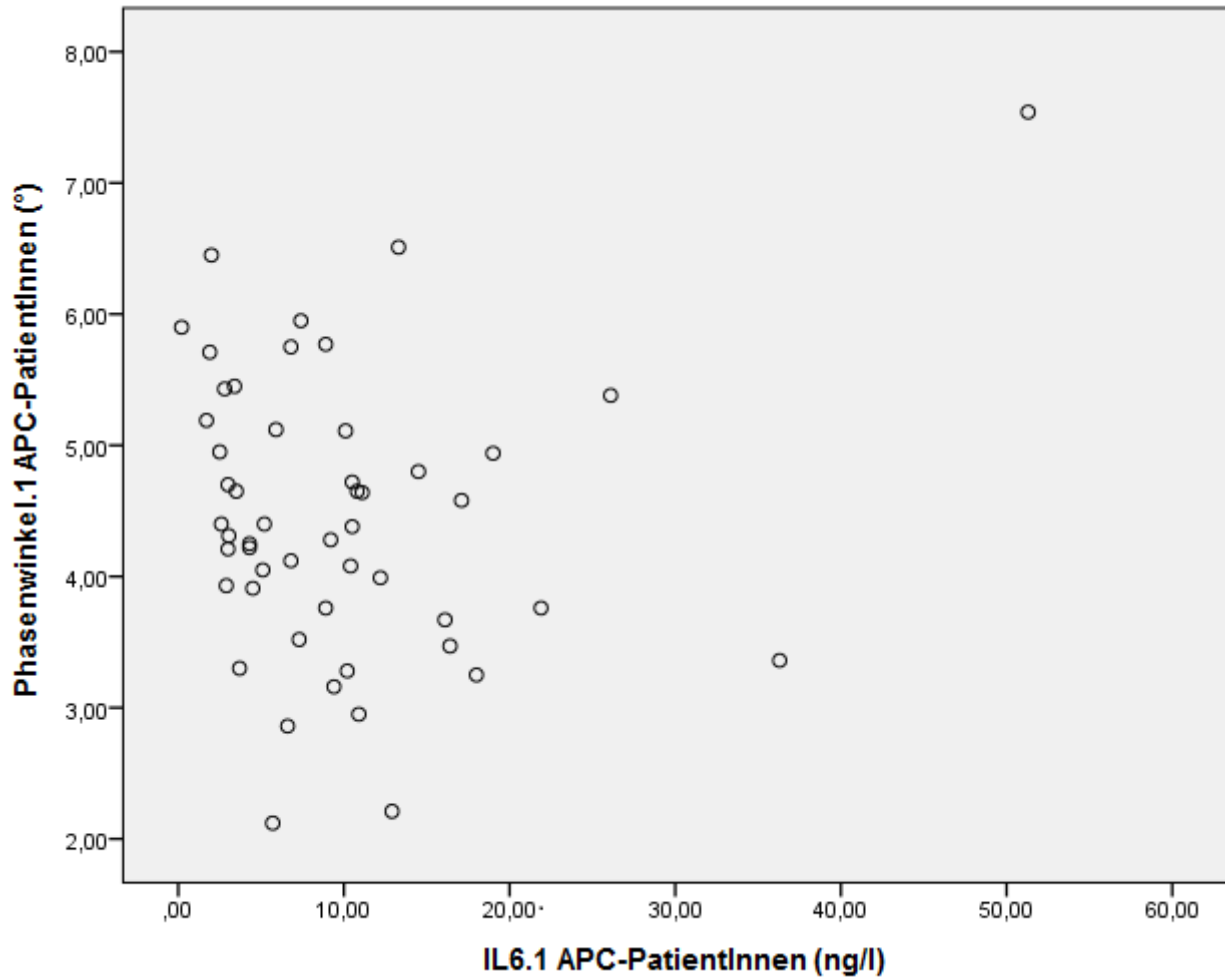
\*\* Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig)



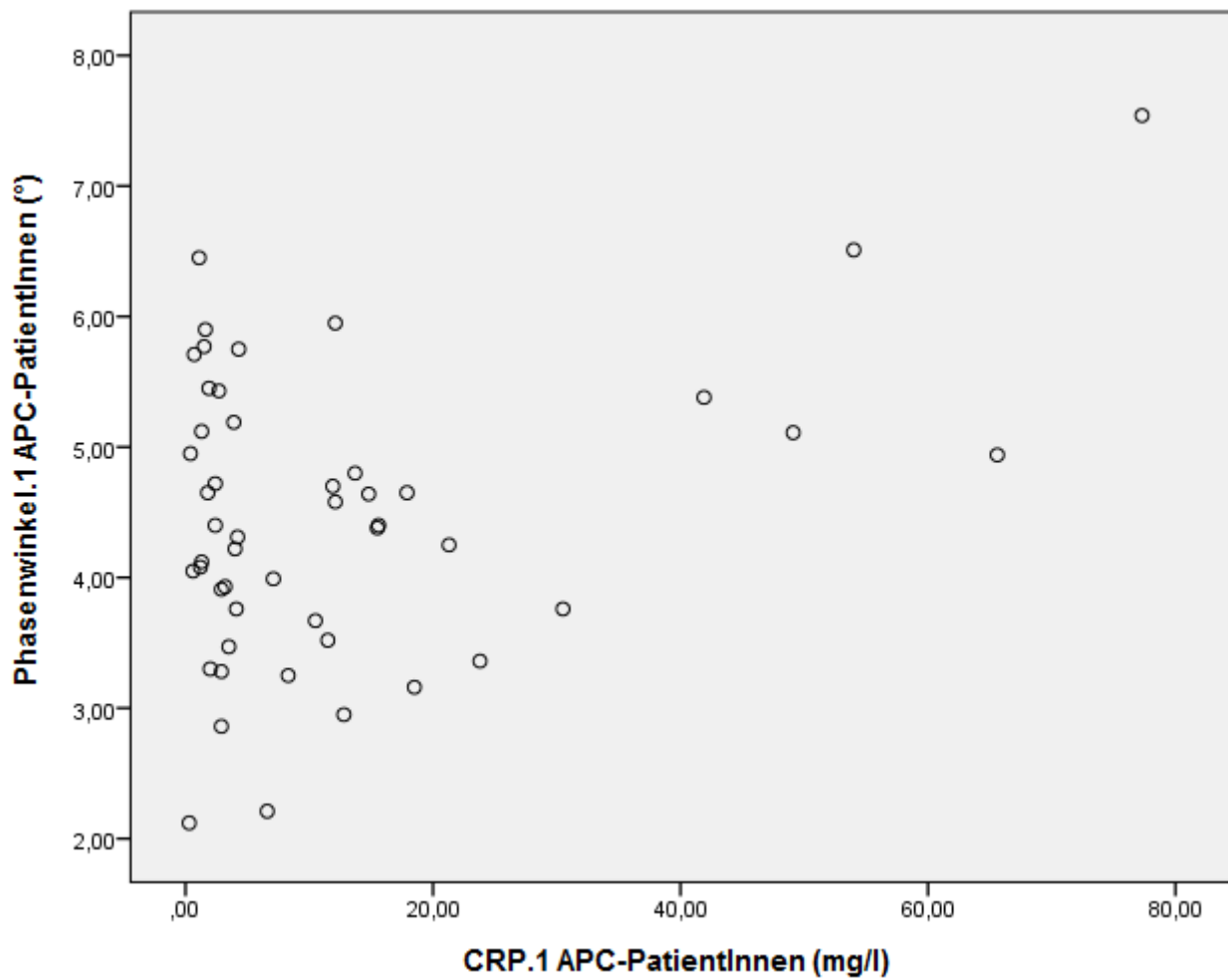
			CRP.4 Gesamtpopulation
Spearman-Rho	Phasenwinkel.4 Gesamtpopulation	Korrelationskoeffizient	-0,235
		Signifikanz (2-seitig)	0,066
		N	62

## 2.2 Bei PatientInnen mit Pankreaskarzinom (APC)

### 2.2.1 Zum Zeitpunkt 1 (zu Beginn der Beobachtung)

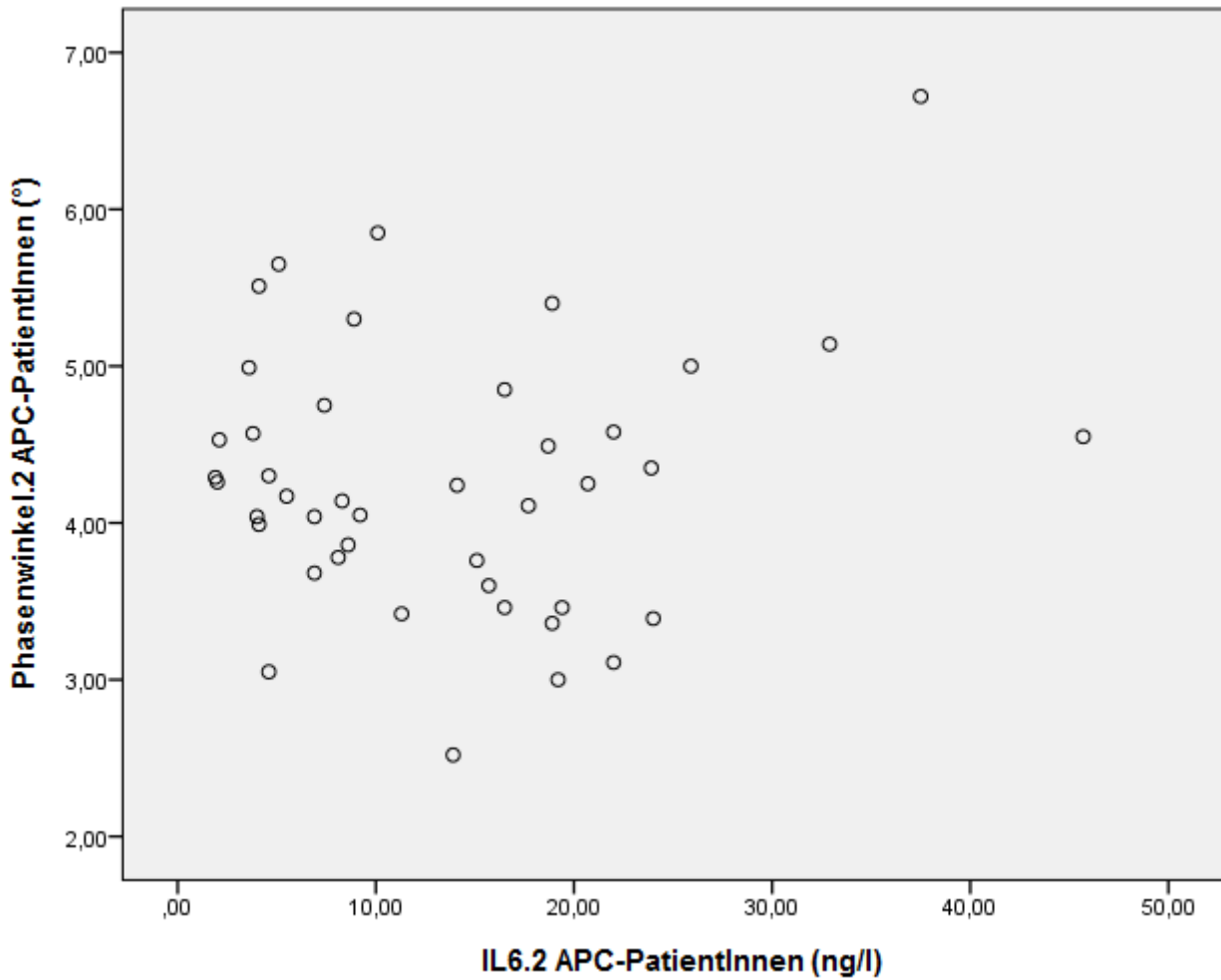


			IL6.1 APC-PatientInnen
Spearman-Rho	Phasenwinkel.1 APC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	-0,223
		Signifikanz (2-seitig)	0,115
		N	51



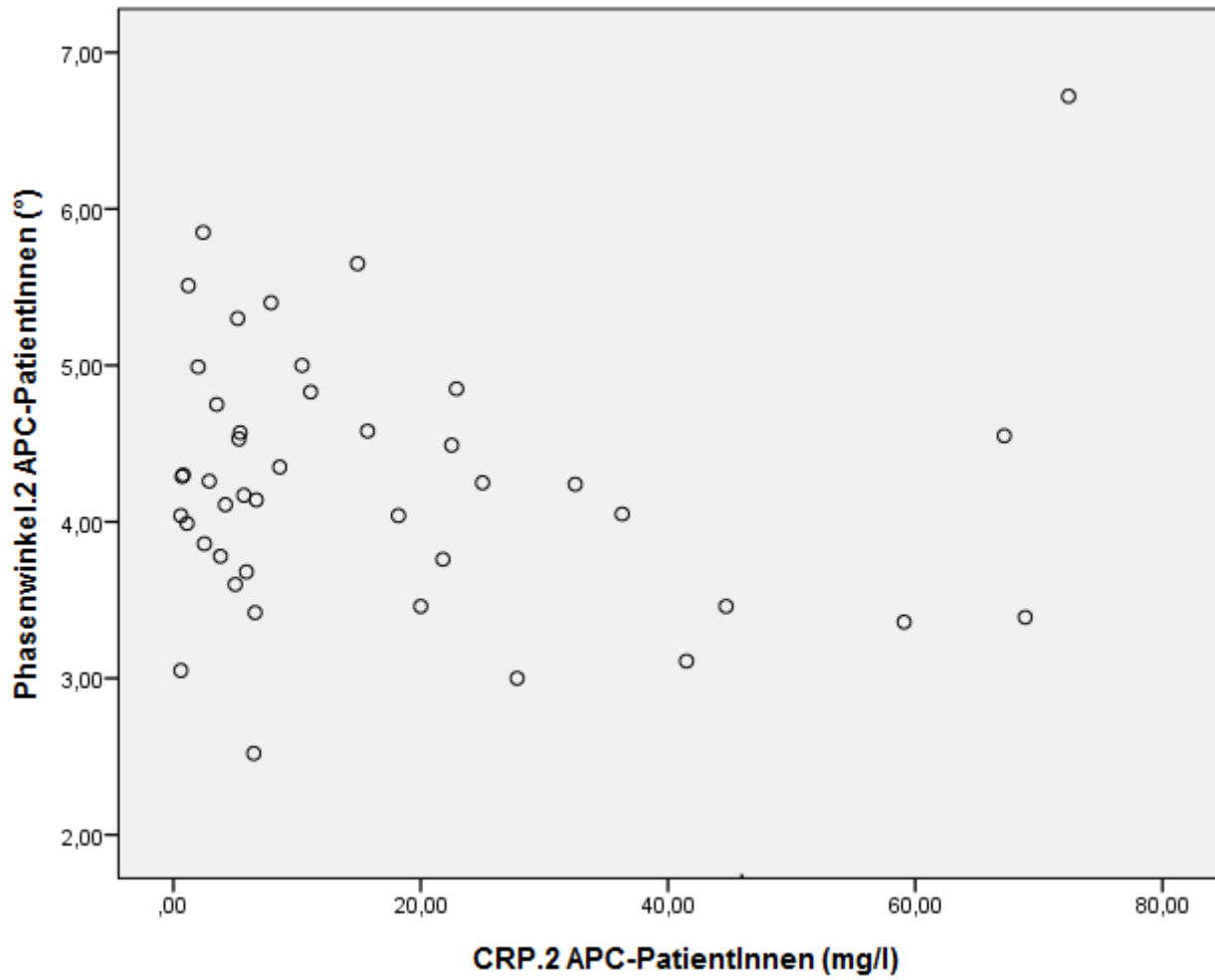
			CRP.1 APC-PatientInnen
Spearman-Rho	Phasenwinkel.1 APC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	0,011
		Signifikanz (2-seitig)	0,942
		N	49

2.2.2 Zum Zeitpunkt 2 (nach 4-8 Wochen)



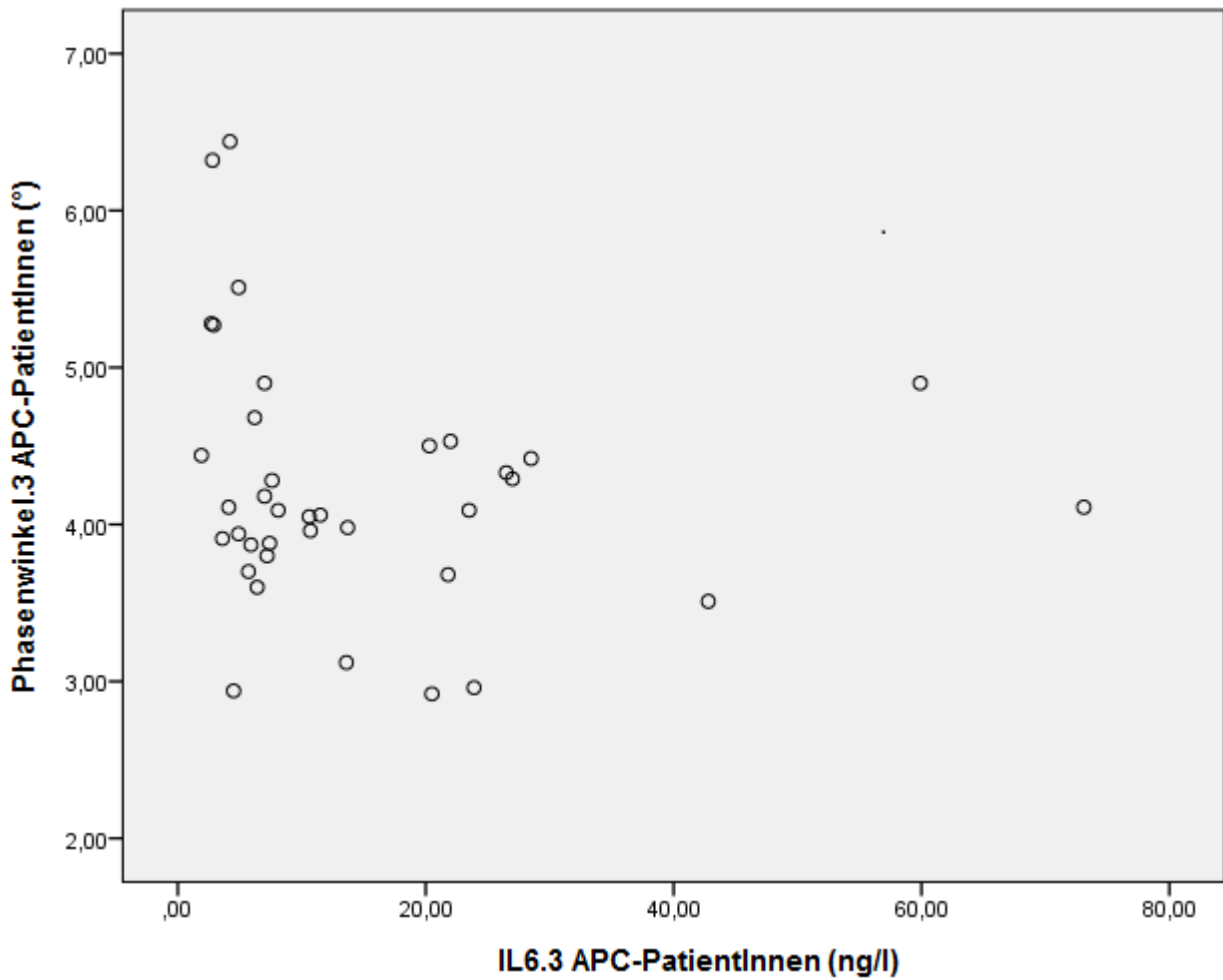
			IL6.2 APC-PatientInnen
Spearman-Rho	Phasenwinkel.2 APC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	-0,036
		Signifikanz (2-seitig)	0,818
		N	43



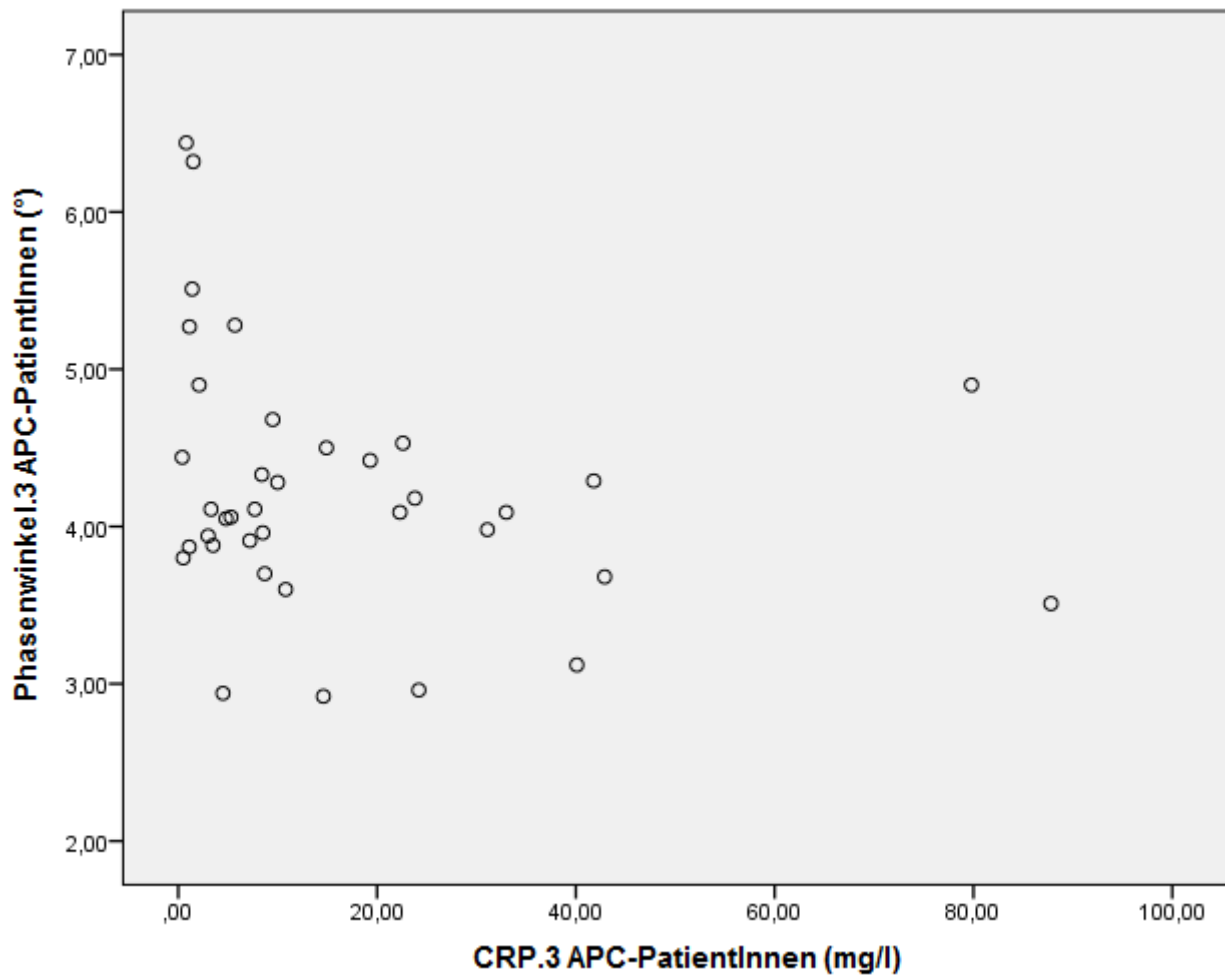


			CRP.2 APC-PatientInnen
Spearman-Rho	Phasenwinkel.2 APC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	-0,126
		Signifikanz (2-seitig)	0,420
		N	43

2.2.3 Zum Zeitpunkt 3 (nach 8-14 Wochen)

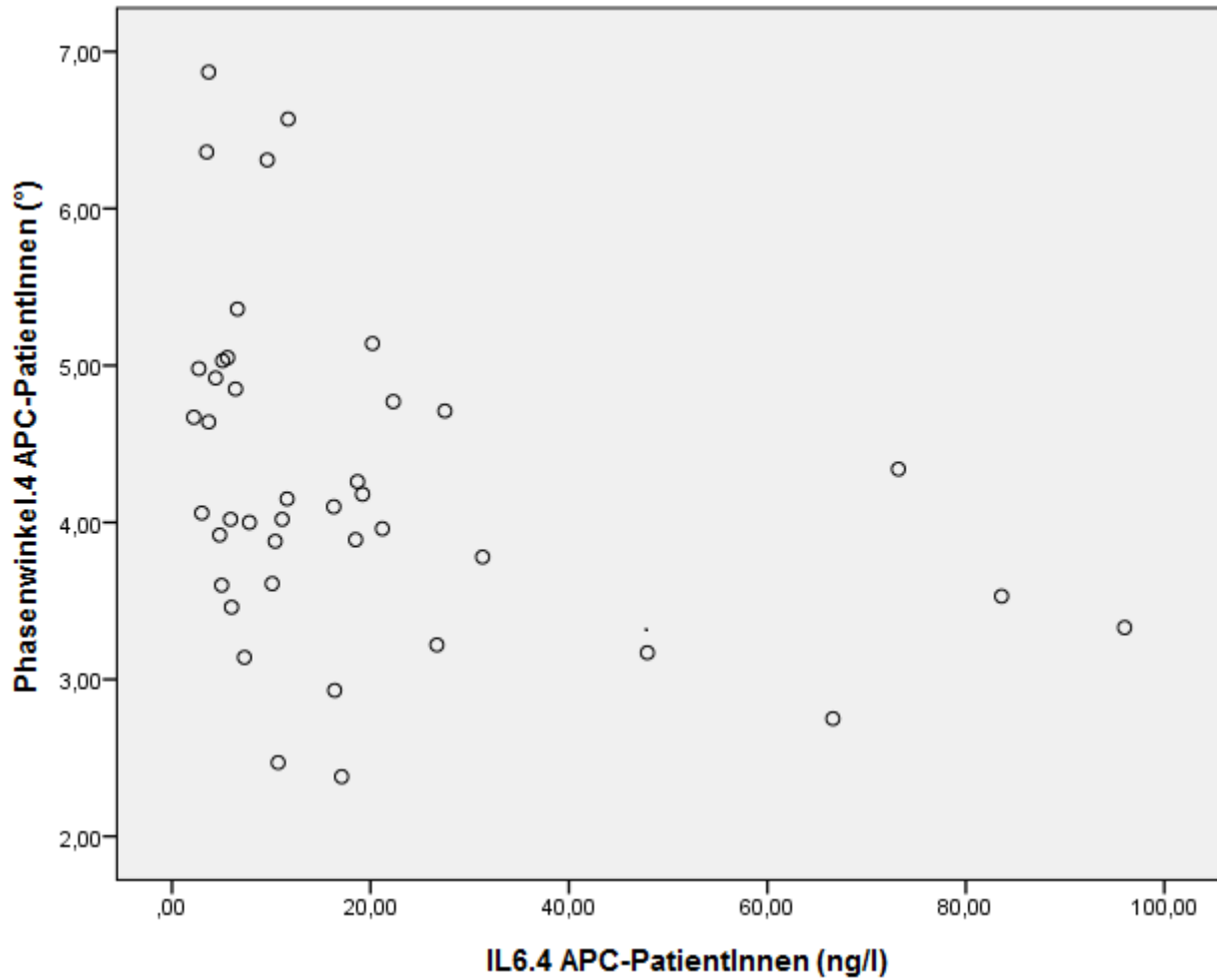


			IL6.3 APC-PatientInnen
Spearman-Rho	Phasenwinkel.3 APC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	-0,225
		Signifikanz (2-seitig)	0,180
		N	37

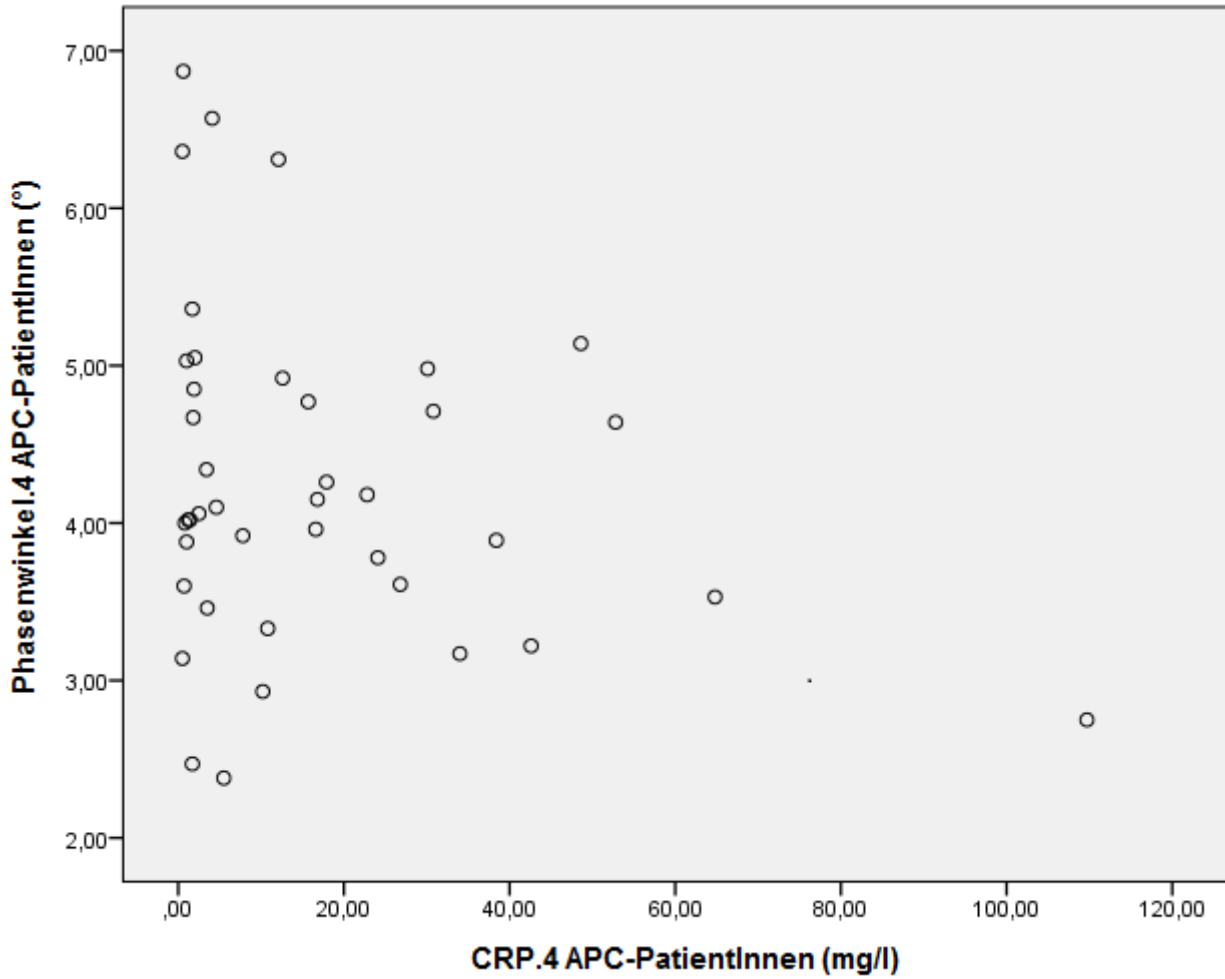


		CRP.3 APC-PatientInnen	
Spearman-Rho	Phasenwinkel.3 APC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	-0,275
		Signifikanz (2-seitig)	0,099
		N	37

2.2.4 Zum Zeitpunkt 4 (nach 14-20 Wochen)



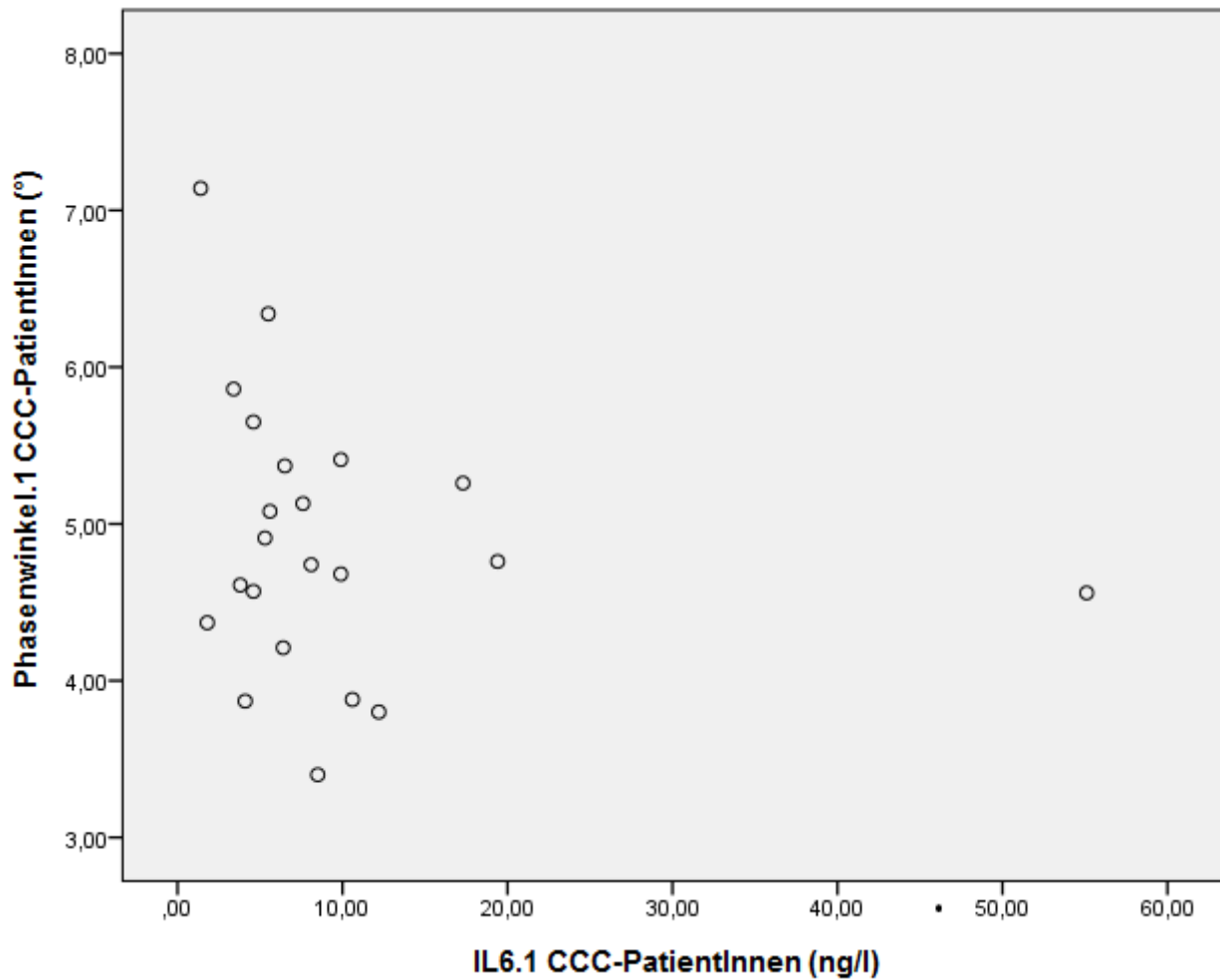
			IL6.4 CCC-PatientInnen
Spearman-Rho	Phasenwinkel.4 CCC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	-0,471
		Signifikanz (2-seitig)	0,066
		N	16



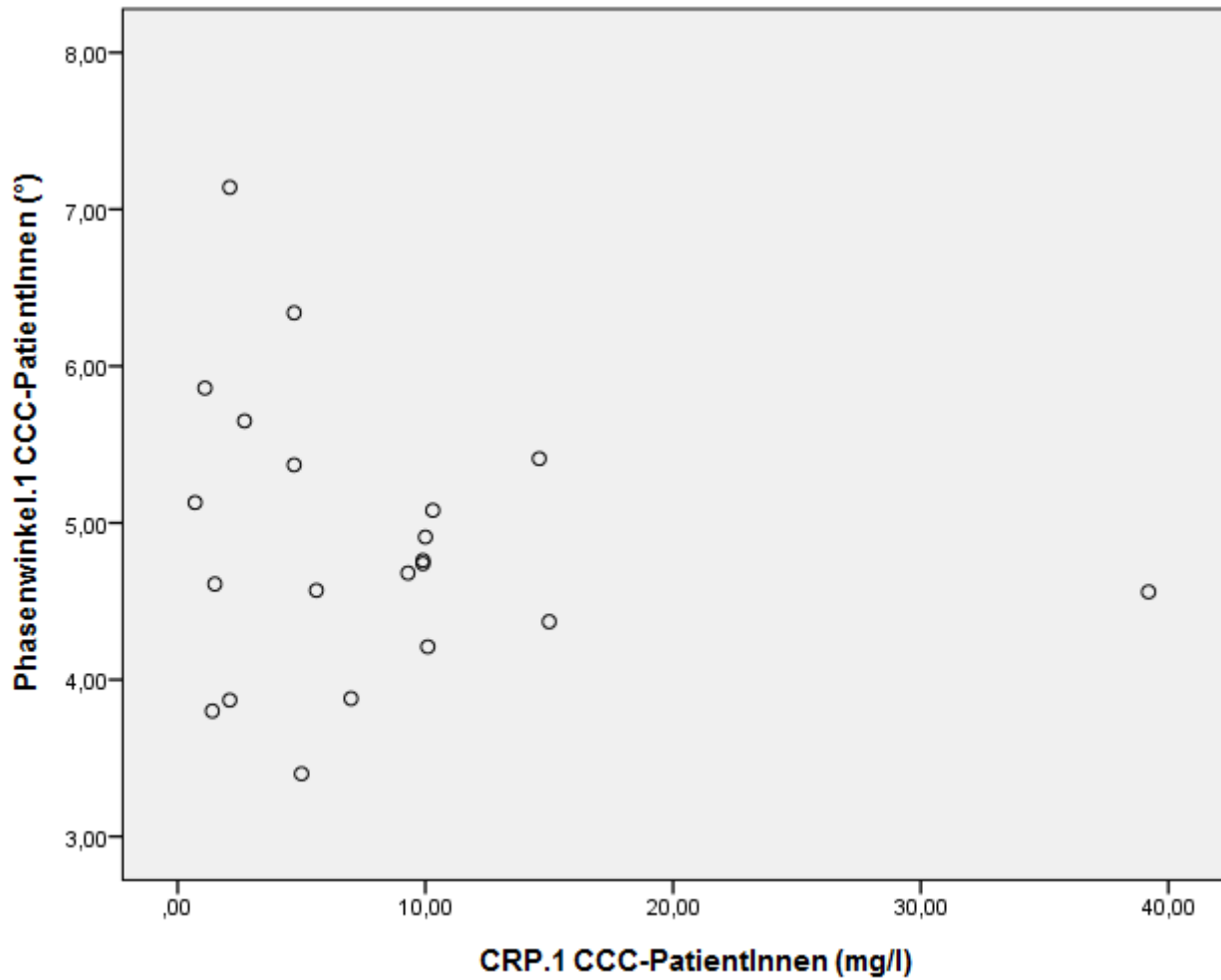
			CRP.4 CCC-PatientInnen
Spearman-Rho	Phasenwinkel.4 CCC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	-0,295
		Signifikanz (2-seitig)	0,286
		N	15

## 2.3 Bei PatientInnen mit Gallengangskarzinom (CCC)

### 2.3.1 Zum Zeitpunkt 1 (zu Beginn der Beobachtung)

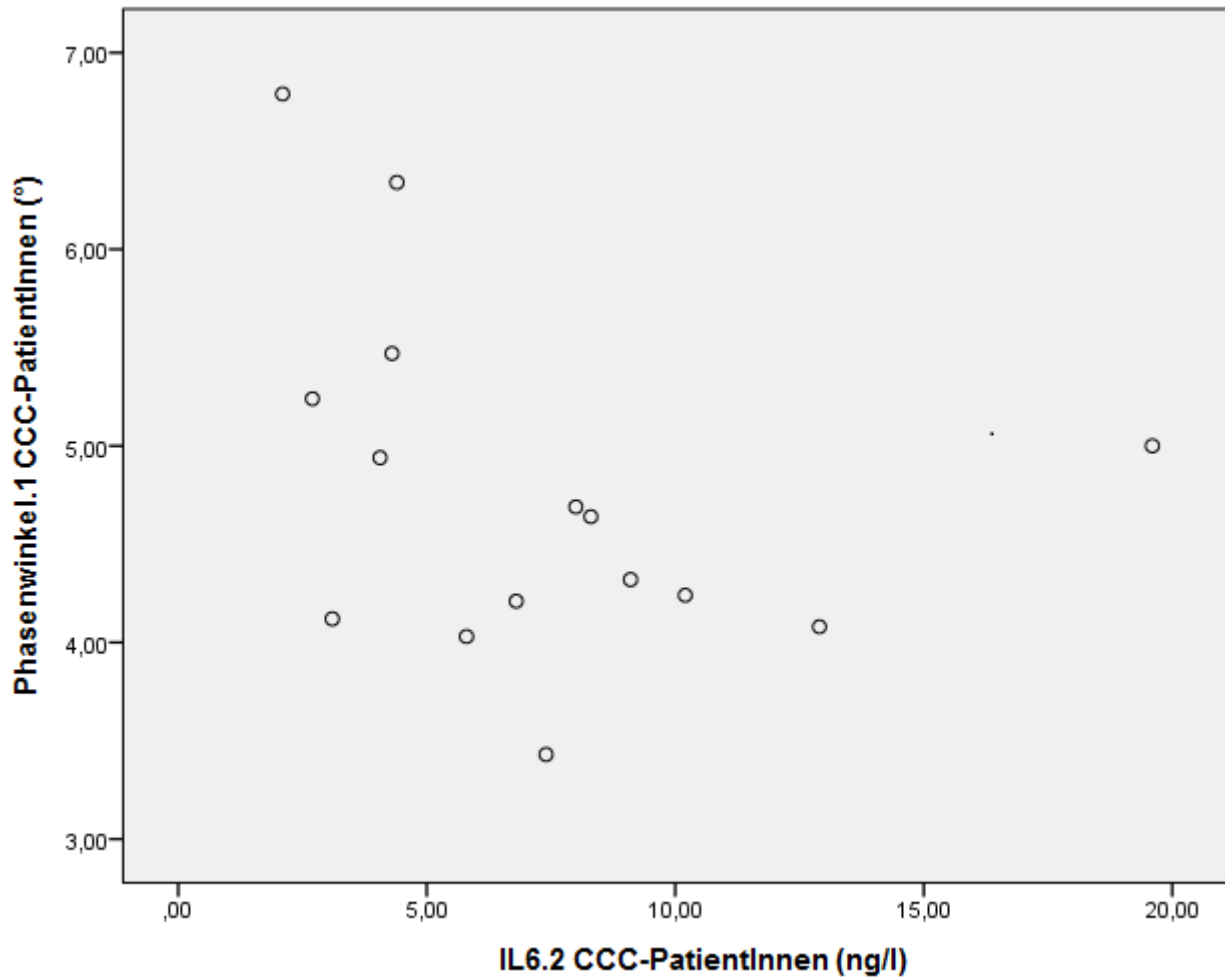


			IL6.1 CCC-PatientInnen
Spearman-Rho	Phasenwinkel.1 CCC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	-0,266
		Signifikanz (2-seitig)	0,232
		N	22



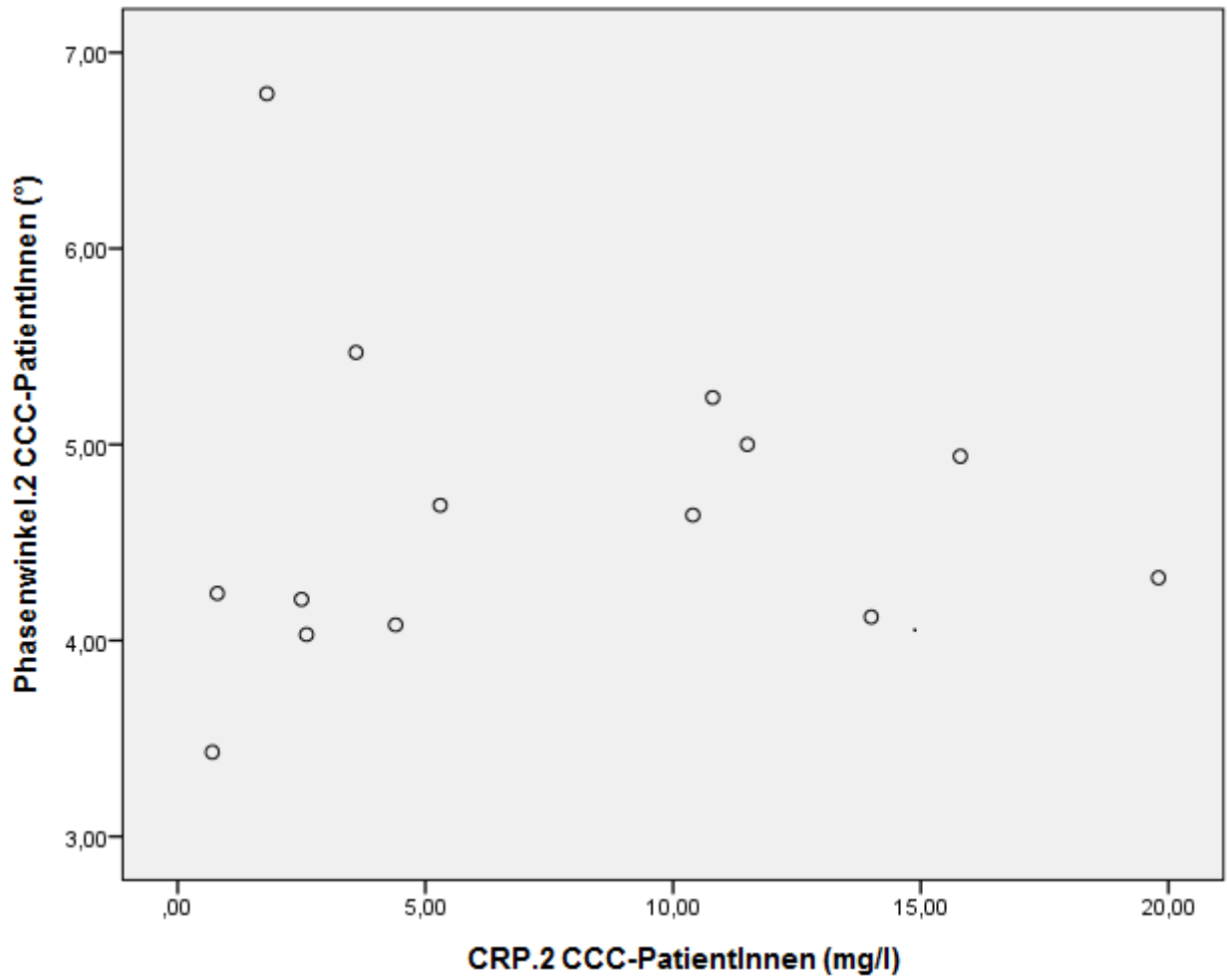
		CRP.1 CCC-PatientInnen	
Spearman-Rho	Phasenwinkel.1 CCC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	-0,179
		Signifikanz (2-seitig)	0,438
		N	21

2.3.2 Zum Zeitpunkt 2 (nach 4-8 Wochen)



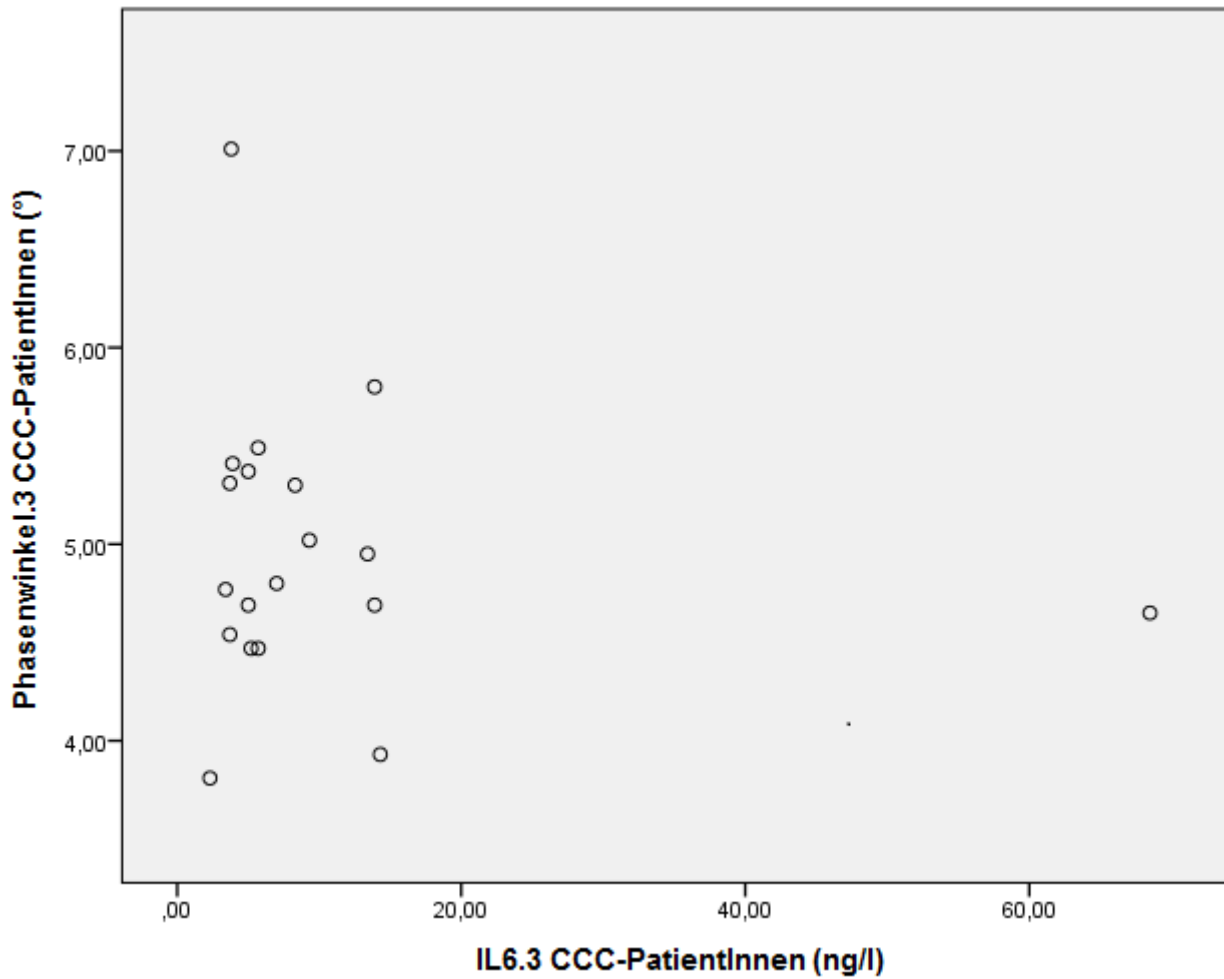
			IL6.2 CCC-PatientInnen
Spearman-Rho	Phasenwinkel.2 CCC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	-0,393
		Signifikanz (2-seitig)	0,147
		N	15



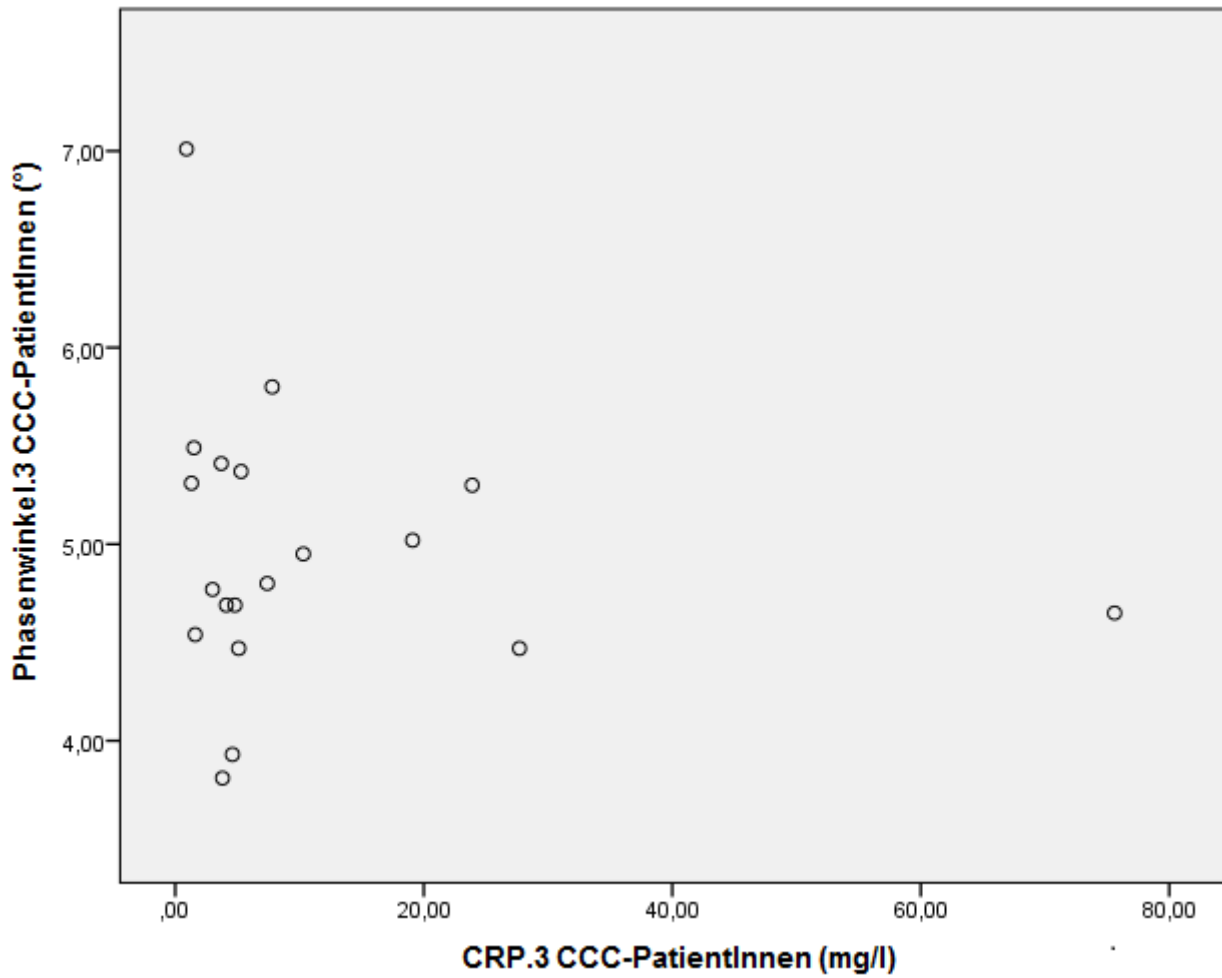


		CRP.2 CCC-PatientInnen	
Spearman-Rho	Phasenwinkel.2 CCC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	0,253
		Signifikanz (2-seitig)	0,383
		N	14

2.3.3 Zum Zeitpunkt 3 (nach 8-14 Wochen)

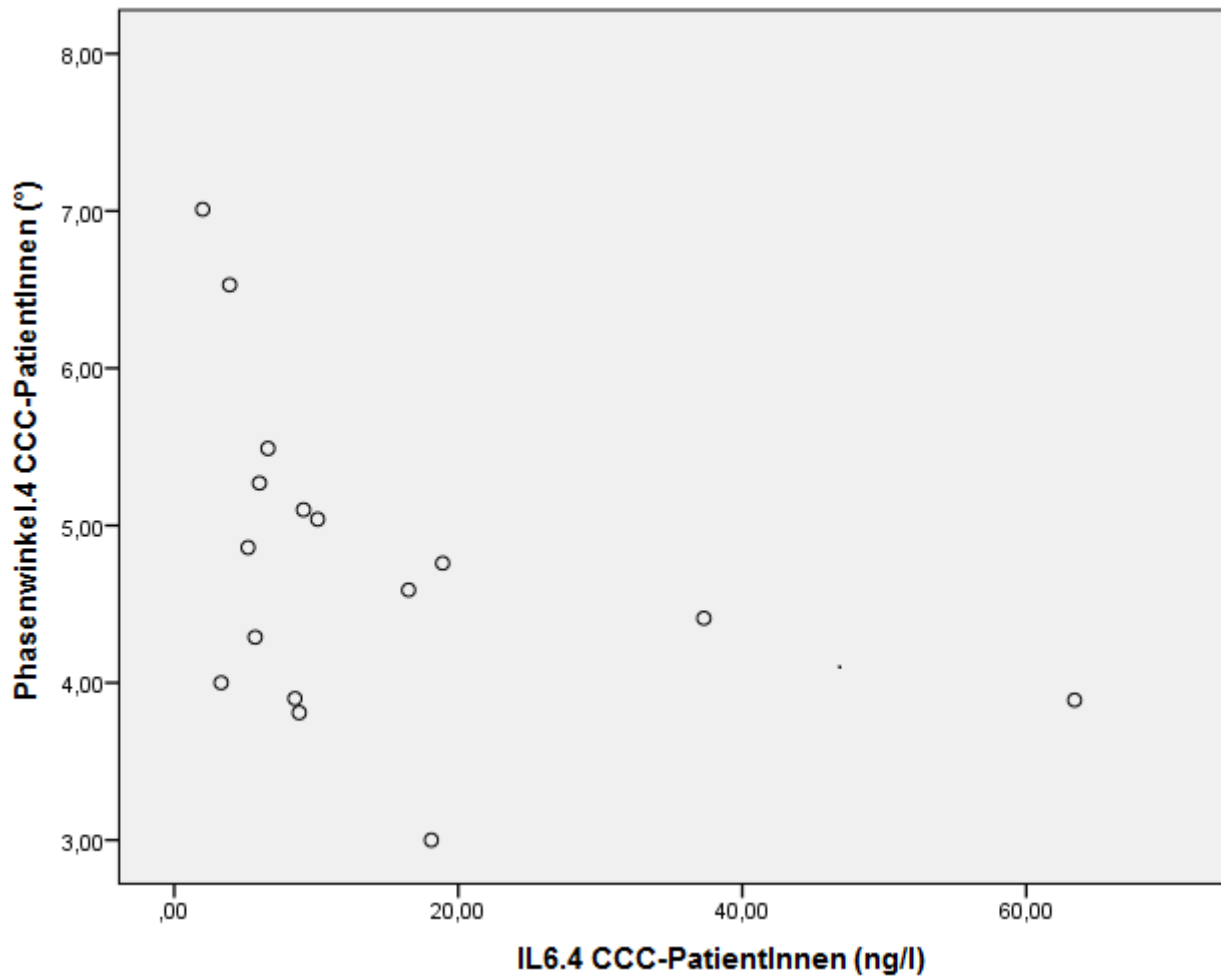


			IL6.3 CCC-PatientInnen
Spearman-Rho	Phasenwinkel.3 CCC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	-0,027
		Signifikanz (2-seitig)	0,913
		N	19

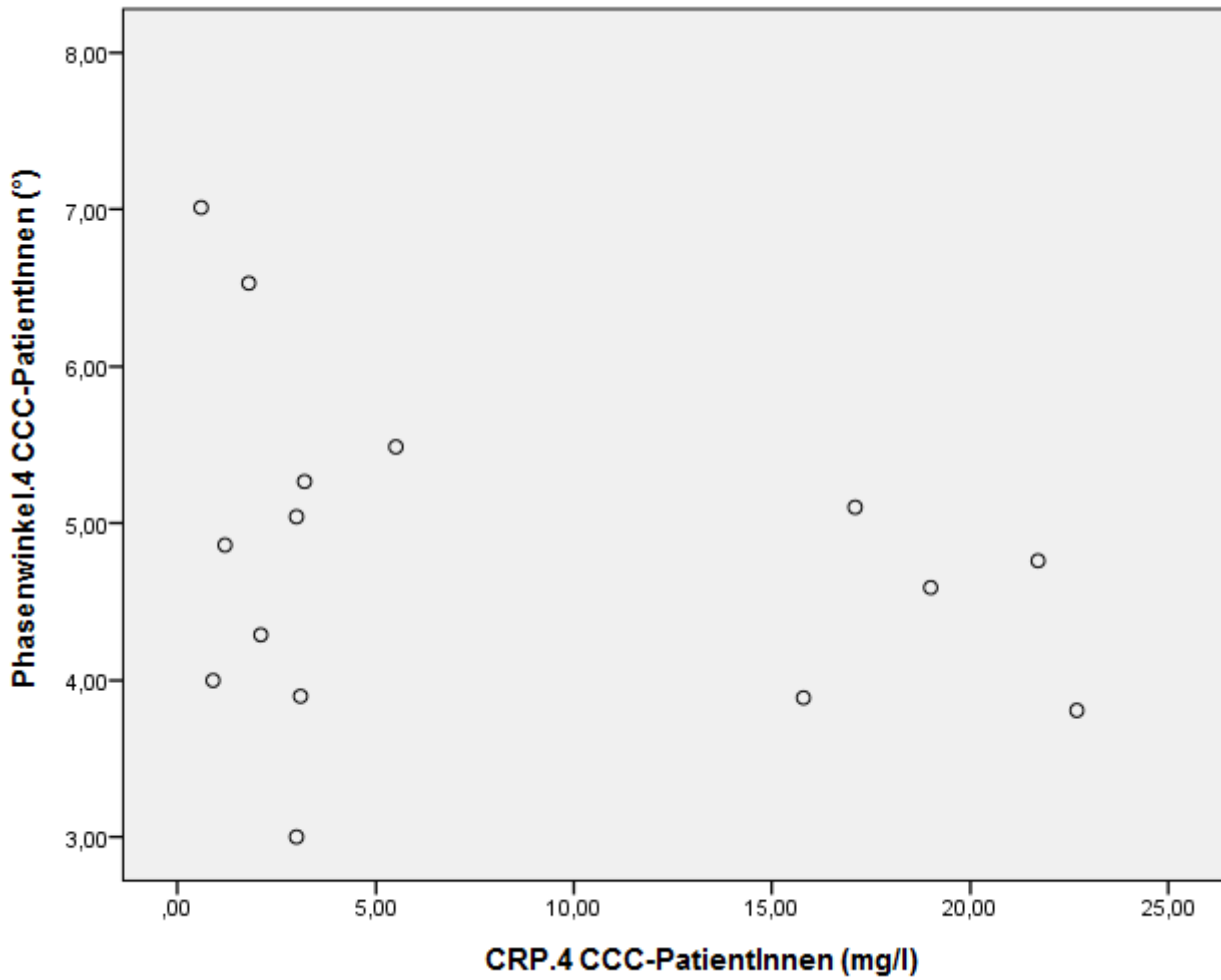


			CRP.3 CCC-PatientInnen
Spearman-Rho	Phasenwinkel.3 CCC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	-0,220
		Signifikanz (2-seitig)	0,365
		N	19

2.3.4 Zum Zeitpunkt 4 (nach 14-20 Wochen)



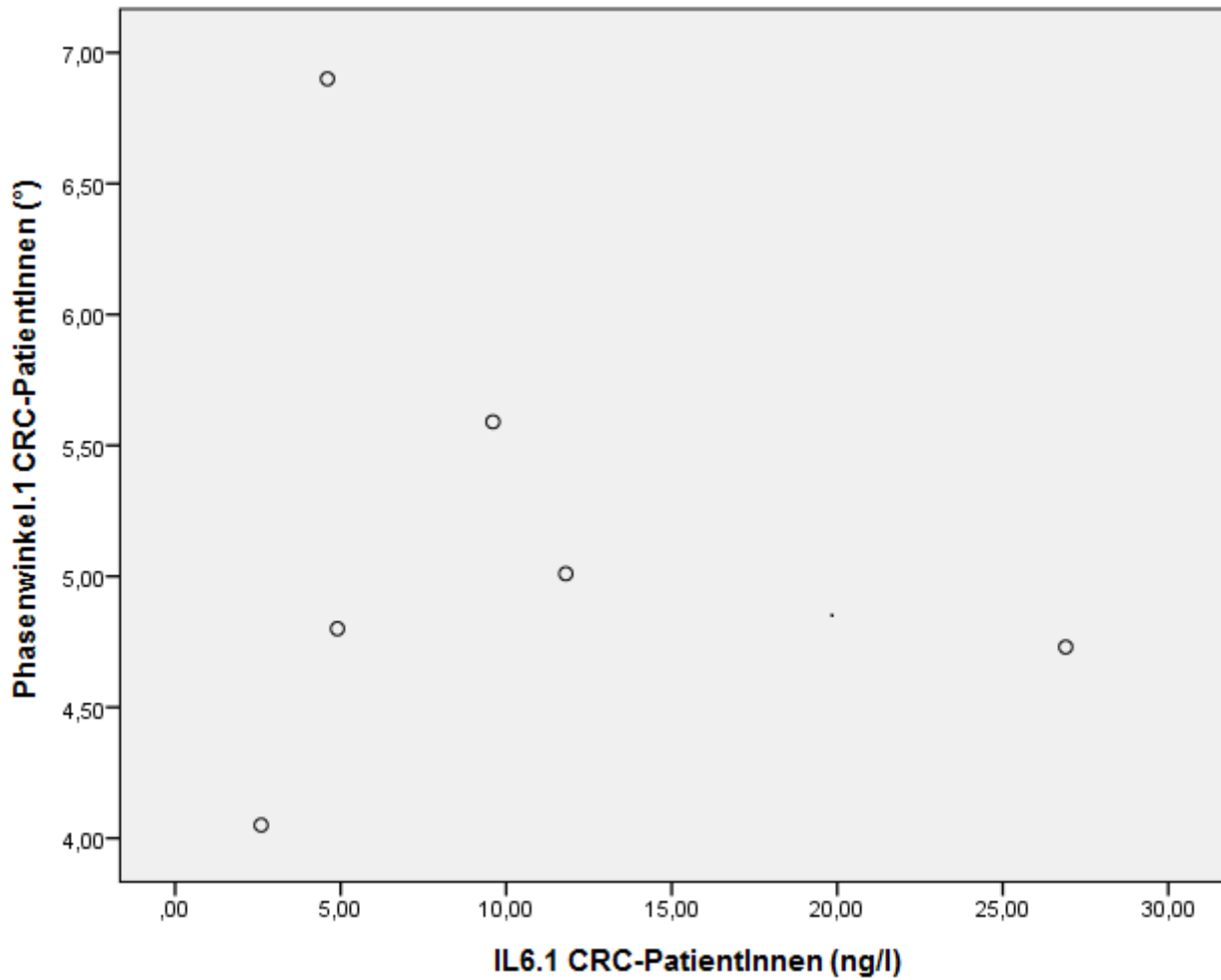
			IL6.4 CCC-PatientInnen
Spearman-Rho	Phasenwinkel.4 CCC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	-0,471
		Signifikanz (2-seitig)	0,066
		N	16



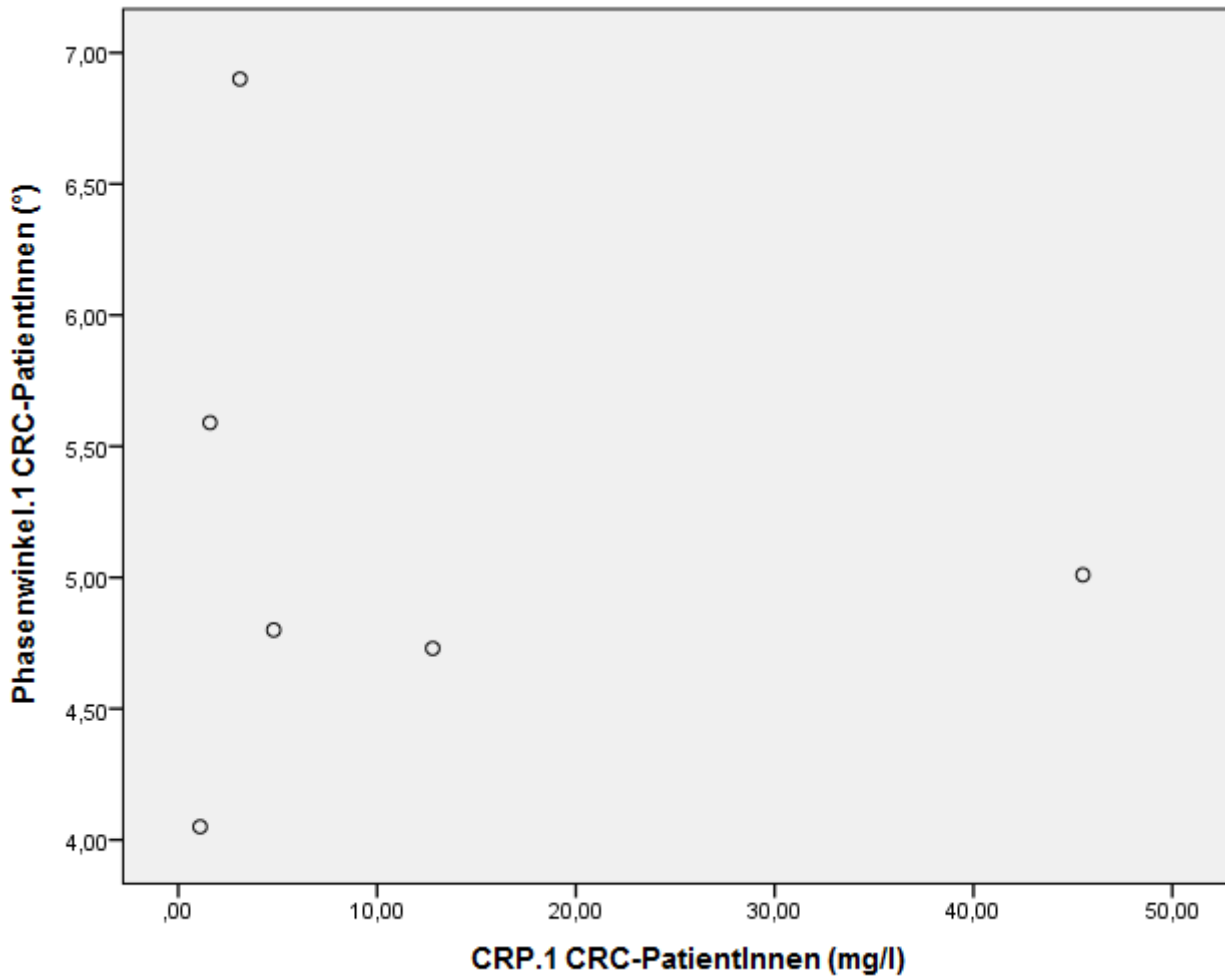
			CRP.4 CCC-PatientInnen
Spearman-Rho	Phasenwinkel.4 CCC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	-0,295
		Signifikanz (2-seitig)	0,286
		N	15

## 2.4 PatientInnen mit kolorektalen Karzinomen (CRC)

### 2.4.1 Zum Zeitpunkt 1 (zu Beginn der Beobachtung)

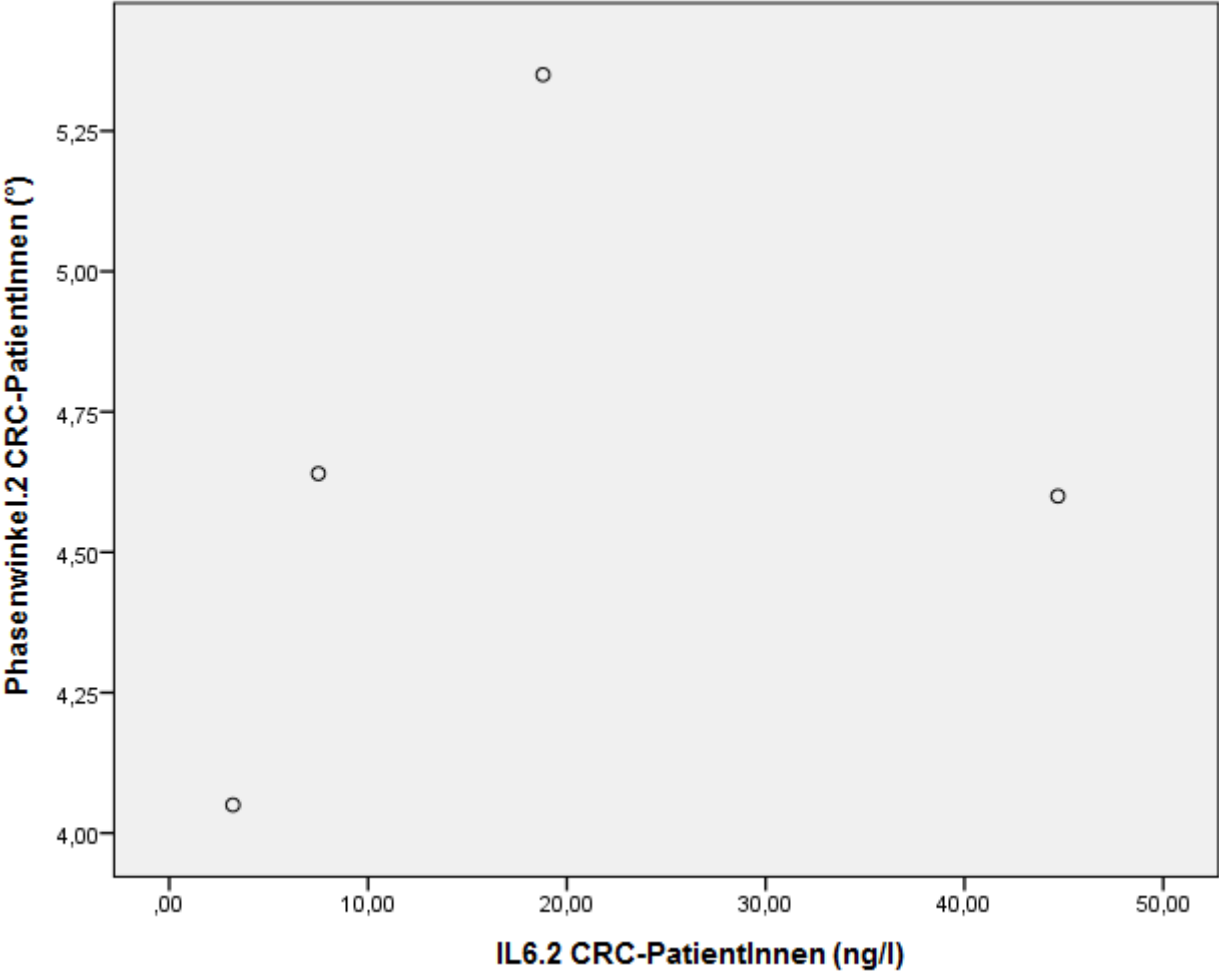


			IL6.1 CRC-PatientInnen
Spearman-Rho	Phasenwinkel.1 CRC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	0,029
		Signifikanz (2-seitig)	0,957
		N	6



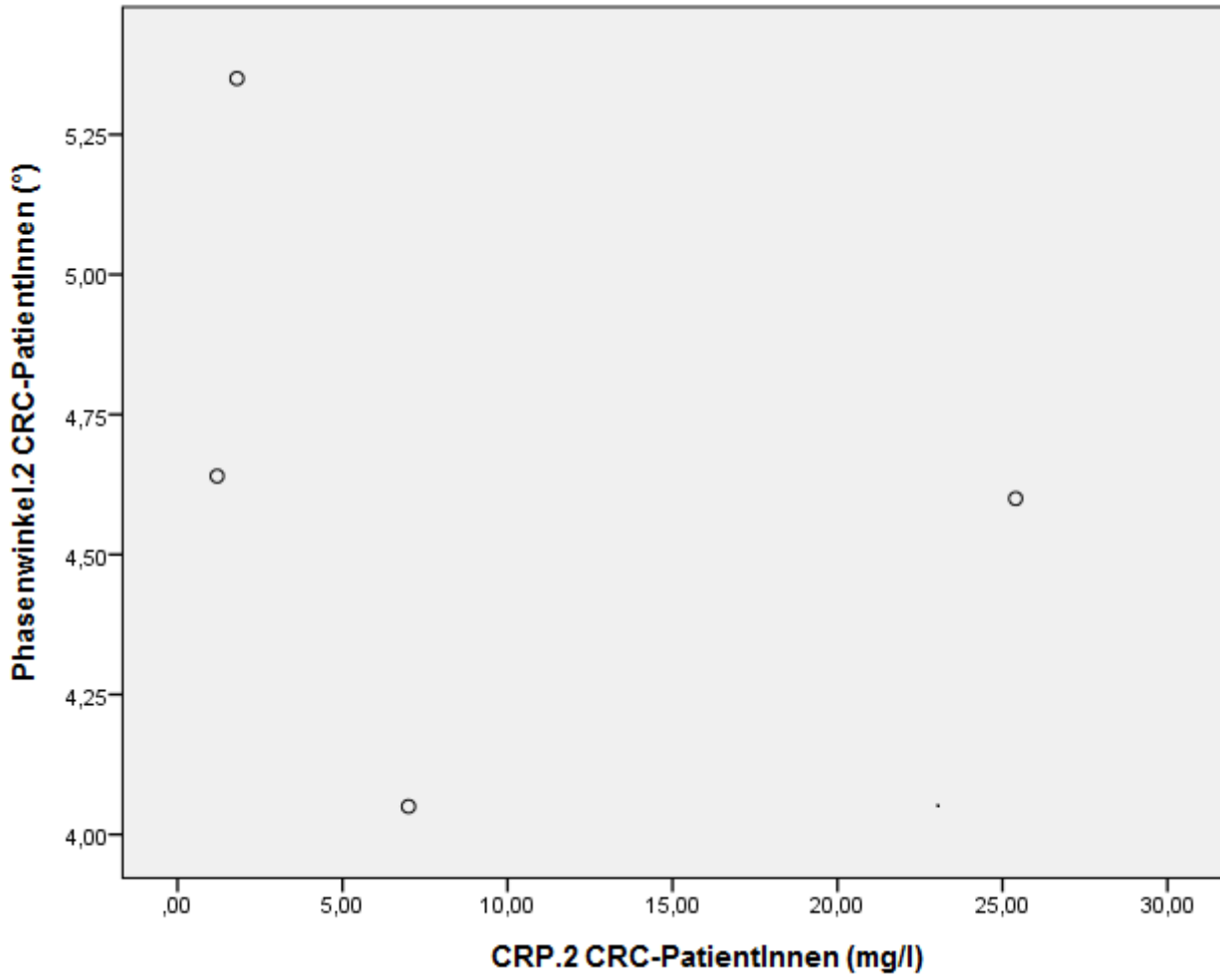
			CRP.1 CRC-PatientInnen
Spearman-Rho	Phasenwinkel.1 CRC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	0,086
		Signifikanz (2-seitig)	0,872
		N	6

2.4.2 Zum Zeitpunkt 2 (nach 4-8 Wochen)



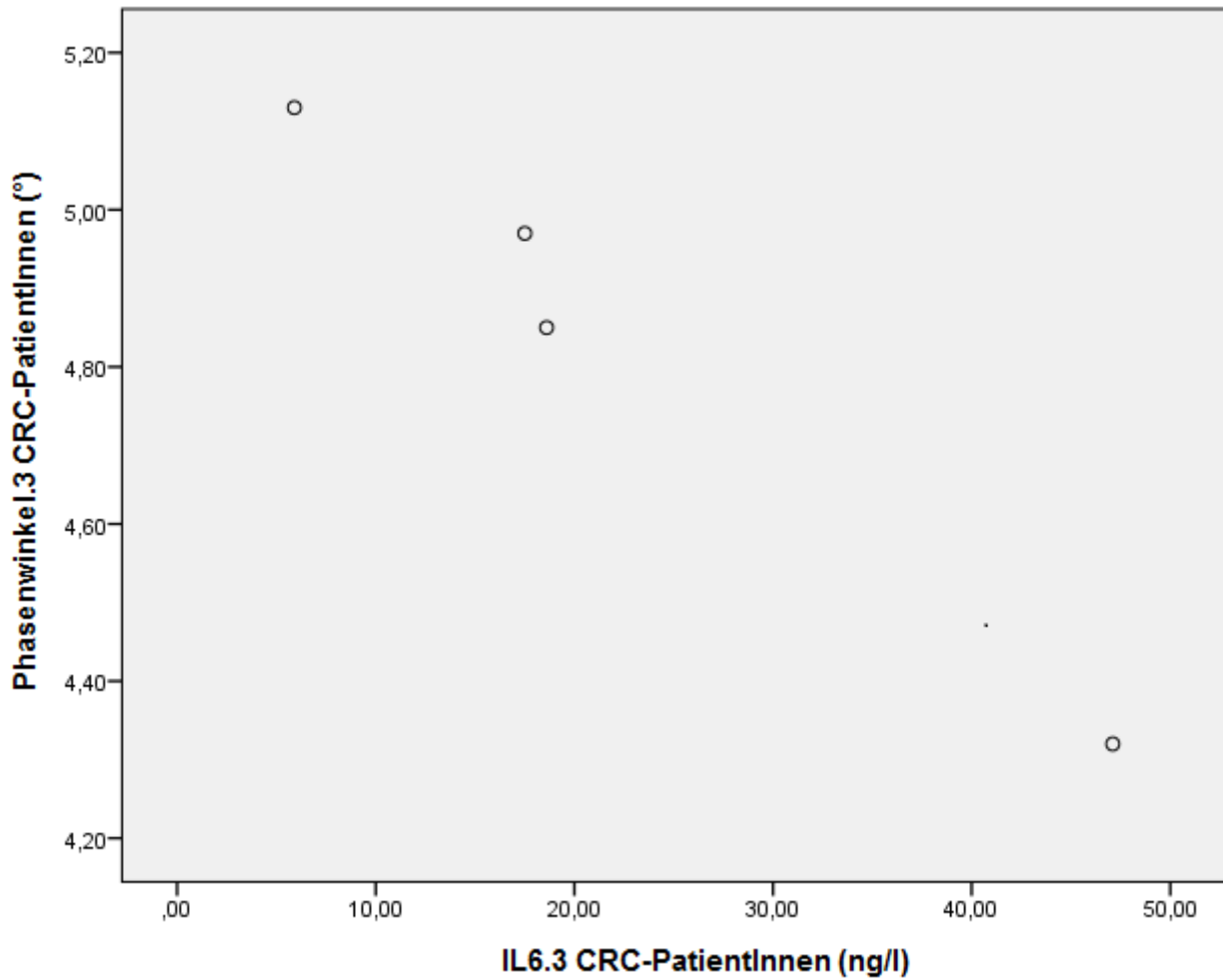
			IL6.2 CRC-PatientInnen
Spearman-Rho	Phasenwinkel.2 CRC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	0,400
		Signifikanz (2-seitig)	0,600
		N	4





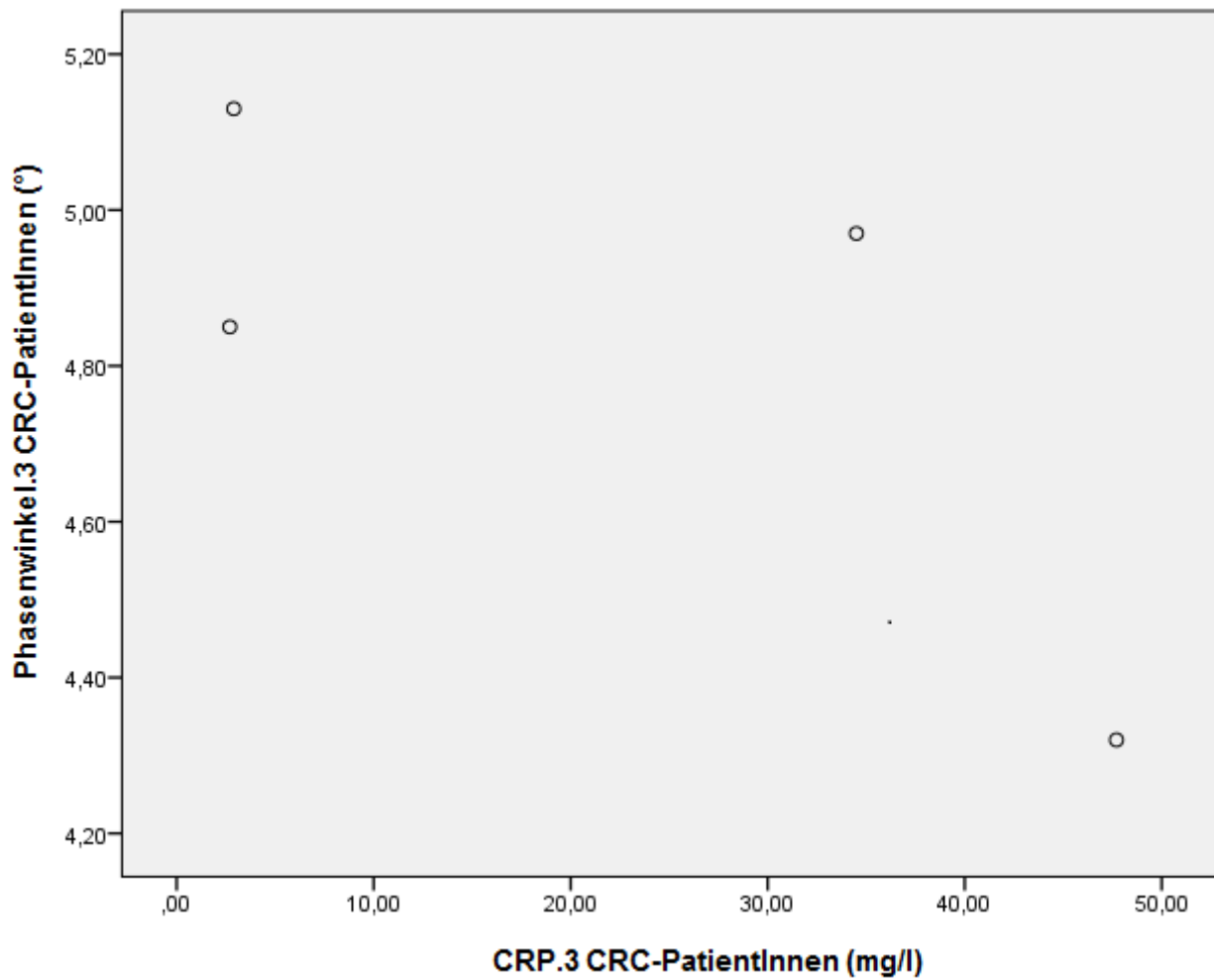
		CRP.2 CRC-PatientInnen	
Spearman-Rho	Phasenwinkel.2 CRC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	-0,600
		Signifikanz (2-seitig)	0,400
		N	4

2.4.3 Zum Zeitpunkt 3 (nach 8-14 Wochen)



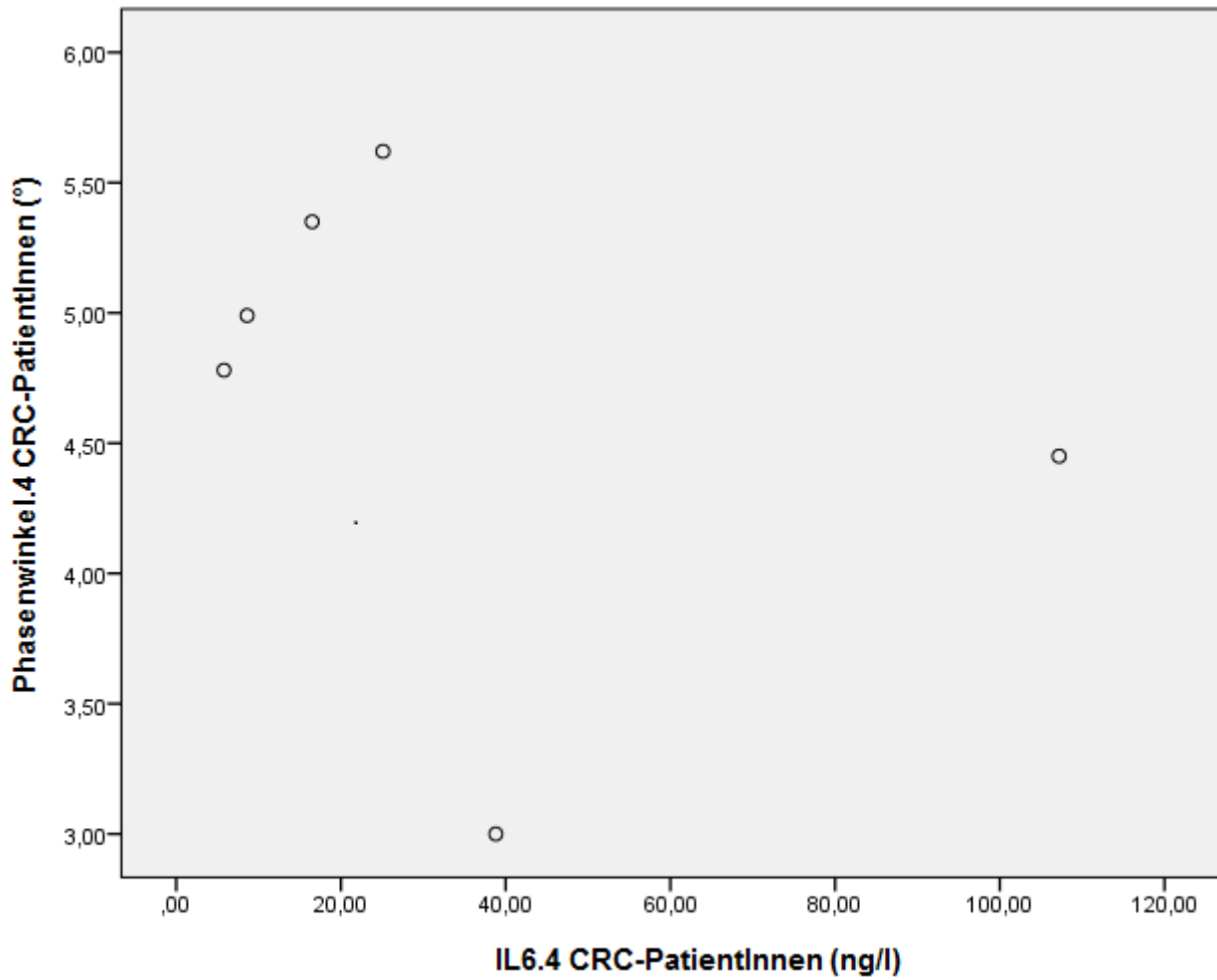
		IL6.3 CRC-PatientInnen	
Spearman-Rho	Phasenwinkel.3 CRC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	-1,000*
		Signifikanz (2-seitig)	0,01
		N	4

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig)

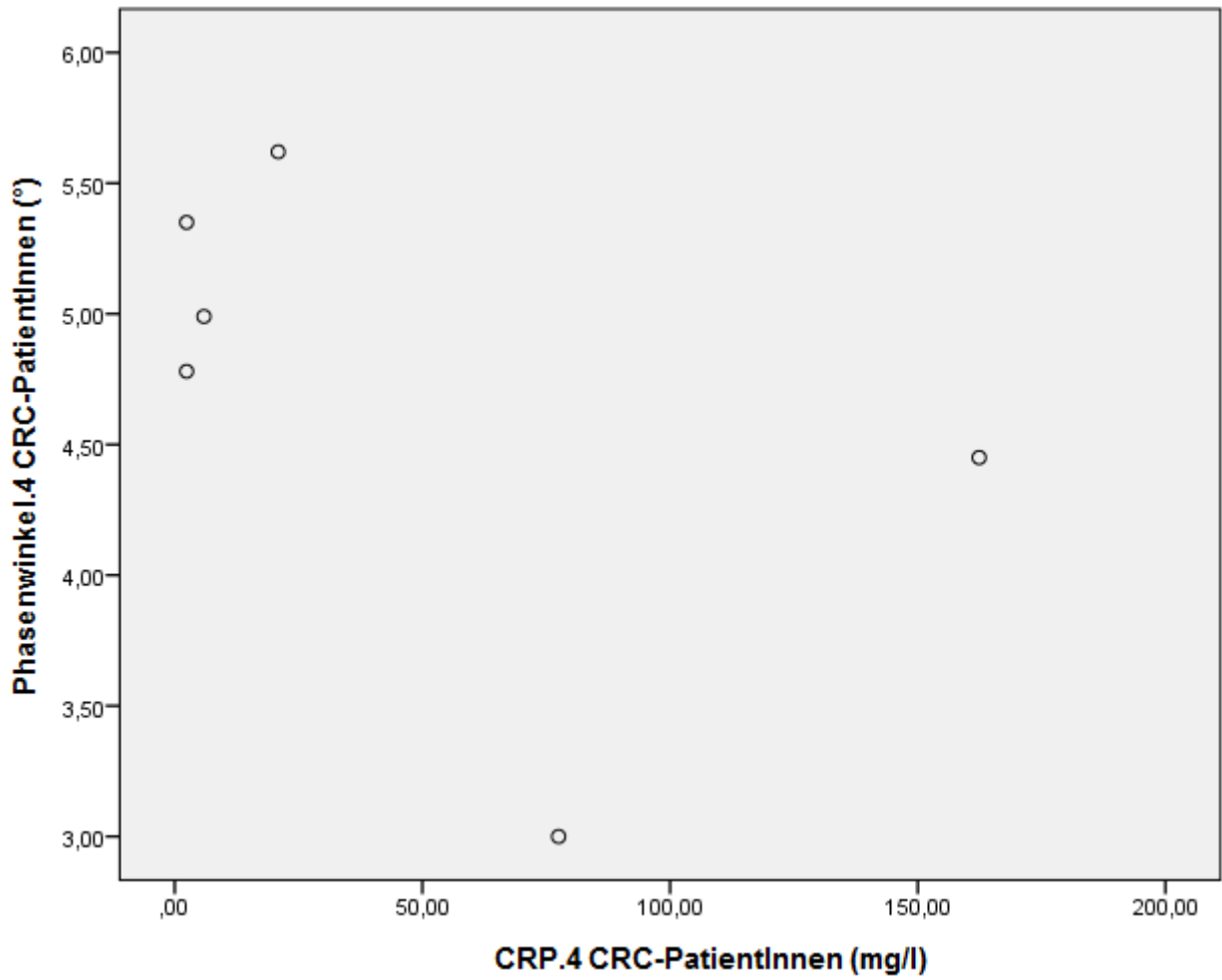


		CRP.3 CRC-PatientInnen	
Spearman-Rho	Phasenwinkel.3 CRC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	-0,400
		Signifikanz (2-seitig)	0,600
		N	4

2.4.4 Zum Zeitpunkt 4 (nach 14-20 Wochen)



			IL6.4 CRC-PatientInnen
Spearman-Rho	Phasenwinkel.4 CRC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	-0,371
		Signifikanz (2-seitig)	0,468
		N	6



			CRP.4 CRC-PatientInnen
Spearman-Rho	Phasenwinkel.4 CRC-PatientInnen	Korrelationskoeffizient	-0,493
		Signifikanz (2-seitig)	0,321
		N	6