

Aus der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie
der Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

Einfluß Heimparenteraler Ernährung auf die Überlebenszeit
von Tumorpatienten

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité -
Universitätsmedizin Berlin

von

Diana Rameil
aus Berlin

Gutachter: 1. Priv. – Doz. Dr. med. P. Thul
2. Prof. Dr. R. Hilgers
3. Prof. Dr. med. M. Pirlich

Datum der Promotion: 09.09.2011

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung.....	Seite	5
1.1	Heimparenterale Ernährungstherapie.....	Seite	5
1.1.2	Hintergrund	Seite	5
1.1.3	Kriterien für die Bedrohung des Ernährungszustandes	Seite	6
1.1.4	Bedeutung und Ziel	Seite	6 - 7
1.2	Indikation.....	Seite	7- 8
1.2.1	Therapiefrequenz der Heimparenteralen Ernährung Voraussetzung und Durchführung der Heimparenteralen	Seite	8
1.2.2	Ernährung	Seite	8 - 9
1.2.3	Applikationsformen	Seite	9
1.2.4	Verwendete Kathetersysteme und Implantation	Seite	9-10
1.3	Anorexie-Kachexie-Syndrom bei Tumorpatienten.....	Seite	10-11
1.3.1	Stoffwechselstörungen	Seite	12-13
1.3.2	Tumorbedingte Passagebehinderung	Seite	13
1.3.3	Nebenwirkung der Tumorthherapie	Seite	13-14
1.3.4	Psychische Belastung	Seite	14
1.4	Gastrointestinale Tumorerkrankungen.....	Seite	14
1.5	Oesophagus-Ca.....	Seite	14-15
1.6	Magen-Ca.....	Seite	15-16
2.	Aufgabenstellung.....	Seite	17
3.	Methodik.....	Seite	18
3.1	Patienten.....	Seite	18
3.2	Zusammensetzung der Heimparenteralen Ernährung.....	Seite	18-19
3.3	Kontrolle der Laborparameter.....	Seite	20
3.4	Parameter.....	Seite	20
3.4.1	BMI (Body Mass Index)	Seite	20
3.4.2	Albumin	Seite	20
3.4.3	CRP	Seite	20
3.4.4	Transferrin	Seite	20
3.4.5	LDH (Lactatdehydrogenase)	Seite	20
3.4.6	Leukozyten	Seite	21
4.	Statistik und Ergebnisse.....	Seite	22
4.1	ESPEN 2007.....	Seite	22-29
4.2	Datenauswertung.....	Seite	30-31
4.3	Vergleich mit ESPEN-Auswertung.....	Seite	31-36

4.3.1	Alle Patienten mit Oesophagus- oder Magen-Ca	Seite	36-37
4.3.1.1.	Cox-Regression beim Oesophagus-Ca	Seite	37-39
4.3.1.2.	Cox-Regression beim Magen-Ca	Seite	39-42
4.4	KenngroÙe Studienpopulation.....	Seite	43
4.4.1	Demographie	Seite	43
4.4.2	Labor	Seite	44-45
4.5	Datenanhang.....	Seite	45-49
5.	Diskussion.....	Seite	50-61
6.	Zusammenfassung.....	Seite	62-63
7.	Literaturverzeichnis.....	Seite	64-68
8.	Danksagung.....	Seite	69
9.	Lebenslauf...(aus datenschutzrechtlichen GrÙnden im Internet nicht veroffentlicht)	Seite	70
10.	Publikationen.....	Seite	70

1 EINFÜHRUNG

1.1 Heimparenterale Ernährungstherapie

Es ist schon sehr lange bekannt, daß sowohl der quantitative als auch qualitative Nahrungsmangel zu weitreichenden Schädigungen des Organismus führt, insbesondere bei bereits durch eine Krankheit geschwächte Menschen.

In alten Schriften der Ägypter, Israeliten und Perser finden sich ausführliche Empfehlungen für den Gebrauch von Speisen und Getränken, die zur Erhaltung der Gesundheit oder Behandlung von Krankheiten dienen sollten.

Bis in die Mitte des 20. Jahrhunderts stellte sich die Frage nach speziellen Diäten nicht, vielmehr suchten die Ärzte mit der Entdeckung des Blutkreislaufs 1628 frühzeitig nach Möglichkeiten, einem Patienten, der zur oralen Nahrungsaufnahme nicht mehr in der Lage oder gewillt war, die Nährstoffe direkt in das Blut zuzuführen.

Aufgrund des mangelnden oder fehlenden Wissens über notwendige Zusammensetzungen intravenös verabreichbarer Nährstofflösungen und über einzuhaltende hygienische Bedingungen waren diese Versuche jedoch lange Zeit erfolglos. Erst in den 60er Jahren des 20. Jahrhunderts standen alle Nährlösungen und technischen Hilfsmittel für eine vollständige und sichere parenterale Ernährung zur Verfügung.

Tumorpatienten, die über orale Nahrungsaufnahme nicht oder nicht ausreichend in der Lage sind, ihren täglichen Bedarf an Nährstoffen zu decken, müssen künstlich ernährt werden.

1.1.2 Hintergrund

Eine kurzfristige Minderung bis hin zum Wegfall der Nahrungszufuhr über wenige Tage ist bei normal ernährten Tumorpatienten in den meisten Fällen unproblematisch.

Tumorpatienten können jedoch häufig aufgrund einer Chemotherapie, Übelkeit, Erbrechen, körperlicher Schwäche oder depressiver Grundhaltung nicht ausreichend Nahrung aufnehmen. Auch durch die Erkrankung bedingte Geschmacksstörungen,

Schmerzen oder Stoffwechseleränderungen sorgen für die verminderte Nahrungsaufnahme.

Eine Einschränkung der Nahrungszufuhr bei reduzierten Körperreserven oder gesteigerter Katabolie (Mangelernährung und Inflammation) sowie eine länger andauernde Einschränkung der Nahrungszufuhr können jedoch in prognoserelevanten Defiziten vitaler Organe resultieren [1,2,17,19,32,33].

1.1.3 Kriterien für eine Bedrohung des Ernährungszustandes

Mangelernährung: Bestehender Gewichtsverlust von 10% gegenüber dem gesunden Gewicht vor der Tumorerkrankung bzw. liegt der Gewichtsverlust bei mehr als 5% in den letzten drei Monaten, ist der BMI kleiner als 20,5 und wurde in der letzten Woche nur 75% der üblichen Kalorienmenge verzehrt, so deutet das auf eine Mangelernährung und schwere Erkrankung hin [56].

Inflammation: Nachweis systemischer Entzündungsparameter, wie z.B. Anstieg der Konzentration des C-reaktiven Proteins und Abfall des Albuminspiegels.

Unter den laborchemischen Parametern, die eine Krankheitsaktivität anzeigen können, nimmt das Serumalbumin eine besondere Stellung ein. Niedrige Serumalbuminwerte gehen statistisch sowohl mit einem schlechten Ernährungsstatus (Verlust von Körperzellmasse) als auch mit einer hohen Krankheitsaktivität einher. Eine verminderte Serumalbuminkonzentration ist daher klinisch relevant und stellt ein integrales Merkmal des krankheitsbedingten Gewichtsverlustes dar [11].

1.1.4 Bedeutung und Ziel

Wesentlich für eine realistische Einschätzung der Möglichkeiten einer parenteralen Ernährung bei Tumorpatienten ist ein Verständnis der metabolischen Veränderungen im Rahmen eines Anorexie-Kachexie-Syndroms.

Das Ziel ist demzufolge die Aufhebung bzw. die frühzeitige Begrenzung der Mangelernährung durch eine ausreichende Energie- und Nährstoffzufuhr, also den Ernährungszustand zu stabilisieren und damit auch die Primärtherapie positiv zu beeinflussen.

Intravenös verabreichte Nährstoffe wie Kohlenhydrate, Proteine, Fette, Vitamine und Mineralien können langfristig einen ausreichenden Ernährungszustand erhalten oder zu einer Verbesserung der Stoffwechsellage und der im Rahmen der Studie kontrollierten Laborparameter führen und somit gegebenenfalls das Überleben verlängern. Diese Aussage soll in dieser Arbeit überprüft werden.

1.2 Indikationsstellung

In den vergangenen Jahren konnte anhand mehrerer Studien gezeigt werden, dass maligne Tumorerkrankungen mittlerweile zu den Hauptindikationen der parenteralen Ernährung zählen [3,4,35].

Diese kann als totale parenterale Ernährung, bei entsprechendem klinischen Zustand des Patienten, im vollstationären Bereich oder als Heimparenterale Ernährung erfolgen, wobei hier als weiteres Ziel die Verbesserung der Lebensqualität und die positive Beeinflussung des Überlebens zu sehen ist [25,34].

Das SGB V gibt vor, daß eine ambulante Therapie vor einer stationären Therapie zu erfolgen hat, weshalb eine alleinige Infusionstherapie zwingend ambulant durchgeführt werden muß.

Durch die Heimparenterale Ernährung in der gewohnten familiären Umgebung erfährt der Patient einen positiven Effekt im Vergleich zu langen Krankenhausaufenthalten. Da die Infusionsprogramme bei der Heimparenteralen Ernährung sich auf nächtliche Zeiträume erstrecken, sind die Patienten in ihrer Mobilität deutlich weniger eingeschränkt [5].

Um eine auftretende Malnutrition frühzeitig erkennen und ihr entgegenwirken zu können, ist es wichtig, den Ernährungszustand zu kontrollieren und das Ernährungsverhalten zu erfragen.

Eine rechtzeitig eingesetzte Ernährungstherapie bei Tumorpatienten führt nachweislich zu einem verbesserten Therapieerfolg, sowie einer Erhöhung der Lebensqualität des Patienten [6,16,25].

Ist es langfristig nicht möglich, eine ausreichende orale Nahrungsaufnahme aufrecht zu erhalten, sollte der Patient rechtzeitig im Hinblick auf die durch die Tumorerkrankung veränderte Stoffwechselsituation und die Therapieebenenwirkungen über einen Broviac- oder Port-Katheter ernährt werden.

Bereits erlittener Verlust an Körpergewicht ist nur schwer bzw. nicht auf den initialen Zustand zurückzuführen [6].

1.2.1 Therapiefrequenz der Heimparenteralen Ernährung

Bei einer Heimparentalen Ernährungs-Therapie gilt für die Verabreichung folgende Grundregel: Müssen weniger als 30% des täglichen Energiebedarfs ausgeglichen werden, können die Infusionen auf wenige Tage pro Woche verteilt werden.

Bei einem Ausgleich von mehr als 70% des täglichen Energiebedarfs sind tägliche Infusionen notwendig.

1.2.2 Voraussetzung und Durchführung der Heimparenteralen Ernährung

Grundvoraussetzung der Heimparenteralen Ernährung ist ein stabiler klinischer Zustand sowie eine stabile Stoffwechsellage.

Darüber hinaus muß der Krebspatient einer solchen Behandlung zustimmen.

Sowohl er als auch seine Angehörigen oder ein Betreuer müssen hinsichtlich der Verabreichung geschult werden.

Die Patienten wurden vor Beginn der HPE über Zweck, Möglichkeiten, Durchführung und Komplikationen einer Ernährung über einen intravenösen Katheter in einem Arztgespräch aufgeklärt.

Nach ihrer Einverständniserklärung wurde stationär eine kurze Einweisung für den Umgang mit dem Ernährungssystem gegeben.

In die häusliche Umgebung zurückgekehrt, erfolgte dann eine intensive theoretische und praktische Schulung durch eine ambulante Krankenschwester, welche die Patienten vom Entlassungstag an betreute und sie in circa zweiwöchigem Abstand, bei Bedarf auch häufiger, besuchte.

Da zur Infusion der Nährstoffe in den Blutkreislauf Manipulationen am Katheter-/Portsystem erfolgen müssen, ist es notwendig, daß dies unter aseptischen Bedingungen erfolgt.

Wie ein Anschluß nach hygienischen Standards durchgeführt wird, erlernen Patienten und Angehörige gleichfalls in speziellen Schulungen.

Hierzu gehört auch das Sauberhalten und das fachgerechte Anlegen eines Verbandes.

1.2.3 Applikationsformen

Ein wichtiges Sicherheitskriterium bei der Applikation von parenteralen Ernährungslösungen ist die Infusionsgeschwindigkeit.

Wird die Infusionslösung zu schnell infundiert, erhöht sich das Risiko für metabolische Komplikationen, wie z.B. eine Hyperglykämie.

Die Infusionen werden meist über Schwerkraftsysteme verabreicht.

In Sondersituationen kann im häuslichen Bereich auch eine programmierbare Infusionspumpe mit integriertem Alarmsystem zum Einsatz kommen.

1.2.4 Verwendete Kathetersysteme und Implantation

In dem vorliegenden Projekt wurde der Mehrzahl der Patienten ein Katheter nach Broviac implantiert.

Zugang der Wahl für die langfristige HPE ist der Silikonkautschuk- Verweilkatheter nach Broviac. Eine materialbedingt geringe Thrombogenität, die eine theoretisch unbegrenzte Verweildauer ermöglicht, zeichnet diese Systeme aus.

Diese Silikonkatheter bestehen aus einem intra- und extravasalen Segment, sowie einer Dacron- Manschette, mit der subkutanes Bindegewebe verwächst und so die Katheterlage sichert [9].

Zum Anschluss der Infusionssysteme ist der externe Katheterteil mit einem Luer- Lock- Anschluss versehen.

Die Katheter werden bevorzugt über eine infraclaviculäre Punktion der V.subclavia implantiert.

Bei Patienten, die bereits ein Portsystem für eine Chemotherapie implantiert bekommen hatten, wurde dieses für die HPE benutzt.

1.3 Anorexie-Kachexie-Syndrom bei Tumorpatienten

Die Kachexie ist bei Tumorerkrankungen häufig anzutreffen und geht der Tumordiagnose oft auch voraus, sie beeinträchtigt nachhaltig die Lebensqualität und verschlechtert wesentlich die Prognose [19,25,31].

Die Angaben zur Inzidenz liegen zwischen 30 und 90%, je nach Art, Lokalisation und Stadium der Tumorerkrankung, Tumorausdehnung und Antitumorthherapie, jedoch auch nach individueller Empfindlichkeit des einzelnen Patienten.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung haben bereits 50% der Patienten an Gewicht verloren, hiervon wiederum 16% über 10%, was einer schweren Mangelernährung gleichkommt [1,56].

Die Lebensführung von Patienten mit zu geringer Nahrungszufuhr, einseitiger Ernährung und erhöhtem Energiebedarf kann schon vor der Diagnosestellung eine Mangelernährung bedingen [12].

Hierfür besonders gefährdet sind Patienten mit einer chronischen Nikotin- und Alkoholanamnese.

Viele, das Gewicht von Tumorpatienten negativ beeinflussende Faktoren sind häufig bereits vor der Diagnosestellung vorhanden. So leiden 40% der Patienten unter einer Anorexie, 60% unter einem vorzeitigen Sättigungsgefühl, 46% unter Geschmacksveränderungen, 41% unter Mundtrockenheit, 39% unter Übelkeit und 27% unter Erbrechen.

Während des Krankenhausaufenthaltes verlieren 45% der Tumorpatienten mehr als 10% ihres Anfangsgewichtes.

Über 80% leiden mit fortschreitender Erkrankung unter Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen [10].

Im Gegensatz zum Gesunden, bei dem beim Fasten zunächst nur Fette mobilisiert werden, werden bei Tumorpatienten, die kachektisch sind, Fette und Muskelproteine gleichermaßen abgebaut; kompensatorisch erfolgt hier eine Zunahme der extrazellulären Flüssigkeit, was den Umfang einer tatsächlich bestehenden Gewichtsabnahme verschleiern kann.

Mangelernährte Patienten leiden häufiger unter Komplikationen wie Wundheilungsstörungen, Infektionen und Sepsis.

Zudem ist die Verträglichkeit sowie der Erfolg von Chemo- und Radiotherapie und Operationen reduziert [11].

Die Tumorkachexie ist gekennzeichnet durch:

- Schwäche
- Anorexie und Sättigungsgefühl
- Ödeme
- Gewichtsverlust vor allem von subkutanem Fettgewebe und Muskelmassen
- Immunschwäche
- Verminderte motorische Funktionen
- Verminderte Lebensqualität

Patienten mit Tumoren des HNO- und Gastro-Intestinal-Traktes leiden häufiger unter einer Malnutrition als Patienten anderer maligner Erkrankungen [18].

Die Entstehung eines Anorexie-Kachexie-Syndroms ist in der Regel multifaktoriell bedingt.

1.3.1 Stoffwechselstörungen

Abnorme Zytokinproduktionsraten, wie sie bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen, vor allem bei Tumoren des Gastro-Intestinal-Traktes, auftreten und die durch den Tumor selbst freigesetzt werden, scheinen gleichfalls an Abbauprozessen beteiligt zu sein und auch das Entstehen einer Anorexie zu begünstigen [21] (Tab.1).

Gehäuft fallen hier auch veränderte Laborwerte von katabol wirkenden Hormonen wie Glukagon, Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin auf [8,17].

Desweiteren kommt es zu Akutphasenreaktionen, die Appetitverlust, Müdigkeit und Fieber induzieren.

Tab.1: Zytokinvermittelte Stoffwechseleffekte

Zytokine	Eiweiß-stoffwechsel	Kohlenhydrat-stoffwechsel	Fett-stoffwechsel
Tumor-Nekrose-Faktor/ Kachekting (TNF)	Muskelproteolyse ↑ Proteinoxidation ↑ hepatische Proteinsynthese ↑	Glykogenolyse ↑ Glykogensynthese ↓ Gluconeogenese ↑ Glucoseclearance ↑ Laktatproduktion ↑	Lipogenese ↓
Interleukin 1 (IL1)	hepatische Proteinsynthese ↑	Gluconeogenese ↑ Glucoseclearance ↑	Lipolyse ↑ LPL-Synthese ↓ Fettsäuresynthese ↑
Interleukin 6 (IL6)	hepatische Proteinsynthese ↑		Lipolyse ↑ Fettsäuresynthese ↑
Interferon-gamma (INF)			Lipogenese ↓ Lipolyse ↑ LPL-Aktivität ↓
(D-Faktor)			LPL-Aktivität ↓

Im Rahmen eines Anorexie-Syndroms bei Tumorpatienten lassen sich folgende katabole Stoffwechselfvorgänge beobachten:

Veränderungen im Proteinstoffwechsel:

- herabgesetzte Muskelproteinsynthese
- erhöhter Gesamtproteinumsatz
- abnehmender Plasmaspiegel an verzweigtkettigen Aminosäuren

Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel:

- erhöhte Gluconeogenese
- erhöhte Glykogenolyse
- verminderte Glucoseoxidation
- erhöhte Cori-Zyklus-Aktivität
- Insulinresistenz

Veränderungen im Fettstoffwechsel:

- erhöhter Glycerol-Turnover
- erhöhter Spiegel an freien Fettsäuren
- Hyperlipidämie
- Abnahme des Gesamtkörperfettes

1.3.2 Tumorbedingte Passagebehinderung

Infiltrierendes und stenosierendes Wachstum von Tumoren im Gastrointestinaltrakt führen häufig zu Passagestörungen bei der Nahrungsaufnahme.

Der Tumor selbst trägt laut einiger Autoren durch seinen eigenen Stoffwechsel zusätzlich zu einem erhöhten Energiebedarf bei [36,37].

1.3.3 Nebenwirkung der Tumorthherapie

Einen weiteren Beitrag zum Entstehen eines Anorexie-Kachexie-Syndroms leisten antitumoröse Therapien.

Präoperative Untersuchungen, Belastung durch operative Eingriffe und postoperative Beschwerden und Komplikationen können zu weiteren Defiziten im Energie- und Proteinhaushalt führen.

Viele Patienten sind außerdem von den Nebenwirkungen einer Chemotherapie betroffen.

Übelkeit, Erbrechen, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Aversionen, Mukositis, Ulzerationen im Magen-Darm-Trakt, Abdominalbeschwerden, Diarrhoen oder Obstipationen fördern das Entstehen des Anorexie-Kachexie-Syndroms.

Eine Radiotherapie kann akute und chronische Komplikationen hervorrufen, die ebenfalls zu Störungen in der Nährstoffaufnahme bzw. -absorption führen [38,39].

1.3.4 Psychische Belastung

Die Patienten sind mit dem Wissen um ihre Erkrankung und der antitumorösen Therapie, die Angst, Schmerzen und diverse Nebenwirkungen mit sich bringen, einer sehr großen psychischen Belastung ausgesetzt.

Hierdurch folgt oft Inappetenz. Zudem kann auch die Angst vor Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen nach der Nahrungsaufnahme zu einseitiger und/oder unzureichender Nahrungsaufnahme, mitunter sogar zu einer völligen Nahrungsverweigerung, führen [33,38,39].

1.4 Gastrointestinale Tumorerkrankungen

Im Rahmen der Untersuchung wurden Patienten, die entweder an einem Karzinom des Ösophagus oder Magens erkrankt waren, einer Heimparenteralen Ernährung zugeführt. Beide Erkrankungen wurden ausgewählt, weil die Prävalenz für das Auftreten einer Malnutrition bei 75 – 80% und damit am höchsten für alle malignen Erkrankungen liegt [44,46].

1.5 Ösophagus-Karzinom

Das Ösophagus-Karzinom stellt mit einer Inzidenz von 10/100000 Einwohner/Jahr eine eher seltene Tumorart dar.

Die Mortalitätsrate steigt jedoch seit 1970 bei Männern stark und bei Frauen leicht an.

Es macht etwa 5% aller gastrointestinalen Tumoren aus, der Altersgipfel findet sich bei 50-60 Lebensjahren, m:w = 5:1 und tritt bevorzugt an den 3 physiologischen Engen der Speiseröhre, Ösophagus-Eingang (15%), Trachealbifurkation (50%) und Hiatus oesophageus (35%) auf.

Die Metastasierung erfolgt frühzeitig lymphogen (50% sind bei Diagnosestellung bereits inoperabel), später hämatogen in Leber, Lunge, Knochen, Hirn.

Prognose:

5 – Jahresüberlebensrate ca. 5%, bei Inoperabilität ca. 9 Monate [61].

1.6. Magenkarzinom

Das Magenkarzinom ist eine der weltweit verbreitetsten Krebsarten, z.B. ist es häufig in Japan und China anzutreffen.

In Europa hingegen ist es seltener. Das Magenkarzinom betrifft mehr Männer als Frauen und tritt hauptsächlich bei älteren Patienten auf. Die meisten Betroffenen sind Patienten über 45 Jahre.

In Westeuropa beträgt die Inzidenz des Magenkarzinoms 30/100000 Einwohner pro Jahr, es ist die vierthäufigste maligne Tumorerkrankung in Deutschland, m>>w, Altersgipfel: 60. – 70. Lebensjahr.

Es metastasiert hauptsächlich lymphogen und per continuitatem.

Zunächst werden die intraperitonealen Lymphknoten der Magengegend befallen. Früh im Verlauf kann es auch zu supraklavikulären Lymphknotenmetastasen kommen, die dann als verhärteter Virchow-Lymphknoten imponieren.

Die klinische Präsentation des Magenkarzinoms ist im Frühstadium sehr dezent, in späten Stadien sehr fulminant.

Meist kommt es zu uncharakteristischen Oberbauchbeschwerden, Appetitlosigkeit, Fleisch-Inappetenz, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust, Anämie, Teerstühlen.

Prognose:

Das Magenfrühkarzinom hat bei Resektion des Tumors und der regionären Lymphknoten eine 5-Jahres-Überlebensrate von über 80%.

Spät erkannte, fortgeschrittene Magenkarzinome haben eine 5 Jahres-Überlebensrate von 20% [60].

2. Aufgabenstellung

Das Ziel der vorgelegten Untersuchung besteht in der Bewertung der klinischen Wirksamkeit der Therapie der Heimparenteralen Ernährung bei Tumorpatienten bezüglich einer Verlängerung des Überlebens.

Hierfür wurden Patienten der Chirurgischen Poliklinik, die an einer malignen Erkrankung litten, zu einer Untersuchungsgruppe zusammengefaßt.

Sofern die Patienten noch über keinen Port- oder Broviac-Katheter verfügten, wurde ein Broviac-Katheter implantiert.

Die Patienten erhielten als Heimparenterale Ernährung eine Infusionslösung gleicher Zusammensetzung sowie die gleichen Infusionszusätze und wurden nach klinischen Bedürfnissen und ansonsten alle 6 Wochen einbestellt.

Hierbei wurden Laborparameter kontrolliert, um einen möglichen Zusammenhang zwischen einer Heimparenteralen Ernährung und deren Einfluß auf den Stoffwechsel und damit ein verlängertes Überleben des Tumorpatienten nachzuweisen.

3. Methodik

3.1 Patienten

Für die Studie wurden 413 Patienten in der Zeit vom 19.09.1996 bis 03.08.2007 erfaßt und retrospektiv betrachtet.

Ursprünglich schloß die Patientengruppe zunächst auch Patienten mit ein, die an einem Ovarial-, Colon- und Pancreas-Karzinom sowie sonstigen Malignomen erkrankt waren. Da die Prävalenz für das Auftreten einer Mangelernährung bis hin zur Tumorkachexie bei Patienten, die an Malignomen des Gastrointestinaltraktes leiden, bei 75 – 80% liegt und damit im Vergleich zu allen anderen malignen Erkrankungen am Höchsten ist, konnten letztlich für die endgültige statistische Auswertung zwei annähernd gleich große Gruppen gebildet werden, in denen 85 Patienten mit einem Oesophagus-Ca und 87 Patienten mit einem Magen-Ca zur Verfügung standen.

3.2 Zusammensetzung der Heimparenteralen Nahrung

Alle Patienten erhielten im Rahmen der Heimparenteralen Ernährung eine Infusionslösung gleicher Zusammensetzung sowie die gleichen Infusionszusätze.

	Patient	Pro Kg:	Körpergewicht:
Infusion pro Woche:7	60 Kg	KG	75 Kg
<u>Aminosäuren</u>	84,05 g	1,401 g	105,063 g
L-Alanin	17,388 g	0,290 g	105,063 g
L-Prolin	5,712 g	0,095 g	7,140 g
Aminoessigsäure	8,652 g	0,144 g	10,815 g
L-Arginin	9,66 g	0,161 g	12,075 g
L-Lysin	4,872 g	0,081 g	6,090 g
L-Leucin	6,132 g	0,102 g	7,665 g
L-Valin	4,872 g	0,081 g	6,090 g
L-Phenilalanin	4,704 g	0,078 g	5,880 g
L-Isoleucin	5,04 g	0,084 g	6,300 g
L-Threonin	3,528 g	0,059 g	4,410 g
L-Methionin	3,36 g	0,056 g	4,200 g
L-Histidin	4,032 g	0,067 g	5,040 g
L-Tryptophan	1,512 g	0,025 g	1,890 g
L-Serin	4,2 g	0,070 g	5,250 g
L-Tyrosin	0,336 g	0,006 g	0,420 g

Elektrolyte / Spurenelemente

Na	120 mmol	2,000 mmol	150,0 mmol
K	60,01 mmol	1,000 mmol	75,0 mmol
Ca	9 mmol	0,150 mmol	11,3 mmol
Mg	9 mmol	0,150 mmol	11,3 mmol
Glycerol-PO4	30 mmol	0,5000 mmol	37,5 mmol
SO4	9 mmol	0,150 mmol	11,3 mmol
Acetat	122,06 mmol	2,034 mmol	152,6 mmol
Cl			

Gleiche Menge an Cl und Acetat, Angaben daher nur näherungsweise.

Verwendung von Natrium Acetate / Potassium Acetate / Einfuhr nach §73, Absatz 3.

Fe	20 umol	0,333 umol	20 umol
Zn	100 umol	1,667 umol	100 umol
Se	0,4 umol	0,007 umol	0,4 umol
Cr	0,2 umol	0,003 umol	0,2 umol
Cu	20 umol	0,333 umol	20 umol
F	50 umol	0,833 umol	50 umol
I	1 umol	0,017 umol	1 umol
Mn	5 umol	0,083 umol	5 umol
Molybdat	0,2 umol	0,003 umol	0,2 umol

Kohlenhydrate

<u>Glucose</u>	180 g	3 g	225,0 g
Lipid (Lipofundin MCT 20%)	60 g	1,0000 g	75,0 g
Gesamtvolumen (näherungsweise)	1650 ml	27,500 ml	2062,5 ml

1 Ampulle Cernevit

3 Ampullen NaCl 0,9% zu 10 ml

3.3 Kontrolle der Laborparameter

Die Patienten stellten sich entsprechend den klinischen Erfordernissen in der chirurgischen Poliklinik zur Kontrolle vor.

Bei unauffälligem Verlauf erfolgten die Kontrollen in einem Abstand von 6 Wochen, ansonsten nach klinischen Bedürfnissen.

3.4 Kontrollierte Parameter

3.4.1 BMI (Body-Mass-Index)

Der Body-Mass-Index wird ermittelt, indem man das Körpergewicht in Kilogramm durch die Körperlänge in Meter zum Quadrat teilt.

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht in kg}}{\text{Körperlänge in m}^2}$$

Als normal gilt ein BMI zwischen 19 und 24 für Frauen, bzw. zwischen 20 und 25 für Männer [20].

3.4.2 Albumin

Albumin wird im Plasma bestimmt.

Referenzwerte für Erwachsene: Serum 3,6 – 5,0 g/dl [13].

3.4.3 CRP

CRP wird im Plasma bestimmt.

Referenzwerte für Erwachsene: bis 0,5 mg/dl [14].

3.4.4 Transferrin

Die Transferrinbestimmung erfolgt aus dem Blut-Serum.

Referenzwerte Erwachsene: 200 – 360 mg/dl [57].

3.4.5 LDH (Lactat-Dehydrogenase)

Für die LDH-Bestimmung ist Blutserum erforderlich.

Referenzwerte für Gesamt-LDH:

Männer: bis 248 U/l

Frauen: bis 247 U/l [58].

3.4.6 Leukozyten

Leukozyten werden aus EDTA-Blut bestimmt.

Referenzwerte Erwachsene: 4500 – 11000 Zellen/ μ l [59].

4. Statistik und Ergebnisse

Die Daten des Patientengutes wurden 2-fach ausgewertet und einander gegenübergestellt.

Die erste Auswertung erfolgte im Rahmen einer Veröffentlichung auf einem Kongress zum Thema Heimparenterale Ernährung in Prag (ESPEN) [15], die zweite Auswertung erfolgte, da die Patienten-Beobachtung weiterlief und sich der Datensatz damit vergrößerte.

4.1 ESPEN 2007 Late Brake

Eine erste Datenauswertung erfolgte für einen Kongreß zum Thema Heimparenterale Ernährung in Prag (ESPEN), der am 21.07.2007 stattfand.

Vorgelegt wurden die Ergebnisse als Untersuchung zum möglichen Einfluß einiger Parameter auf die Überlebenszeit von Patienten, die an einem Magen- oder Oesophagus-Karzinom erkrankt waren.

Daten:

Aus dem großen Patientendatensatz wurden die Daten der Patienten mit Oesophagus-Carcinom (1013) bzw. Magen-Carcinom (1022) ausgewertet.

Diesen Patienten wurden die jeweils ersten Eintragungen der erhobenen Laborparameter als Prädiktoren zugemerged.

Als Beobachtungsbeginn wurde das Minimum von Labordatum und Angabe Versorgungsbeginn gewertet.

Falls kein Versorgungsende angegeben war, wurde die Zeit zwischen dem ersten und dem letzten Laboreintrag als Beobachtungszeit betrachtet.

Alle Beobachtungszeiten von Patienten, bei denen kein Todesdatum angegeben war, wurden als zensiert bewertet.

Demographie:

Insgesamt sind 224 Patienten mit der Diagnose 1013 (N=117) bzw. 1022 (N=107) in den Datensätzen vorhanden. Bei drei Patienten waren die Datensätze unvollständig, so daß diese nicht betrachtet werden konnten.

Die Auswertung basiert daher auf 116 (Oesophagus-Ca) bzw. 105 (Magen-Ca) Patienten.

Tabelle 1 zeigt die Geschlechterverteilung, Tabelle 2 Kenngrößen zum Alter.

Tabelle 1: Geschlechtsverteilung nach Haupt-Diagnose

	Haupt Diagnose	m	w	Row
Count	Oesophagus-Ca	88	28	116
Row Percent		75,90%	24,10%	
Count	Magen-Ca	56	49	105
Row Percent		53,30%	46,70%	
Count	All Grps	144	77	221

Tabelle 2: Kenngrößen Alter; berechnet auf Beobachtungs-Start (Minimum Versorgungsstart und erste Laborangabe)

Haupt Diagnose	N	Mean	Std	Min	MED	MAX
1013 Oesophagus-Ca	116	61,42	9,6	37	61	83
1022 Magen - Ca	105	62,98%	11,90%	26	65	88
All Grps	221	62,16	10,8	26	63	88

Tabelle 3: Kenngrößen BMI; berechnet aus Anfangsgewicht und Körpergröße

Haupt Diagnose	N	Mean	Std	Min	MED	MAX
1013 Oesophagus-Ca	115	21,33	3,490	14,5	21,22	31,1
1022 Magen - Ca	105	19,83	3,260	13,6	19,53	28,8
All Grps	220	20,61	3,457	13,6	20,35	31,1

Laborparameter zu Beginn:

Hier werden die Laborparameter zum ersten dokumentierten Untersuchungszeitpunkt betrachtet.

Tabelle 4: Kenngrößen Leukozyten zum ersten dokumentierten Untersuchungszeitpunkt

Haupt Diagnose	N	Mean	Std	Min	MED	MAX
1013 Oesophagus-Ca	111	8,02	3,447	2,2	7,50	20
1022 Magen - Ca	104	7,88	3,397	3,2	7,31	22,9
All Grps	215	7,95	3,416	2,2	7,37	22,9

Tabelle 5: Kenngrößen CRP zum ersten dokumentierten Untersuchungszeitpunkt

Haupt Diagnose	N	Mean	Std	Min	MED	MAX
1013 Oesophagus-Ca	112	4,11	4,257	0,1	2,77	20,3
1022 Magen - Ca	101	3,19	4,945	0,0	1,30	30,0
All Grps	213	3,67	4,608	0,0	2,00	30,0

Tabelle 6: Kenngrößen Albumin zum ersten dokumentierten Untersuchungszeitpunkt

Haupt Diagnose	N	Mean	Std	Min	MED	MAX
1013 Oesophagus-Ca	112	3,548	0,4302	2,59	3,540	4,78
1022 Magen - Ca	101	3,615	0,5501	2,10	3,600	4,97
All Grps	213	3,580	0,4970	2,10	3,580	4,97

Tabelle 7: Kenngrößen Transferrin zum ersten dokumentierten Untersuchungszeitpunkt

Haupt Diagnose	N	Mean	Std	Min	MED	MAX
1013 Oesophagus-Ca	109	177,1	43,95	87	170,0	337
1022 Magen - Ca	95	202,0	67,57	71	196,0	404
All Grps	204	188,7	57,42	71	181,5	404

Tabelle 8: Kenngrößen LDH zum ersten dokumentierten Untersuchungszeitpunkt

Haupt Diagnose	N	Mean	Std	Min	MED	MAX
1013 Oesophagus-Ca	111	299,9	532,57	107	210,0	5390
1022 Magen - Ca	101	215,1	83,46	81	202,0	487
All Grps	212	259,5	391,11	81	204,5	5390

Cox-Regression

Um den Einfluß der verschiedenen Parameter auf das Überleben zu untersuchen, wird eine Proportional hazard Cox-Regression, stratifiziert nach den Erkrankungen, durchgeführt.

Da einige Meßwerte fehlen, werden 2 Ansätze durchgeführt

1. Ersetzen der fehlenden Werte durch den Mittelwert
2. Eliminieren ganzer Beobachtungseinheiten bei fehlendem Wert

Tabelle 9: Ergebnisse der stratifizierten Cox-Regression bei Ersetzung fehlender Werte durch den Mittelwert

Chi ² =99,0657 df= 6 p =0,0000					
	Beta	StD	t-value	exponent	p
BMI	0,0124	0,0251	0,4949	1,0125	0,6207
Albumin	-0,7250	0,2158	-3,3597	0,4843	0,0008
CRP	0,1719	0,0266	6,4652	1,1876	0,0000
Transferrin	0,0022	0,0018	1,2319	1,0022	0,2180
LDH	0,0003	0,0002	1,8524	1,0003	0,0640
Leuko	0,0522	0,0252	2,0676	1,0536	0,0387

Tabelle 9 zeigt, daß weder BMI noch Transferrin einen Einfluß auf die Überlebenszeit haben, während ein erniedrigtes Albumin oder ein erhöhtes CRP das Sterberisiko sehr deutlich ($p < 0,001$) erhöhen.

Bei LDH- bzw. Leukozytenerhöhung deutet sich ein erhöhtes Sterberisiko an, das für Leukozyten signifikant ist.

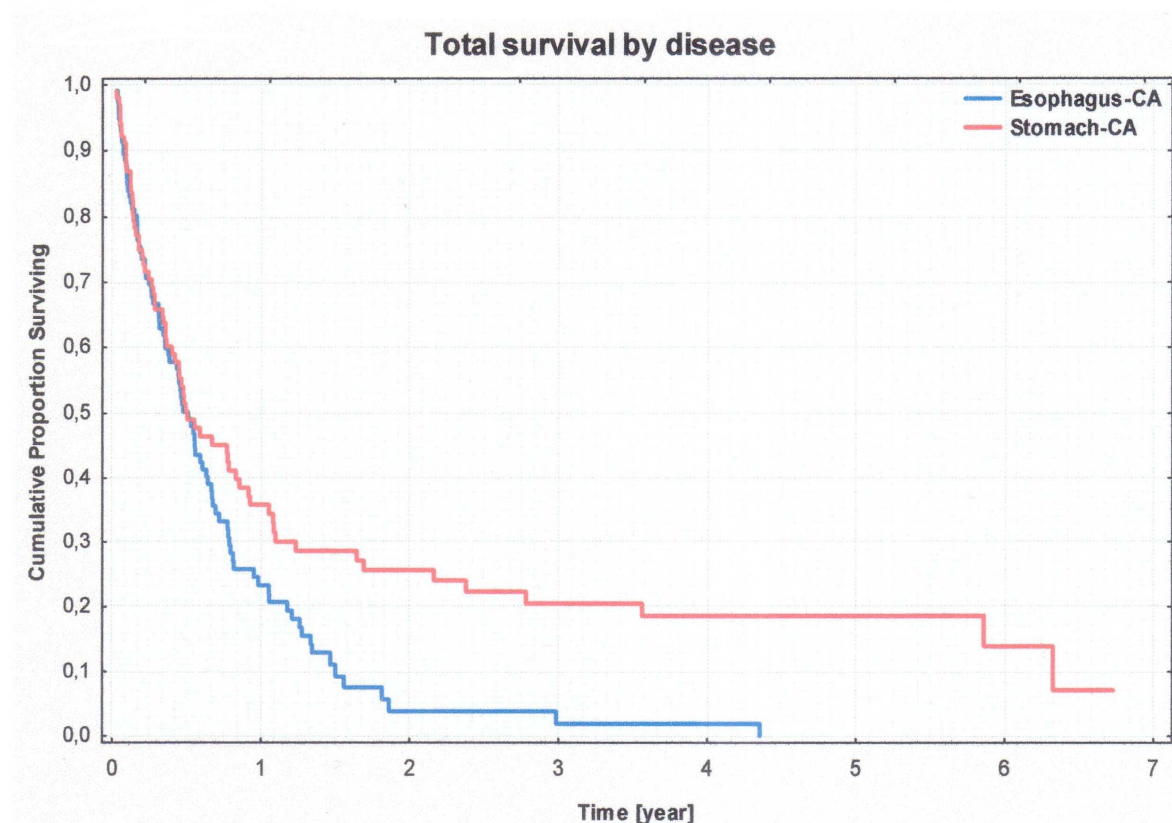
Eliminiert man jedoch bei fehlenden Werten einen ganzen Patienten, so zeigt Tabelle 10, daß auch hier wieder weder BMI noch Transferrin eine Bedeutung für das Sterberisiko haben. Auch hier ist der Einfluß des CRP wieder hochsignifikant, aber eine Albumin-Erniedrigung ist nicht mehr so deutlich. Dafür scheint eine LDH-Erhöhung wesentlicher zu sein, aber die Leukozyten-Erhöhung hat keine signifikante Bedeutung mehr.

Tabelle 10: Ergebnisse der stratifizierten Cox-Regression bei Eliminierung von Patienten mit fehlender Beobachtung

Chi ² =89,6088 df= 6 p =0,0000					
	Beta	StD	t-value	exponent	p
BMI	0,0102	0,0271	0,3762	1,0103	0,7068
Albumin	-0,5117	0,2553	-2,0043	0,5995	0,0450
CRP	0,1845	0,0299	6,1657	1,2026	0,0000
Transferrin	0,0016	0,0019	0,8133	1,0016	0,4116
LDH	0,0016	0,0006	2,7117	1,0016	0,0067
Leuko	0,0414	0,0270	1,5357	1,0423	0,1246

In diese Analyse gehen 2 Grunderkrankungen ein, die sich hinsichtlich der zu erwartenden Überlebenszeit deutlich voneinander unterscheiden, was die Prognose über das erste halbe Jahr anbetrifft (Log-rank-Test p=0,0164).

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Schätzer nach Grunderkrankung



So etwas hat natürlich Auswirkungen auf die mit der Cox-Regression verbundene Annahme eines proportional hazards. Vorsichtshalber wird die Cox-Regression noch einmal für beide Grunderkrankungen getrennt gemacht.

Um die Auswertung nicht unnötig zu verkomplizieren, wird hier lediglich der Ansatz mit der fallweisen Elimination bei fehlenden Beobachtungen gemacht.

Tabelle 11: Ergebnisse der Cox-Regression für Oesophagus-Ca bei Eliminierung von Patienten mit fehlender Beobachtung

Chi ² =42,2394 df= 6 p =0,0000					
	Beta	StD	t-value	exponent	p
BMI	0,0115	0,0376	-0,3051	0,9886	0,7603
Albumin	-0,4580	0,3409	-1,3435	0,6326	0,1791
CRP	0,1944	0,0403	4,8223	1,2145	0,0000
Transferrin	0,0002	0,0034	0,0478	1,0002	0,9619
LDH	0,0014	0,0007	2,0246	1,0014	0,0429
Leuko	0,0042	0,0336	0,1243	1,0042	0,9011

Hier liegt wieder der sehr deutliche Hinweis der CRP-Erhöhung vor und der Hinweis bei LDH. Eine Albumin-Erniedrigung könnte man noch in Erwägung ziehen.

BMI, Transferrin und Leukozyten spielen hier keine Rolle.

Abbildung 2 zeigt den Einfluß eines erhöhten CRP-Wertes auf die Überlebenszeit in diesem Modell.

Abbildung 2: Einfluss von CRP auf die Überlebenszeit bei Oesophagus-Ca bei festen (zentralen) Werten der anderen Parameter.

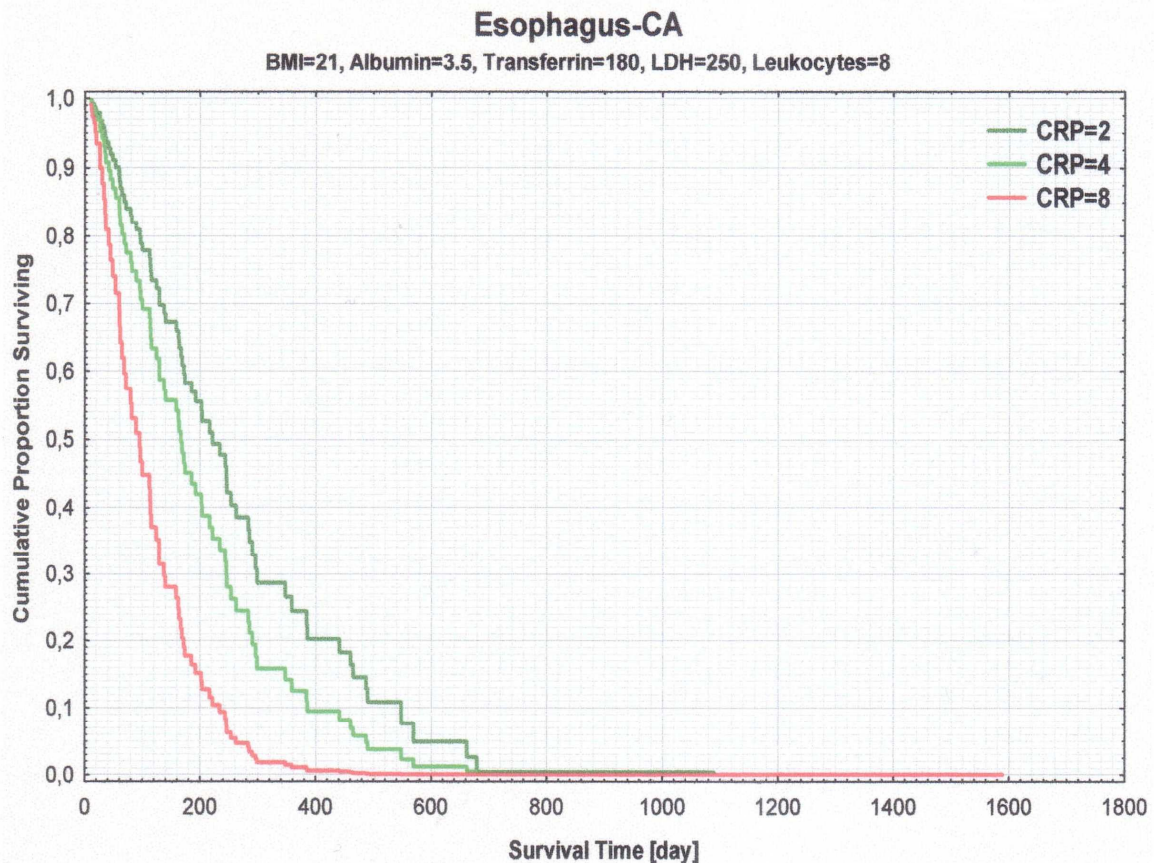
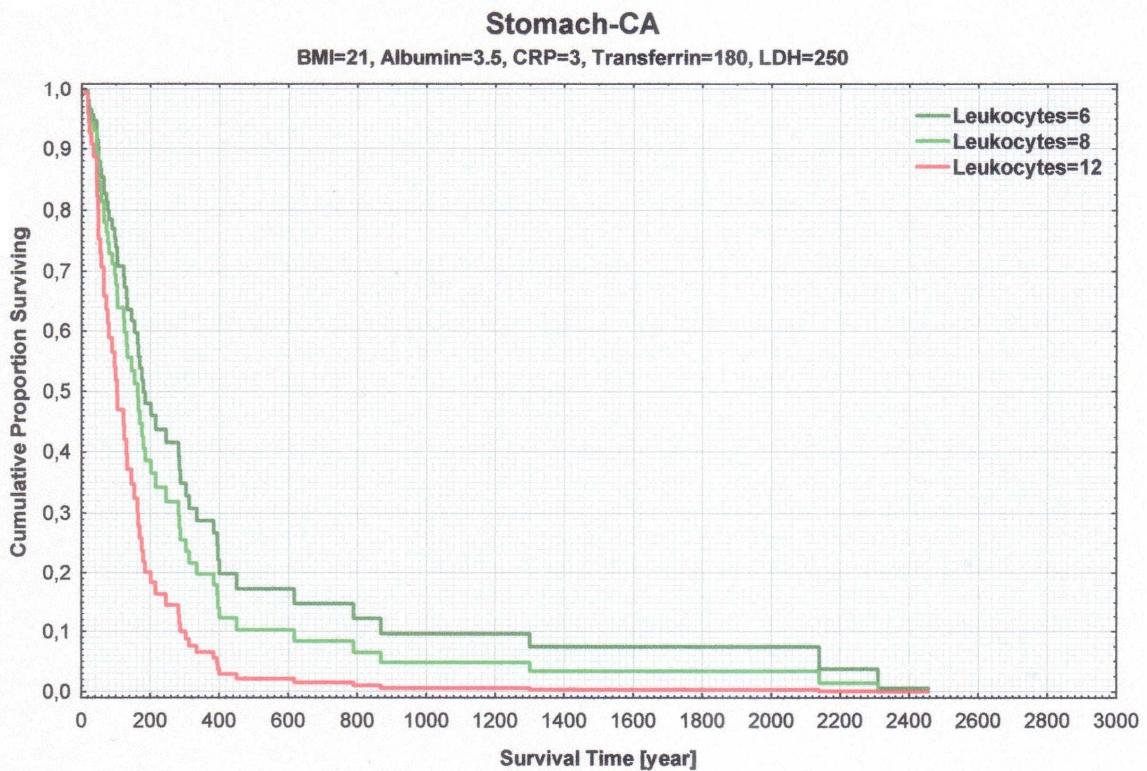


Tabelle 12: Ergebnisse der Cox-Regression für Magen-Ca bei Eliminierung von Patienten mit fehlender Beobachtung

Chi ² =56,7040 df= 6 p =0,0000					
	Beta	StD	t-value	exponent	p
BMI	0,0428	0,0421	1,0168	1,0438	0,3092
Albumin	-0,7647	0,4142	-1,8462	0,4655	0,0649
CRP	0,1400	0,0467	2,9958	1,1502	0,0027
Transferrin	0,0034	0,0026	1,3351	1,0034	0,1819
LDH	0,0037	0,0020	1,8965	1,0037	0,0579
Leuko	0,1306	0,0565	2,3142	1,1396	0,0207

Hier kommt zu CRP eine schon zu Beginn bestehende Leukozyten-Erhöhung hinzu. Schon zu Beginn bestehende Albumin-Erniedrigung bzw. LDH-Erhöhung liefern Hinweise auf eine verkürzte Überlebenszeit, evtl. auch Transferrin.

Abbildung 3: Einfluß der Leukozytenzahl auf die Überlebenszeit bei Magen-Ca bei festen (zentralen) Werten der anderen Parameter



4.2 Datenauswertung Gesamtstudie

Die für diese Arbeit gesammelten Daten wurden als ACCES-File verwaltet mit den Tabellen:

Laborwerte_03_08_07

Stammdaten_03_08_07

Diese wurden mit einem Schreibschutz-Attribut versehen, für die Auswertung wurden die Daten in einer Kopie des Files aufbereitet.

Zur Verwendung kamen die Tabelle Stammdaten_03_08_07 (Versorgungsbeginn und -ende sowie das Todesdatum, wenn verstorben) und Laborwerte_03_08_07 mit Laborparametern pro Patient und Untersuchungszeitpunkt.

Insgesamt enthält die Stammdatentabelle 607 Datensätze.

Da hier die Namen zur Verfügung standen, konnten 25 Patienten identifiziert werden, die jeweils zwei Episoden parenteraler Ernährung durchlaufen hatten, wobei hierfür eigene ID`s angegeben sind.

Um zu patientenbezogenen Aussagen zu kommen, wird bei diesen Patienten die ID der ersten Episode mit dem dabei angegebenen Versorgungsbeginn und der hierzu angegebenen Hauptdiagnose, die sich von der zweiten unterscheiden kann, verwendet.

Auch die hierbei erhobenen demographischen Daten wurden übernommen.

Aus der zweiten Episode wurde zunächst lediglich ein eventuell dort angegebenes Versorgungsende als mögliches Beobachtungszeitende übernommen.

Gleichfalls übernommen wurde ein in einem der Datensätze angegebener Todestag.

Diskrepanzen bei Doppelangaben in beiden Datensätzen waren nicht zu verzeichnen.

Aufbereitet ergeben sich somit Stammdaten für 582 behandelte Patienten. Alter und BMI zum (ersten) Versorgungsbeginn wurden neu berechnet.

In der Tabelle der Labordaten sind bei Patienten mit mehr als einer Episode die Laborparameter unter den dabei jeweils verwendeten ID`s erfaßt.

Genau wie bei den Stammdatensätzen wurde auch bei den Labordaten auf die ID der ersten Episode vereinheitlicht.

Die verwendete ID identifiziert somit die einzelnen Patienten.

Gegenüber der ersten Datenauswertung (ESPEN late break) ergibt sich hierdurch eine Reduktion der dort angegebenen Fälle.

Desweiteren sind Daten für einige seinerzeit nicht zu berücksichtigende Patienten in dem neuen Datenbestand enthalten, da die Patienten-Beobachtung weiterlief.

Von wesentlichem Interesse für die Auswertung sind die Labordaten zu Versorgungsbeginn, so daß von den Datensätzen nur diejenigen verwendet werden konnten, bei denen um den Versorgungsbeginn Laborparameter vorlagen.

Als Grenze hierfür wurde +/- 30 Tage um den Versorgungsbeginn festgesetzt. Damit reduzierte sich die Anzahl der auswertbaren Patienten auf 413.

Die Wahl dieser Grenze stellt keine nennenswerte Einschränkung dar, da von dem Ausschluß im wesentlichen Patienten betroffen sind, für die über einen längeren Zeitraum keinerlei Labordaten vorliegen.

Für den Fall, daß ein Todesdatum angegeben war, wurde die Zeit von Versorgungsbeginn bis zum Versterben als (unzensierte) Überlebenszeit gewertet.

Existierte ein solches Datum nicht, wurde (hilfsweise) die Zeit vom Versorgungsbeginn bis zum letzten angegebenen Labordatum als (zensierte) Überlebenszeit gewertet.

Hierbei müssen natürlich diejenigen Patienten ausgeschlossen werden, bei denen dieses Vorgehen nicht zu einem positiven Wert führt, weil nach Versorgungsbeginn kein Laborwert mehr verfügbar ist.

4.3 Vergleich mit der ESPEN-Auswertung

Für ESPEN wurde die Auswertung auf einer Therapie-Basis durchgeführt. Da die Zielrichtung aber auf dem Einfluß einiger Parameter auf die Überlebenszeit ist, wurden alle Daten konsequenterweise auf eine Patienten-Basis umorganisiert.

Es ist daher von vorrangigem Interesse, ob die seinerzeitige Aussage dadurch wesentlich beeinflusst wird.

In die ESPEN-Auswertung wurden Ernährungszyklen mit einer $ID \leq 645$ (Patienten-ID bis 17.03.2007) einbezogen.

Wiederholt man die Auswertung mit den Patienten-ID's ≤ 645 (hier wird ja die ID des ersten Zyklus als Patienten-ID verwendet), so ergeben sich die nachfolgend aufgeführten Ergebnisse im Vergleich zu den bei der ESPEN präsentierten.

Tabelle 1: Geschlechtsverteilung nach Haupt-Diagnose (ID \leq 645)

	m	f	Row
Oesophagus-Ca	82	23	105
Row Percent	78,1%	21,9%	
Magen-Ca	50	46	96
Row Percent	52,1%	47,9%	
Totals	132	69	201

Tabelle 2: Geschlechtsverteilung nach Haupt-Diagnose (ESPEN)

	HauptDiagnose	m	w	Row
Count	Oesophagus-Ca	88	28	116
Row Percent		75,9%	24,1%	
Count	Magen-Ca	56	49	105
Row Percent		53,3%	46,7%	
Count	All Grps	144	77	221

Hier liegt praktisch keine auffällige Abweichung vor.

Tabelle 3: Ergebnisse der stratifizierten Cox-Regression bei Ersetzung fehlender Werte durch den Mittelwert (ID \leq 645)

Chi ² = 41,9910 df = 6 p = ,00000					
	Beta	StE	t-value	exponent	p
BMI	0,0260	0,0267	0,974	1,0263	0,3303
Albumin	-0,5749	0,2168	-2,652	0,5628	0,0080
CrP	0,0612	0,0232	2,637	1,0631	0,0084
Transferrin	0,0010	0,0018	0,541	1,0010	0,5887
LDH	0,0004	0,0002	2,384	1,0004	0,0171
Leuko	0,0538	0,0261	2,059	1,0552	0,0395

Tabelle 4: Ergebnisse der stratifizierten Cox-Regression bei Ersetzung fehlender Werte durch den Mittelwert (ESPEN)

Chi ² = 99,0657 df = 6 p = 0,0000					
	Beta	StE	t-value	exponent	p
BMI	0,0124	0,0251	0,4949	1,0125	0,6207
Albumin	-0,7250	0,2158	-3,3597	0,4843	0,0008
CRP	0,1719	0,0266	6,4652	1,1876	0,0000
Transferrin	0,0022	0,0018	1,2319	1,0022	0,2180
LDH	0,0003	0,0002	1,8524	1,0003	0,0640
Leuko	0,0522	0,0252	2,0676	1,0536	0,0387

LDH wird nun signifikant (wie auch in der Analyse mit Elimination von Patienten mit fehlenden Beobachtungen), es war aber schon bei der ESPEN-Auswertung ein deutlicher Hinweis zu sehen. Wichtig ist, daß BMI und Transferrin nach wie vor deutlich nicht signifikant sind.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Schätzer nach Grunderkrankung (ESPEN / ID_≤645)

Auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens ist kein gravierender Unterschied zwischen den Auswertungen (ESPEN und ID_≤645) festzustellen, so daß auf den Ausdruck des annähernd identischen Diagramms Kaplan-Meier-Schätzer nach Grunderkrankung (ID_≤645) an dieser Stelle verzichtet wurde.

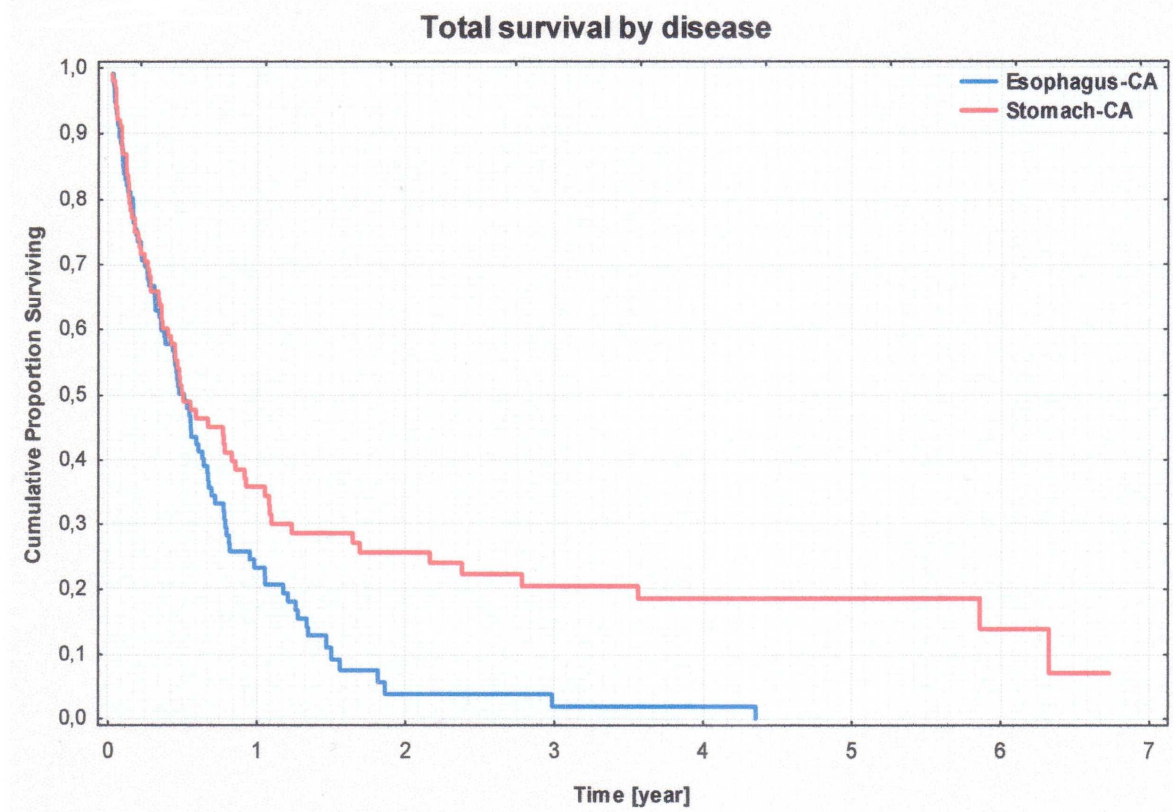


Tabelle 5: Ergebnisse der Cox-Regression für Oesophagus-Ca bei Eliminierung von Patienten mit fehlender Beobachtung (ID<645)

Chi ² = 30,1645 df = 6 p = ,00004					
	Beta	StE	t-value	exponent	p
BMI	-0,0525	0,0398	-1,317	0,9489	0,1879
Albumin	-0,2892	0,3737	-0,774	0,7489	0,4391
CrP	0,1749	0,0472	3,701	1,1911	0,0002
Transferrin	-0,0019	0,0039	-0,478	0,9981	0,6328
LDH	0,0004	0,0002	2,172	1,0004	0,0298
Leuko	-0,0433	0,0456	-0,950	0,9576	0,3419

Tabelle 6: Ergebnisse der Cox-Regression für Oesophagus-CA bei Eliminierung von Patienten mit fehlender Beobachtung (ESPEN)

Chi ² = 42,2394 df = 6 p = 0,0000					
	Beta	StE	t-value	exponent	p
BMI	-0,0115	0,0376	-0,3051	0,9886	0,7603
Albumin	-0,4580	0,3409	-1,3435	0,6326	0,1791
CRP	0,1944	0,0403	4,8223	1,2145	0,0000
Transferrin	0,0002	0,0034	0,0478	1,0002	0,9619
LDH	0,0014	0,0007	2,0246	1,0014	0,0429
Leuko	0,0042	0,0336	0,1243	1,0042	0,9011

Tabelle 7: Ergebnisse der Cox-Regression für Magen-CA bei Eliminierung von Patienten mit fehlender Beobachtung (ID<645)

Chi ² = 47,2311 df = 6 p = ,00000					
	Beta	StE	t-value	exponent	p
BMI	0,0712	0,0460	1,5476	1,0738	0,1217
Albumin	-0,3120	0,4119	-0,7575	0,7320	0,4488
CrP	0,1267	0,0477	2,6574	1,1351	0,0079
Transferrin	0,0013	0,0029	0,4616	1,0013	0,6444
LDH	0,0059	0,0024	2,4479	1,0059	0,0144
Leuko	0,0566	0,0525	1,0790	1,0582	0,2806

Tabelle 8: Ergebnisse der Cox-Regression für Magen-CA bei Eliminierung von Patienten mit fehlender Beobachtung (ESPEN)

Chi ² = 56,7040 df = 6 p = 0,0000					
	Beta	StE	t-value	exponent	p
BMI	0,0428	0,0421	1,0168	1,0438	0,3092
Albumin	-0,7647	0,4142	-1,8462	0,4655	0,0649
CRP	0,1400	0,0467	2,9958	1,1502	0,0027
Transferrin	0,0034	0,0026	1,3351	1,0034	0,1819
LDH	0,0037	0,0020	1,8965	1,0037	0,0579
Leuko	0,1306	0,0565	2,3142	1,1396	0,0207

Jetzt ergeben sich für beide Diagnosen als die wesentlich einflußreichen Parameter einheitlich CRP und LDH.

4.3.1 Alle Patienten mit Oesophagus- oder Magen-Ca

In diese Auswertung gehen 191 Patienten ein, 96 mit Oesophaguskarzinom und 95 mit Magenkarzinom.

Cox-Regression

Da gezeigt ist, daß durch die Aufarbeitung der Daten auf Patientenbasis kein Bruch gegenüber der ESPEN-Argumentation auftritt, sondern bezüglich der beiden betrachteten Hauptdiagnosen eine Stabilisierung der wesentlichen Einflußparameter zu verzeichnen ist, sollen jetzt alle nach Datenlage verfügbaren Patienten betrachtet werden.

Bei einigen Patienten fehlt der ein oder andere Laborparameter zum Versorgungsbeginn. Um keine Artefakte durch ‚Ersatz‘ der fehlenden Werte durch den Gruppenmittelwert zu produzieren, sondern den Einfluß aller Parameter direkt zu berücksichtigen, wird die Cox-Regression nur mit denjenigen Patienten durchgeführt, bei denen die Sätze jeweils vollständig sind (casewise elimination).

Das sind 85 Patienten mit Oesophagus-Ca und 87 mit Magen-Ca.

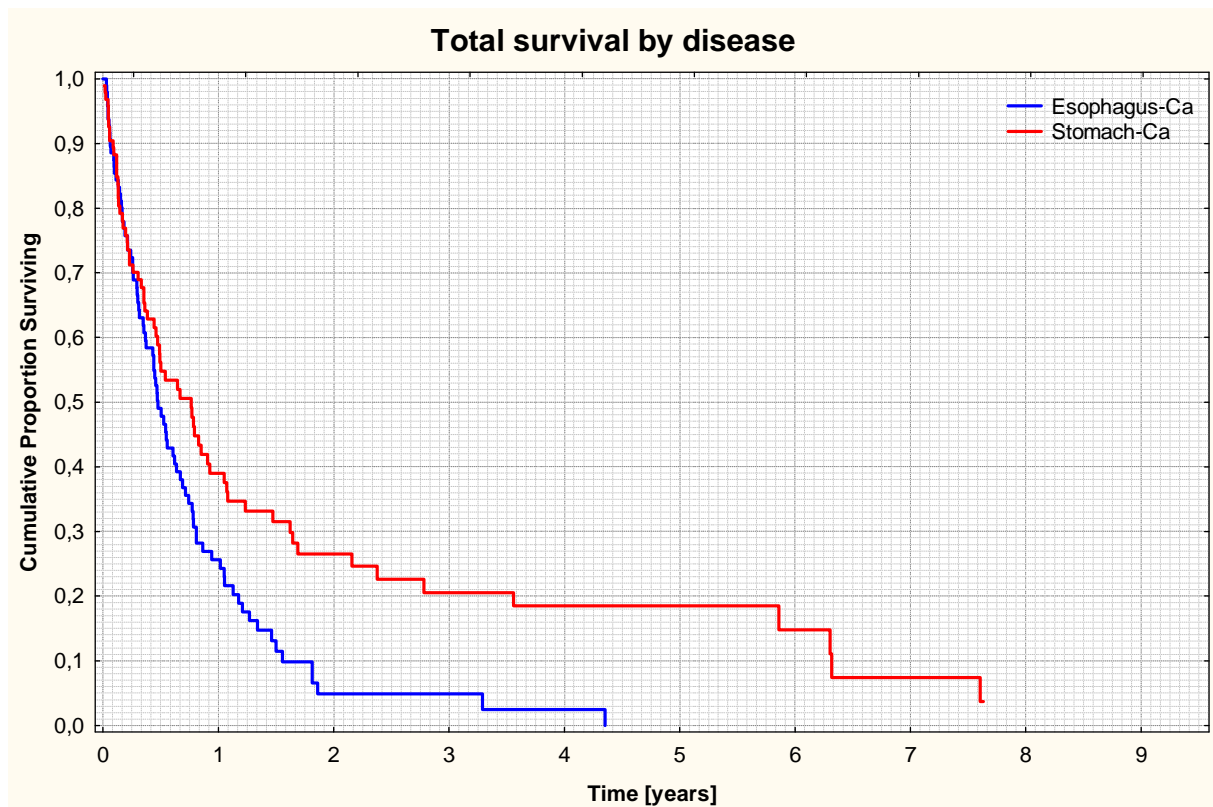
Abbildung 1: Total survival by disease (alle Patienten), Logrank-Test p=0,0063

Abbildung 1 zeigt die Überlebenszeiten für Oesophagus- und Magen-Carcinom. Wie nicht anders zu erwarten, unterscheiden sich diese hinsichtlich des längerfristigen Überlebens. Daher werden die Cox-Regressionen getrennt nach den Diagnosen durchgeführt.

4.3.1.1 Cox-Regression beim Oesophagus-Carcinom

Tabelle 9: Cox Regression mit casewise Elimination für Oesophagus-Ca (alle Patienten)

Chi ² = 29,7792 df = 6 p = ,00004					
	Beta	StE	t-value	exponent	p
BMI	-0,0628	0,0396	-1,587	0,9392	0,1126
Albumin	-0,2764	0,3759	-0,735	0,7585	0,4622
CrP	0,1698	0,0478	3,557	1,1851	0,0004
Transferrin	-0,0014	0,0038	-0,366	0,9986	0,7144
LDH	0,0004	0,0002	2,198	1,0004	0,0279
Leuko	-0,0330	0,0456	-0,723	0,9675	0,4695

CRP und LDH sind signifikant; das positive Vorzeichen zeigt, daß eine Erhöhung mit einer Erniedrigung der Überlebenszeit assoziiert ist. Beim BMI zeigt sich ein Hinweis auf eine Verlängerung der Überlebenszeit mit höherem BMI.

Abbildung 2: Einfluß von CRP auf die Überlebenszeit beim Oesophagus-Ca (alle Patienten)

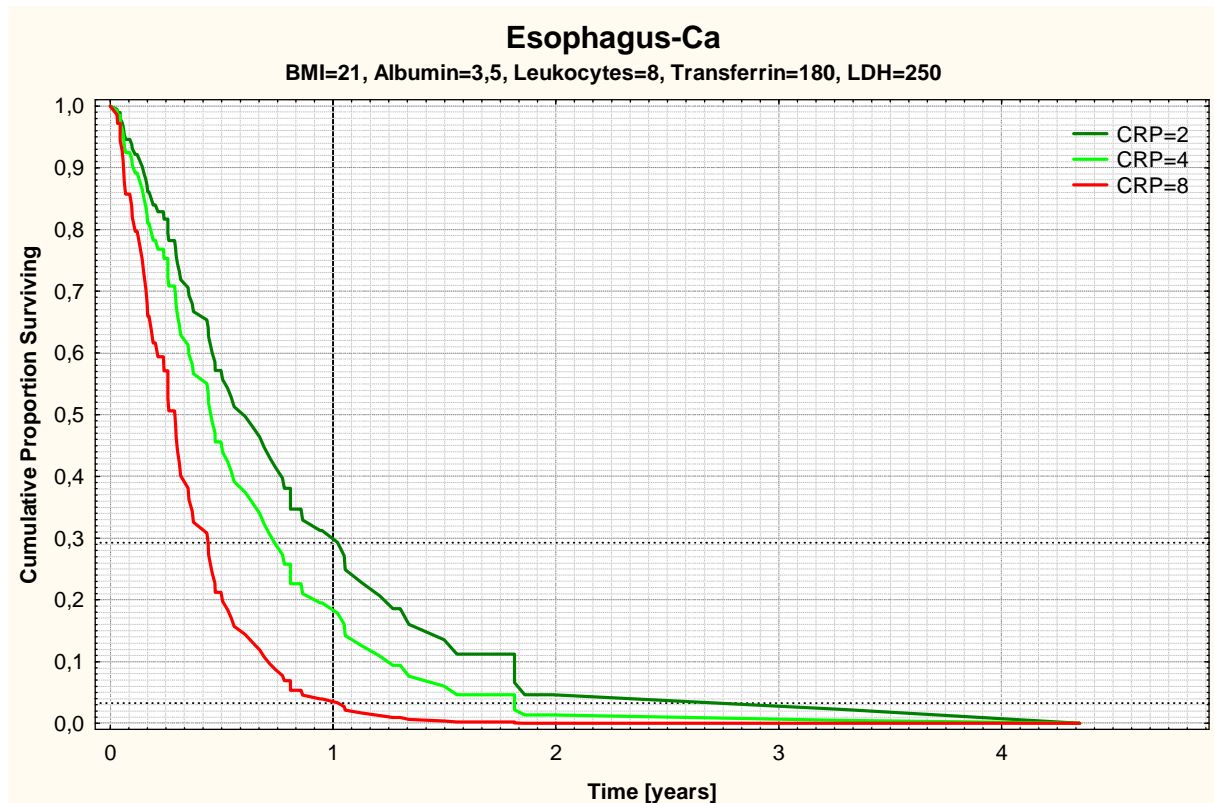


Abbildung 2 zeigt, daß CRP nicht nur einen signifikanten sondern auch einen durchaus relevanten Einfluß auf die Überlebenszeit hat.

Oesophagus-Ca Patienten mit CRP=2 haben gegenüber solchen mit CRP=8 eine $0,293/0,033=8,9$ fach bessere Chance, 1 Jahr zu überleben.

Abbildung 3: Einfluß von LDH auf die Überlebenszeit beim Oesopagus-Ca (alle Patienten)

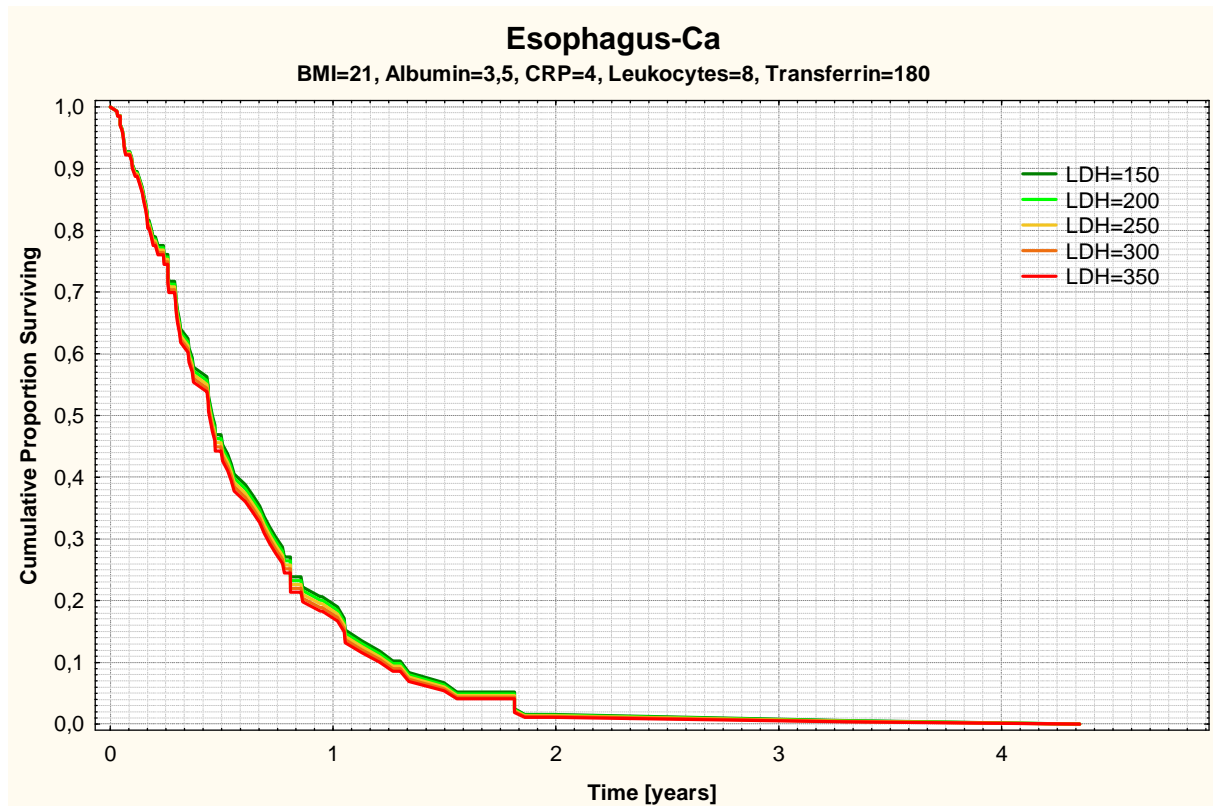


Abbildung 3, in Verbindung mit Tabelle 9 zeigt, der Einfluß von LDH auf die Überlebenszeit ist rechnerisch zwar signifikant, aber praktisch irrelevant.

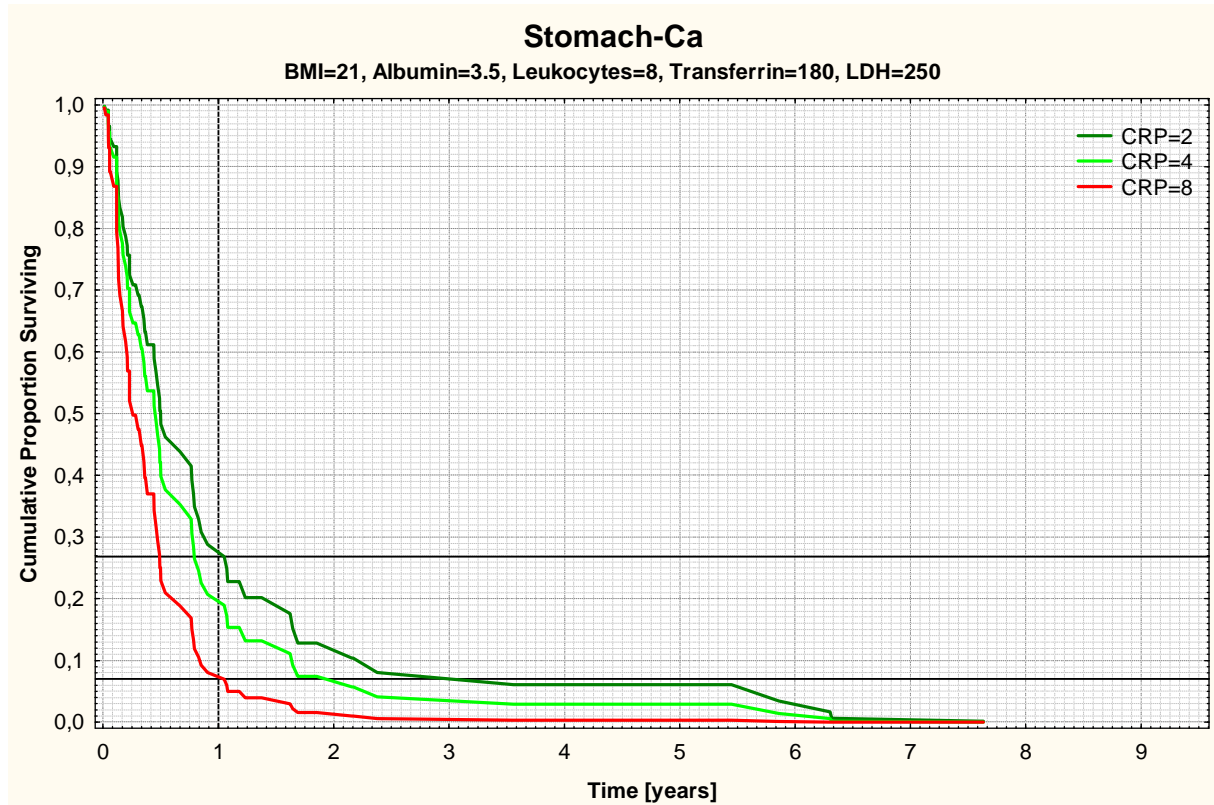
4.3.1.2 Cox-Regression beim Magen-Ca

Tabelle 10: Cox Regression mit casewise Elimination für Magen-Ca (alle Patienten)

Chi ² = 46,4784 df = 6 p = ,00000					
	Beta	StE	t-value	exponent	p
BMI	0,0602	0,0458	1,312	1,0620	0,1894
Albumin	-0,4817	0,3947	-1,220	0,6177	0,2223
CrP	0,1175	0,0450	2,614	1,1247	0,0090
Transferrin	0,0023	0,0027	0,870	1,0023	0,3843
LDH	0,0050	0,0024	2,131	1,0051	0,0331
Leuko	0,0778	0,0492	1,581	1,0810	0,1138

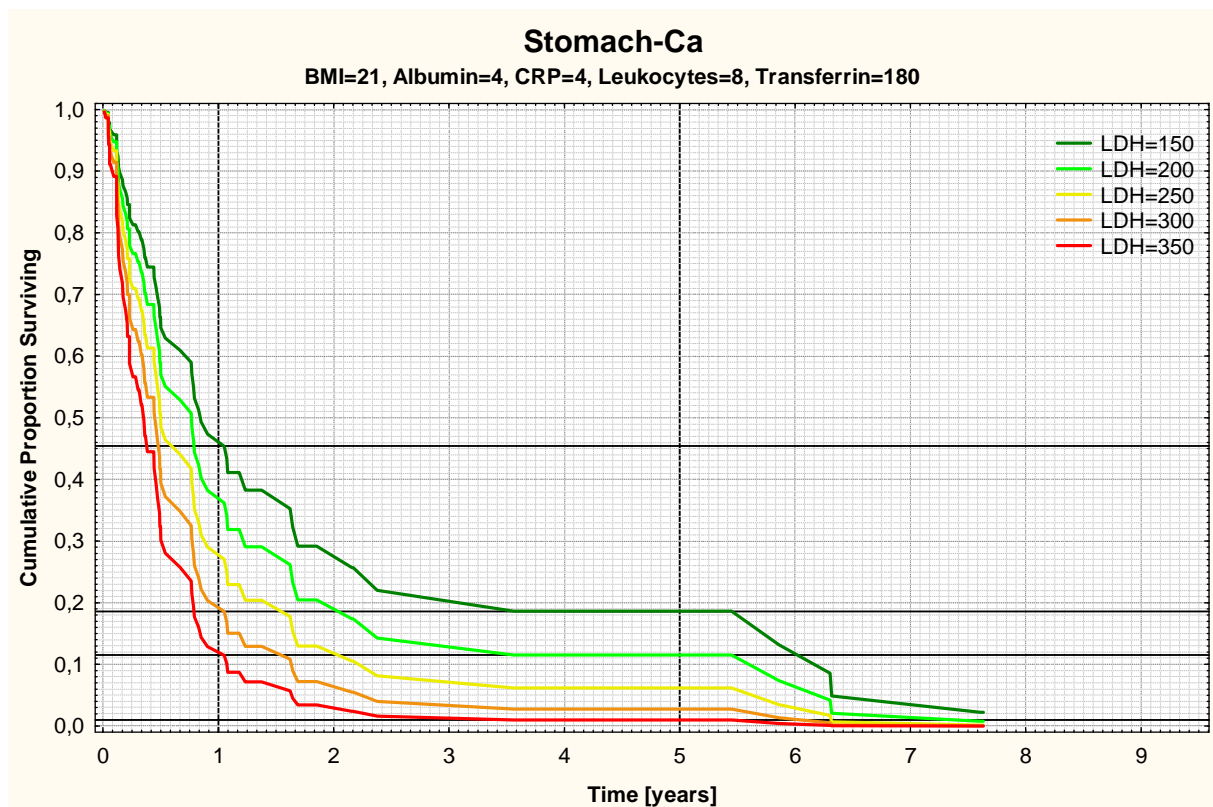
Auch beim Magen-Carcinom sind CRP und LDH signifikant. Beim BMI und den Leukozyten zeigen sich Hinweise auf einen Einfluß.

Abbildung 4: Einfluß von CRP auf die Überlebenszeit beim Magen-Ca (alle Patienten)



Magen-Ca Patienten mit CRP=2 haben gegenüber solchen mit CRP=8 eine $0,2680,07=3,8$ fach bessere Chance, 1 Jahr zu überleben.

Abbildung 5: Einfluß von LDH auf die Überlebenszeit beim Magen-Ca (alle Patienten)

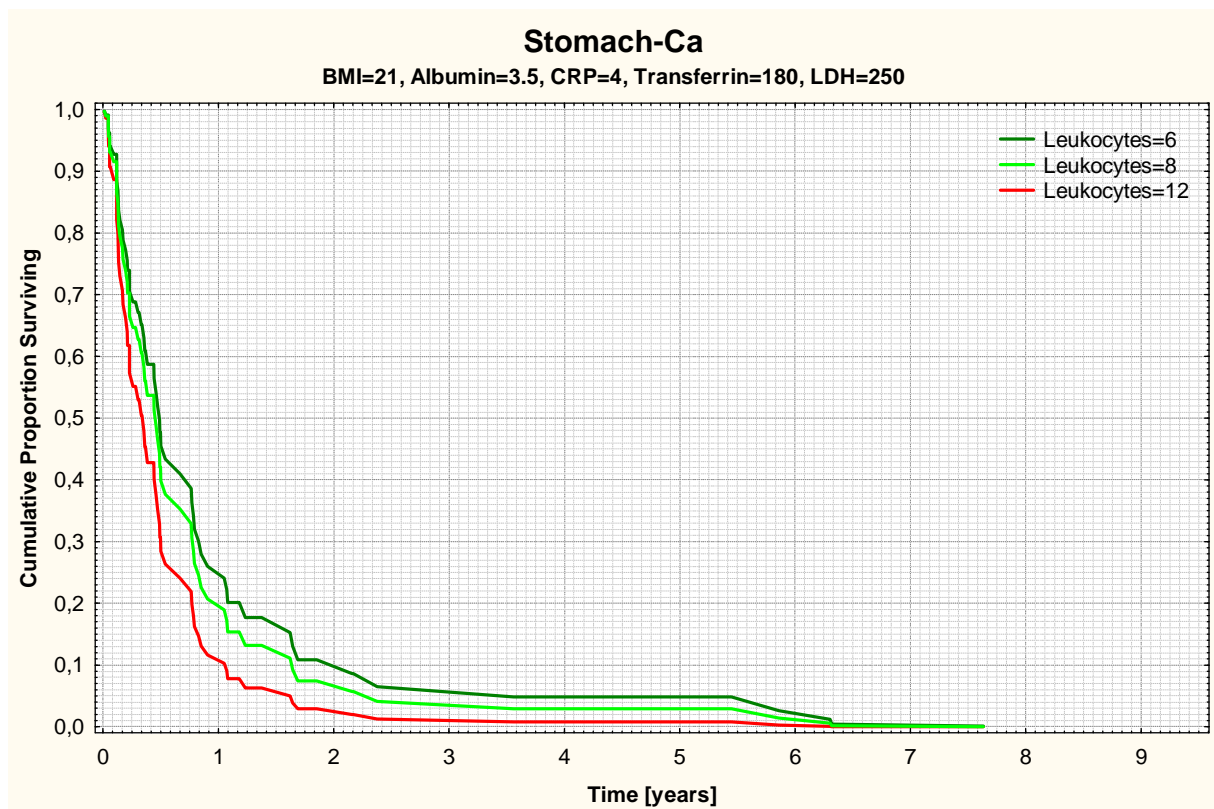


Beim Magen-Ca zeigt sich bezüglich LDH nicht nur ein signifikanter, sondern ein durchaus relevanter Einfluß, wie Abbildung 7 zeigt. Der formale Grund ist, daß gegenüber dem Oesophagus-Ca der Beta-Koeffizient (s. Tabelle 9) hier um den Faktor 10 größer ist.

Magen-Ca Patienten mit LDH=150 haben gegenüber solchen mit LDH=350 eine 0,45/0,1=3,9 fach bessere Chance 1 Jahr zu überleben.

8 Patienten mit LDH-Werte zwischen 100 und 200 zu Beginn der HPE haben mehr als 3 Jahre überlebt (s. Tabelle 20).

Abbildung 6: Einfluß der Höhe der Leukozytenkonzentration auf die Überlebenszeit beim Magen-Ca (alle Patienten)



Der Einfluß der Leukozyten-Konzentration ist zwar nicht signifikant, könnte nach Abbildung 6 aber möglicherweise relevant sein.

4.4 Kenngrößen Studienpopulation

Dargestellt werden die relevanten Kenngrößen für die 191 Patienten (96 Oesophagus-Ca, 95 Magen-Ca), die in die Analyse eingehen, unabhängig davon, ob der Vektor der betrachteten Einflußgrößen zu Versorgungsbeginn vollständig ist oder nicht.

4.4.1 Demographie

Tabelle 11: Verteilung Geschlecht nach Diagnose

	Diagnose	m	f	Row
Count	Esophagus-Ca	77	19	96
Row Percent		80,2%	19,8%	
Count	Stomach-Ca	49	46	95
Row Percent		51,6%	48,4%	
Count	All Grps	126	65	191

Tabelle 12: Kenngrößen Alter nach Diagnose

Diagnose	N	Means	Std.Dev.	Median	Minimum	Maximum
Esophagus-Ca	96	62,3	9,3	62,0	37	84
Stomach-Ca	95	63,0	12,3	65,0	26	89
All Grps	191	62,6	10,9	63,0	26	89

Tabelle 13: Kenngrößen BMI nach Diagnose

Diagnose	N	Means	Std.Dev.	Median	Minimum	Maximum
Esophagus-Ca	96	21,52	3,497	21,31	14,5	31,1
Stomach-Ca	95	20,31	3,334	19,84	13,6	28,8
All Grps	191	20,92	3,461	20,72	13,6	31,1

4.4.2 Labor

Tabelle 14: Kenngrößen Albumin nach Diagnose

Diagnose	N	Means	Std.Dev.	Median	Minimum	Maximum
Esophagus-Ca	92	3,55	0,422	3,53	2,6	4,8
Stomach-Ca	92	3,60	0,543	3,60	2,0	4,6
All Grps	184	3,58	0,486	3,60	2,0	4,8

Tabelle 15: Kenngrößen CRP nach Diagnose

Diagnose	N	Means	Std.Dev.	Median	Minimum	Maximum
Esophagus-Ca	92	3,911	4,048	2,765	0,20	20,30
Stomach-Ca	91	3,364	5,162	1,300	0,10	30,00
All Grps	183	3,639	4,631	1,900	0,10	30,00

Tabelle 16: Kenngrößen Transferrin nach Diagnose

Diagnose	N	Means	Std.Dev.	Median	Minimum	Maximum
Esophagus-Ca	90	177,9	43,47	172,0	87	337
Stomach-Ca	88	201,3	68,15	196,5	71	404
All Grps	178	189,5	58,06	183,0	71	404

Tabelle 17: Kenngrößen LDH nach Diagnose

Diagnose	N	Means	Std.Dev.	Median	Minimum	Maximum
Esophagus-Ca	91	317,0	585,8	211,0	110	5390
Stomach-Ca	92	213,1	80,3	201,0	97	487
All Grps	183	264,8	419,1	205,0	97	5390

Tabelle 18: Kenngrößen Leukozyten nach Diagnose

Diagnose	N	Means	Std.Dev.	Median	Minimum	Maximum
Esophagus-Ca	91	7,851	3,303	7,500	2,200	20,00
Stomach-Ca	94	7,800	3,435	7,145	3,240	22,90
All Grps	185	7,825	3,361	7,350	2,200	22,90

4.5 Datenanhang

Aufgelistet sind die bei der Auswertung verwendeten Daten der Patienten mit Oesophagus-Ca (Tabelle 19) bzw. Magen-Ca (Tabelle 20).

Patienten mit einer ID_≤645 wurden für die ESPEN-Auswertung verwendet, allerdings auf der Basis des Versorgungszyklus.

Tabelle 19: Daten für Patienten mit Oesophagus-Ca

ID	Geschlecht f: female m: male	Alter (Jahre)	Dauer (Tage)	ZENS 0: zensiert 1: unzensiert (gestorben)	BMI (kg/m ²)	Albumin (g/dL)	CRP (mg/L)	Transferrin (mg/dL)	LDH (U/L)	Leukos (10 ³ /μL)
17	m	73	475	0	18,52	2,7	4,11	156	193	8,4
18	f	61	429	1	16,41	3,52	1,31	204		7,5
20	f	56	19	1	29,24	2,62	14,62	87	170	9,0
75	m	61	509	0	24,28	4,78				9,2
108	m	54	200	1	18,51	3,90	2,00		209	7,5
109	m	71	174	1	19,82					
115	m	61	533	1	25,61	4,01	3,00		153	5,3
125	m	69	679	1	21,22	4,02	0,84	233	133	4,7
127	f	63	171	1	18,08	3,80	1,90	177	232	5,3
141	m	76	41	1	22,32	3,79	3,84	153	191	12,0
143	f	63	192	1	21,97	3,08	2,10	190	176	12,2
147	m	79	134	1	19,38	3,64	5,45	140	145	7,6
169	m	59	94	1	20,37	3,71	2,96	219	165	5,1
174	m	59	34	1	19,03					
175	m	59	48	1	22,84	3,10	13,12	117	155	3,5
177	f	61	286	1	23,56	3,74	0,45	158	542	
183	m	59	61	1	23,38	3,95	3,51	169	230	4,0
190	f	43	161	1	17,33	3,33	1,43	129	150	3,1
208	m	62	261	1	22,72	4,02	3,12	166	145	9,6
217	m	69	16	1	23,04	3,24	18,31	150	592	11,5
219	m	84	105	0	25,35	4,62	0,59	206	157	7,2

221	m	78	568	1	23,05	3,91	1,48	210	177	7,3
222	m	61	160	1	20,62	2,76	4,96	123	110	9,6
225	m	55	1588	1	23,72	4,16	0,86	105	155	9,1
234	m	45	221	1	19,57	3,88	2,79	157	113	7,1
239	m	58	16	1	28,73	2,59	10,02	123	1963	20,0
240	m	52	441	1	23,37	3,76	0,61	196	150	3,4
241	m	68	70	1	15,17	3,25	6,21	146	152	7,5
243	m	77	172	1	24,44	2,98	0,23	172	194	4,5
246	m	59	136	1	21,89	3,43	2,87	152	157	7,6
250	m	66	547	1	22,86	3,78	0,26	192	165	2,2
251	f	62	60	1	22,68	3,31	4,08	190	144	6,9
253	m	56	67	0	24,68	4,03	1,42	271	226	3,9
254	m	54	385	1	23,25	3,98	0,80	288	173	4,3
255	m	44	107	1	21,56	3,05	6,70	137	195	3,7
345	f	58	22	1	27,12	2,79	16,56	134	690	5,3
357	f	67	383	1	19,82	3,38	1,07	212	181	4,5
365	m	54	295	1	20,90	3,11	0,95	172	135	8,6
367	m	55	1201	1	19,69	3,29	4,08	185	188	7,9
372	m	64	115	1	28,26	3,54	4,18	216	231	13,6
376	m	48	129	1	16,09	3,54	4,15	176	165	10,2
380	m	71	463	1	25,83	3,60	1,39	253	189	7,5
392	f	71	73	0	21,63	3,72	1,04	277	176	6,8
397	m	62	489	1	21,46	3,74	0,99	234	141	5,3
402	m	67	164	1	20,52	3,60	2,30	201	200	6,2
406	m	63	725	0	21,15	4,00	0,40	238	145	4,0
412	m	63	233	1	20,72	3,50	5,50	154	134	8,4
428	f	63	245	1	20,28	4,00	0,20	229	210	5,9
435	m	67	184	1	24,86	4,20	0,20	337	203	8,3
445	f	77	67	1	23,68	3,30	2,90	133	216	4,5
446	m	60	127	1	18,71	3,70	0,50	210	154	7,0
448	f	80	94	1	22,04	3,80	0,90	169	263	8,9
451	m	64	167	1	16,16	3,10	0,80	153	221	8,0
452	m	65	88	1	25,26	3,40	2,80	179	294	7,5
455	m	72	55	1	14,53	3,10	4,00	176	1120	14,2
458	f	72	158	1	18,18	3,30	1,20	153	216	8,1
484	m	57	78	1	16,91		7,42	132	228	10,6
485	m	57	14	1						7,7
488	m	57	662	1	27,47	3,90	3,00	188	213	8,2
489	m	77	252	1	22,22	3,60	1,39	192	273	6,1
493	f	70	96	1	16,56	3,20	7,74	171	344	6,6
501	m	67	203	1	16,10	3,30	6,16	216	311	8,0
511	m	69	271	1	24,45	3,30	3,22	154	382	7,3
516	m	53	282	1	19,38	4,10	0,50	208	160	5,8
518	f	65	295	1	22,41	3,50	1,94	189	233	4,2
534	m	68	52	1	24,02	3,50	3,53	111	193	2,5
537	f	59	285	1	20,76	3,00	3,79	170	380	7,6
539	m	71	312	0	17,24	4,00	1,21	177	164	5,8
549	m	75	110	1	23,66	3,90	6,64	160	204	13,2
555	m	64	11	1	21,39	2,90	5,76	211	267	12,5
559	m	64	198	1	20,66	3,40	9,69	197	303	10,3
560	m	82	36	1	20,96	3,00	8,42	152	5390	10,1
566	m	72	15	1	17,58	3,10	2,74	170	254	

567	m	47	74	0	18,62	3,90	0,28	194	120	7,9
573	f	54	108	1	19,03	3,30	5,32	166	266	11,4
575	m	70	44	0	17,40	3,50	2,30	128	243	7,3
580	f	63	87	0	16,56	3,40	1,68	212	264	9,1
581	m	65	113	1	19,14	3,40	2,66	172	235	9,9
583	m	53	35	1	20,80	3,60	2,46	164	852	6,2
585	m	61	344	1	22,15	3,30	0,58	147	231	4,4
593	m	62	227	1	18,11	3,00	9,90	107	257	
595	m	55	63	0	21,74	4,00	0,71	194	220	7,2
598	m	68	23	1	21,15	3,90	5,36	139	261	5,3
600	m	53	181	0	25,71	3,50	0,99	192	263	4,7
610	m	77	58	1	24,34	4,00	1,56	169	333	6,7
612	m	62	662	1	29,41	4,10	6,71	185	308	9,6
614	m	62	175	0	26,40	3,40	5,33	143	284	6,0
624	m	65	78	1	15,67	3,70	7,99	152	203	13,7
626	m	48	12	1	19,03	3,40	2,20	185	315	9,0
632	m	47	25	1	21,22	3,70	6,97	161	227	15,3
639	m	37	372	1	25,25	3,10	11,56	109	294	18,5
640	m	49	412	1	15,47	4,00	1,51	183	212	8,7
656	m	48	347	0	25,25	3,50	5,38	175	237	6,5
663	m	56	315	1	20,99	4,00	0,70	292	211	8,1
699	m	65	32	0	24,21	3,60	2,19	182	210	7,3

Tabelle 20: Daten für Patienten mit Magen-Ca

ID	Geschlecht f: female m: male	Alter (Jahre)	Dauer (Tage)	ZENS 0: zensiert 1: unzensiert (gestorben)	BMI (kg/m ²)	Albumin (g/dL)	CRP (mg/L)	Transferrin (mg/dL)	LDH (U/L)	Leukos (10 ³ /μL)
102	f	26	338	1	19,05					7,3
111	f	64	129	1	16,63	3,84			153	5,5
116	m	59	1015	1	17,26	4,48			212	7,4
119	m	68	32	1	13,56	3,03	8,00		212	8,6
121	f	38	48	1	20,57	3,63	2,00		156	7,6
124	m	77	34	1	19,33	3,55	5,73	183	428	7,9
133	m	77	49	1	16,53	4,24	1,10	176	141	9,3
137	f	71	676	0	16,10	2,99	3,31	71	123	7,1
140	m	47	43	1	24,69	4,28	1,01	307	129	9,6
142	f	64	21	1	18,42	3,43	1,72	156	267	19,2
152	f	67	1299	1	18,29	4,33	0,18	229	142	6,0
157	m	65	197	1	19,59	3,46	5,15	137	389	13,0
160	f	79	7	1	21,61	3,12	11,25	127	487	10,4
161	f	47	2776	1	21,97	4,08	4,44	245	208	6,7
165	f	74	450	1	16,94	3,98	0,61	265	212	4,8
166	m	62	18	1	21,14	3,60	12,36	225	329	8,6
168	f	66	9	1	23,62	2,20	27,65	88	387	22,9
170	m	63	132	1	17,92	3,64	0,40	155	159	6,4
173	m	64	2306	1	16,41	4,21	0,10	324	144	5,1

178	m	51	279	1	22,60	4,55	0,67	230	218	5,2
186	f	69	4	1	24,34	2,52	30,00	131	206	11,1
189	m	56	168	1	22,76	4,09	1,38	210	116	12,3
191	m	69	183	1	23,04	4,52	0,30	236	126	7,4
194	m	71	2139	1	17,86	3,56	1,30	147	157	5,2
195	m	52	182	0	16,25	4,59	0,10	313	191	6,9
198	f	74	502	0	17,36	4,03	0,13	180	179	4,5
207	f	41	286	1	15,06	3,93	0,12	204	143	6,8
209	m	65	2786	0	19,57	4,33	0,23	388	156	5,8
213	f	60	76	1	26,42	3,24	5,73	185	201	6,1
228	f	47	47	1	19,83	3,52	7,26	244	344	10,2
252	m	67	289	1	16,71	3,88	0,12	186	153	6,1
260	f	58	620	0	15,05	3,35	0,25	197	112	4,4
263	m	56	868	1	17,04	3,93	0,49	250	133	6,1
269	f	66	159	0	17,85	4,00	0,14	262	129	5,0
342	m	68	78	1	23,36	2,94	5,99	210	138	10,1
348	f	75	2301	1	18,43	3,15	0,44	150	97	5,0
350	f	46	616	1	18,83	3,77	0,34	404	133	5,8
355	f	65	383	1	19,65	3,48	0,27	359	144	6,0
363	f	52	179	1	19,15	3,44	0,37	265	158	4,1
370	m	61	121	1	23,66	3,46	4,65	152	137	9,2
379	m	64	331	1	25,22	4,27	0,76	322	146	8,5
382	m	70	140	1	20,57	3,96	0,55	220	135	5,6
387	m	57	600	1	18,94	3,27	0,68	197	227	9,9
394	m	36	1955	0	20,08	4,26	0,15	250	113	5,2
396	f	89	281	1	20,40	3,42	0,54	201	135	5,7
407	m	74	149	0	26,57	3,60	0,40	216	165	7,8
410	f	62	43	1	20,20	3,20	2,60	189	172	7,2
415	f	72	244	0	18,90	4,10	0,20	271	197	4,9
418	m	77	161	0	27,34	3,50	2,30	176	166	8,1
419	m	55	1989	0	14,34	3,40	6,10	152	150	6,9
420	f	50	1960	0	18,75	4,00	0,20	174	178	6,4
421	m	51	61	1	17,37	3,10	1,30	155	307	8,9
427	f	65	302	1	26,77	3,00	2,30	113	275	6,7
432	f	66	311	1	19,71	4,40	1,20	272	181	4,9
434	m	73	1742	0	21,11	4,00	0,20	216	197	4,2
439	m	71	53	1	20,28	3,40	12,40	158	211	8,9
444	m	75	162	1	19,84	3,60	0,20	171	203	7,0
447	f	77	42	0	28,76	3,60	2,20	264	255	9,6
450	f	61	791	0	18,59	3,40	0,20	245	186	3,8
459	f	44	84	1	22,77	3,40	4,00	193	252	4,1
463	f	86	392	1	25,07	3,20	8,30	157	232	7,0
464	m	79	16	1	20,99					7,4
472	f	57	173	1	25,71	3,70	1,25	196	193	4,5
473	m	55	72	1	19,59	3,60	3,40	208	230	3,4
480	m	66	17	1	21,95	2,50	8,53	116	440	6,3
498	f	74	63	1	18,75	3,50	1,70	141	234	7,5
500	f	42	19	0	18,75	4,00	0,10	307	165	3,2
502	m	81	43	1	22,53	3,20	4,26	124	405	11,2
505	m	71	48	1	21,38	3,20	4,72	170	318	9,9
512	m	77	160	0	16,18	4,10	0,24	202	185	7,3
514	m	60	788	1	17,28	3,00	0,10	118	208	3,8

522	f	65	123	0	26,03	3,40	1,76	159	237	9,8
540	m	65	395	1	20,42	3,90	1,72	193	322	13,1
543	f	74	129	1	21,09	2,30	6,90	106	304	6,7
574	m	48	244	1	17,24	4,00	1,34	213	243	7,4
587	m	64	36	0	24,09	4,00	0,23	210	244	4,4
601	m	76	21	1	21,72	3,30	10,16	204	375	11,9
611	f	73	95	1	22,35	3,60	0,92	148	241	9,5
618	m	47	537	1	21,98		2,12	124	256	8,6
621	m	49	592	1	20,81	4,50	0,12	314	180	7,4
631	f	73	180	1	25,21	4,00	1,25	206	201	9,2
634	m	73	431	0	14,69	2,90	1,86	143	235	11,7
635	m	42	111	1	19,88	3,00	3,76	218	216	18,6
637	f	56	81	0	18,65	3,60	6,13	187	206	10,3
638	f	78	494	0	19,31	4,00	0,17	258	205	4,2
655	m	80	114	0	23,67	3,20	11,78	103	251	6,8
659	f	67	84	1	15,43	3,90	1,64	309	177	9,9
661	f	50	134	0	19,92	4,10	1,65	192	218	7,4
664	f	52	35	0	17,67	3,90	1,25	169	198	8,5
667	m	41	182	0	20,75	3,70	0,51	200	207	6,2
668	f	59	236	1	17,91	3,40	1,81			
673	m	74	103	0	23,05	3,60	0,57	261	303	5,7
684	f	62	23	0	27,82	2,40	13,66	78	302	8,8
689	f	52	5	0	16,53	3,50	6,72	141	202	19,0
695	m	77	17	1	24,44	2,00	11,74	93	174	6,2

5. Diskussion

Das Ziel der vorgelegten Arbeit bestand in der Bewertung der klinischen Wirksamkeit der Therapie der Heimparenteralen Ernährung bei Tumorpatienten bezüglich einer Verlängerung der Überlebenszeit.

Die kontrollierten Laborparameter dienten zunächst zur Anpassung der Therapie. Sie wurden dann retrospektiv betrachtet, um einen möglichen Zusammenhang zwischen der HPE und deren Einfluß auf den Stoffwechsel des Tumorpatienten (sowie damit verbunden eine längere Überlebenszeit) nachzuweisen.

Für die Untersuchung wurden 413 Patienten in der Zeit vom 19.09.1996 bis 03.08.2007 erfaßt und retrospektiv betrachtet.

Die ursprünglich erfaßte Gruppe setzte sich aus Patienten zusammen, die an unterschiedlichen malignen Erkrankungen litten. Neben dem Oesophagus- und Magenkarzinom waren dies Ovarial-, Pancreas- oder Colonkarzinom, die sich in der Prävalenz der tumorbedingten Mangelernährung bis hin zur Tumorkachexie voneinander unterscheiden, weshalb die Cox-Regression mit denjenigen Patienten durchgeführt wurde, die entweder an einem Oesophagus- oder Magen-Carcinom erkrankt waren, weil hier die Prävalenz dafür am höchsten ist und sich zudem zwei annähernd gleich große Gruppen gegenüber standen.

So kamen in die endgültige statistische Auswertung 85 Patienten mit einem Oesophagus-Ca und 87 Patienten, die an einem Magen-Ca erkrankt waren, beide Geschlechter waren vertreten.

Die Patienten wurden im Rahmen einer Sprechstunde in regelmäßigen Abständen und nach klinischem Bedarf einbestellt, Gewicht und allgemeiner Zustand wurden erfragt, der BMI ermittelt, Laborkontrollen auf Albumin, CRP, LDH, Leukozyten und Transferrin erfolgten. Für die Dauer der Behandlung erhielten die Patienten eine Heimparenterale Ernährung gleicher Zusammensetzung.

Die WHO (World Health Organization), die Weltgesundheitsorganisation, gibt für Normalgewichtigkeit, unabhängig vom Alter des Menschen die BMI-Untergrenze mit 18,5 und die BMI-Obergrenze mit 29,9 kg/m² an.

Werte unterhalb dieser Grenzen gelten als Untergewicht, Werte über 25 als Übergewicht, bzw. ab einem BMI von 30 spricht man von einer Adipositas.

Der BMI von Tumorpatienten sollte nicht unter 20, keinesfalls aber unter 18,5 absinken [20].

Da der BMI als Kontrollkriterium leicht zu ermitteln ist und zudem über den Ernährungszustand der Tumorpatienten wichtige Hinweise liefert, wurde er als Kontrollparameter für die vorliegende Untersuchung herangezogen.

Albumin gehört zur großen Gruppe der Plasmaproteine.

Die Hauptaufgabe des Albumins besteht in der Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Drucks, der die Flüssigkeitsverteilung im Körper bestimmt. Sinkt der kolloidosmotische Druck, strömt Flüssigkeit aus den Gefäßen in den Interstitialraum. Es kommt zur Ödembildung.

Albumin verursacht 80% des kolloidosmotischen Drucks des Plasmas. .

Darüber hinaus ist es ein wichtiges Transportprotein.

Der Albuminwert ist wichtig bei akuten und chronischen Entzündungen, Leber- und Nierenerkrankungen sowie Tumoren, weshalb es gleichfalls als Kontrollwert für die Untersuchung herangezogen wurde.

Albumin wird im Plasma bestimmt.

Referenzwerte für Erwachsene: Serum 3,6 – 5,0 g/dl [13].

C-reaktives Protein wird in der Leber gebildet und reagiert auf Entzündungen infektiöser und nichtinfektiöser Genese (Akut-Phase-Protein).

CRP bindet an eingedrungene Fremdstoffe und aktiviert mit dem Komplementsystem wichtige Schritte der Immunabwehr.

Da die Halbwertszeit mit 24h relativ kurz ist, machen sich Veränderungen im entzündlichen Geschehen schnell in der CRP-Konzentration bemerkbar.

CRP wird bestimmt bei Verdacht und zur Verlaufskontrolle von entzündlichen und tumorartigen Erkrankungen, weshalb es im Rahmen der Untersuchung zu den kontrollierten Parametern gehörte.

CRP wird im Plasma bestimmt.

Referenzwerte für Erwachsene: bis 0,5 mg/dl [14].

Transferrin gehört zu den Akut-Phase-Proteinen und ist ein Eiweißstoff, an den sich Eisen ankoppelt.

Bei Erkrankungen, z.B. Tumorerkrankungen, die zu einem erhöhten Verbrauch oder zu einem niedrigen Umsatz von Funktions-Eisen führen, wird die Transferrinsättigung untersucht.

Die Transferrinbestimmung erfolgt aus dem Blut-Serum.

Referenzwerte Erwachsene: 200 – 360 mg/dl

Tumorerkrankungen, Infektionen, Leberzirrhose, Hämolyse oder chronische Entzündungen können den Transferrin-Wert erniedrigen, weshalb eine Kontrolle bei Tumorpatienten sinnvoll ist [57].

Die Lactatdehydrogenase (LDH) ist ein Enzym, welches die Oxiadation von Lactat zu Pyruvat mit der gleichzeitigen Reduktion von NAD^+ zu NADH/H^+ bzw. dessen Rückreaktion katalysiert und kommt in unterschiedlichen Konzentrationen in fast allen Körperzellen vor.

Sie ist daher zunächst ein unspezifischer Parameter, der bei einer Vielzahl von Erkrankungen erhöht sein kann.

Für die LDH-Bestimmung ist Blutserum erforderlich, das innerhalb einer Stunde zentrifugiert werden sollte, weil sich andernfalls die Werte durch den Zerfall der Erythrozyten und die aus ihnen freigesetzte LDH erhöhen. LDH ist zwar nicht geeignet, als Tumorsuchtest zu dienen, aber für die Beobachtung oder Einschätzung des Ausmaßes der Tumorerkrankung kann sie herangezogen werden.

Referenzwerte für Gesamt-LDH:

Männer: bis 248 U/l

Frauen: bis 247 U/l [58].

Bei den Leukozyten handelt es sich um eine Familie von Blutzellen, die im menschlichen Immunsystem sehr unterschiedliche Funktionen ausüben.

Ihre Aufgabe besteht unter anderem in der Erkennung körpereigener und körperfremder Strukturen, der Bildung von Antikörpern und der Phagozytose von Krankheitserregern und körpereigenen Abbauprodukten.

Die einzelnen Leukozyten-Subgruppen übernehmen im komplexen Prozeß der Immunabwehr dabei jeweils spezialisierte Teilaufgaben. Da bei den verschiedenen Tumorerkrankungen die Leukozytenanzahl einen Hinweis über das Ausmaß und Fortschreiten der Erkrankung geben kann, erfolgte auch hier die regelmäßige Bestimmung.

Leukozyten werden aus EDTA-Blut bestimmt.

Referenzwerte Erwachsene: 4500 – 11000 Zellen/ μ l [59].

Bei der vorgelegten Arbeit ist zu unterscheiden zwischen der fulminanten (Oesophagus-Ca) und der etwas prolongierteren (Magen-Ca) Erkrankung.

Beide Erkrankungen wurden ausgewählt, weil sie die höchste Prävalenz für das Auftreten einer Malnutrition haben.

Bei der ESPEN-Auswertung zeigte sich, dass weder der BMI noch Transferrin die Überlebenszeit der Tumorpatienten beeinflussen.

Niedriges Albumin und ein hohes CRP korrelieren dagegen mit einer erhöhten Mortalität ($p < 0,001$).

Für das Oesophagus-Ca zeigten sich lediglich das CRP und auch LDH als prognostische Parameter.

Beim Magen-CA korrelieren ein hohes CRP und hohe Leukozytenwerte mit einer kurzen Überlebenszeit.

In der zweiten Datenauswertung erwiesen sich für das Oesophagus-Ca CRP und LDH als signifikant; das positive Vorzeichen zeigt, dass eine Erhöhung mit einer Erniedrigung der Überlebenszeit assoziiert ist.

Oesophagus-Ca-Patienten mit einem CRP=2mg/dl haben gegenüber denen mit CRP=8mg/dl eine 8,9-fach bessere Chance, ein Jahr zu überleben.

Beim BMI ergibt sich für das Oesophagus-Ca gleichfalls ein Hinweis für eine längere Überlebenszeit mit höherem BMI.

Beim Magen-Ca erweisen sich gleichfalls wieder CRP und LDH als signifikant.

Patienten mit einem CRP=2mg/dl haben gegenüber solchen mit CRP=8mg/dl eine 3,8-fach bessere Chance, ein Jahr zu überleben.

Bezüglich der LDH haben Patienten mit LDH=150U/l gegenüber solchen mit LDH=350U/l eine 3,9-fach bessere Chance, ein Jahr zu überleben.

Desweiteren haben 8 Patienten mit LDH-Werten zwischen 100 – 200U/l zu Beginn der HPE mehr als 3 Jahre überlebt, was einer 18,6-fach besseren Chance für ein Überleben über 5 Jahre entspricht.

Beim BMI sowie den Leukozyten ergeben sich gleichfalls Hinweise auf einen Einfluß.

Sowohl die ESPEN- als auch die zweite Datenauswertung stützen sich in der Aussage, dass CRP und LDH einen hohen prädiktiven Faktor bezüglich der Überlebenszeit von Patienten sowohl mit Magen- als auch Oesophagus-Ca darstellen können.

Für eine Diskussion um den Benefit einer heimparenteralen Ernährung hinsichtlich der Überlebenszeit fehlt jedoch eine Kontrollgruppe ohne eine solche Therapie, bzw. die Patienten gibt es sicherlich, da nach wie vor zu wenig Patienten mit maligner Tumorerkrankung einer Heimparenteralen Ernährung zugeführt werden. Würden diese Patienten als Gruppe erfaßt, müßte man sie jedoch aus ethischen Gründen einer solchen Therapie zuführen.

Da die Ergebnisse dieser Studie für Patienten unter einer solchen Therapie gefunden wurden, können sie in keinem Fall dazu genutzt werden, um z.B. bei einem erhöhten CRP auf eine solche Behandlung zu verzichten, weil zu erwarten ist, dass die Patienten in Kürze versterben werden.

Ein erniedrigtes Albumin erweist sich in dieser Studie nicht als positives Zeichen bezüglich der Überlebenszeit. Allerdings folgt nicht, dass exogen zugeführtes Albumin einen positiven Effekt hätte, dazu fehlt gleichfalls die Kontrollgruppe.

Die hier gewonnenen Ergebnisse stehen im wesentlichen im Einklang mit den empirisch gewonnen Erkenntnissen über die Wirksamkeit einer totalen parenteralen/ Heimparenteralen Ernährung bei Tumorpatienten und mit den entsprechenden wissenschaftlichen Veröffentlichungen, die zu diesem Thema getätigt wurden.

Solassol C, Joyeux H [22, 23] führten in einer Veröffentlichung von 1975 bereits an, dass der Wert der HPN seit langem bekannt sei.

1979 untermauerten sie dies durch eine randomisierte Studie, deren Ergebnis war, dass sich durch eine HPN bei Tumorpatienten im Endstadium ohne spezifische Chemo- oder Strahlentherapie die Überlebenszeit signifikant verlängern ließ.

Diese Ergebnisse stützen sich auch durch eine doppel-blind-randomisierte Studie von Charuhas PM et al, 1997 [24].

In einer Studie der Charite´ über frühzeitige HPE und ihr Einfluß auf die Überlebenszeit und den Ernährungszustand bei chirurgischen Patienten von Thul [25] wird davon ausgegangen, dass Mangelernährung und Tumorkachexie die wesentlichen Gründe für die hohe Morbidität und Mortalität dieser Patienten sind.

Über 2,5 Jahren erhielt daher eine Gruppe von Patienten mit einer Tumorerkrankung eine HPN. Untersucht wurden unter anderem auch hier, in regelmäßigen Abständen, ALT, ASAT, Bilirubin, Kreatinin, Harnstoff, Lactat, Knochen-AP, TG, Cholesterin, Albumin, CRP, Leukozyten, Blutzucker und BMI. Die im Rahmen der Studie kontrollierten Stoffwechsellparameter wiesen auf eine sehr gute Verträglichkeit und stabile Stoffwechsellage hin.

Die Überlebenszeit der Patienten wurde auch hier, genau wie in der Auswertung der Daten dieser Dissertation, nach Kaplan-Meier errechnet.

Im Endergebnis zeigte sich, dass eine frühzeitige, regelmäßige, monitorierte HPE zu einer messbaren Steigerung des BMI, der Überlebenszeit und der Lebensqualität der Patienten führt.

Pasanisi F et al [26] befaßten sich in einer Studie, die 76 Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung des Gastrointestinaltraktes einschloß, gleichfalls mit der Frage nach für das Überleben von Tumorpatienten unter einer HPN aussagekräftigen Parametern. Herangezogen wurden BMI, Serumalbumin, Hämoglobin, Leukozyten, Serumcholesterin.

Es zeigte sich, daß Patienten mit einer Überlebenszeit unter 3 Monaten erniedrigte Werte für Hämoglobin, Serumalbumin und Cholesterin aufwiesen.

Cozzaglio L et al [27] verweisen darauf, daß die Indikation für eine HPN bei krebserkrankten Patienten umstritten ist, denn Mangelernährung und eine gestörte Nahrungsaufnahme sind oft nur zwei von vielen Problemen, die sich bei diesen Patienten finden lassen.

Er schloß 75 an Krebs des Gastrointestinaltraktes erkrankte Patienten aus insgesamt 9 Instituten zu einer retrospektiven Studie zusammen, die einen Gewichtsverlust von mindestens 12,5 %, ein Serumalbumin von $<3,1$ g/dl, eine Lymphozytenzahl von <150 /mm³ und eine Serum-Eisenbindungskapazität von 190 Mikrogramm/ dl aufwiesen.

Als Hauptindikation für eine HPN galten hier Störungen der Magen-Darm-Passage, die sich bei 66% der Patienten fanden, 72 % der Patienten wiesen Metastasen auf.

Es zeigte sich, daß sich unter der HPN der Ernährungszustand stabilisierte, das Gewicht sich leicht verbesserte, gleichfalls die Lymphozytenzahl, das Serumalbumin sowie der Karnofsky-Index der Patienten, die länger als 3 Monate überlebten.

Die Lebensqualität von Patienten mit einer Überlebenszeit unter 3 Monaten verbesserte sich bei 9% von ihnen, allerdings bei 68 % derjenigen Patienten, die länger als 3 Monate überlebten.

Ein Karnofsky-Index > 50 zu Beginn der HPN korreliert gleichfalls mit einem längeren Überleben.

In einer weiteren Studie [28], gemeinsam mit Bozzetti erhoben, gibt Cozzaglio zu bedenken, daß die Anwendung einer HPN bei fortgeschrittener Krebserkrankung als umstritten anzusehen ist, da die Überlebenszeit gering sei und es nur wenige Daten gäbe, die sich mit der Lebensqualität der Patienten befaßt.

Weitere 69 Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung, zusammengeschlossen in einem HPN-Programm von 6 verschiedenen italienischen Instituten, wurden prospektiv erfaßt in Bezug auf den Ernährungszustand (Körpergewicht), Serumalbumin, Serumtransferrin, Lymphozytenzahl, Überlebensdauer und die Lebensqualität (erfaßt nach dem Rotterdam-Symptom-Checklist-Fragebogen).

Die Werte wurden zu Beginn der HPN und dann jeweils in monatlichen Intervallen erhoben.

Sämtliche Patienten der Studie litten unter Mangelernährung, Schluckstörungen, hatten keine Aussicht auf Heilung.

Die im Rahmen der Studie betrachteten Parameter blieben überwiegend bis kurz vor dem Versterben der Patienten stabil.

Die mittlere Überlebensdauer betrug 4 Monate, 1/3 der Patienten überlebte mehr als 270 Tage.

Die Parameter für die Lebensqualität blieben bis 2 - 3 Monate vor dem Versterben der Patienten stabil.

Vorausgesetzt, daß die Patienten mehr als 3 Monate überlebten, konnte mit dieser Studie nachgewiesen werden, daß die Lebensqualität unter HPN einige Monate stabil bleibt und akzeptabel für die Patienten ist.

Eine Studie aus Taiwan von Wu MH et al [30] befaßte sich mit der Fragestellung, inwieweit eine totale parenterale Ernährung bei Patienten, die an einem Magen-Ca erkrankt sind, bereits präoperativ verabreicht, das postoperative "Outcome" verbessert. Die Studie schloß Patienten mit Magen-Ca und einer Mangelernährung ein, die sich im Zeitraum von Okt. 2000 bis Okt. 2002 einer Gastrektomie unterzogen.

Eine totale parenterale Ernährung war für stark geschwächte Patienten mit einem Gewichtsverlust > 10% innerhalb von 6 Monaten und/oder einem erniedrigten Serumalbuminspiegel < 3,0g/dl vorgesehen

Die eine Patientengruppe erhielt eine totale parenterale Ernährung, die andere erhielt keine. Die Gruppe mit TPN wurde ihrerseits unterteilt in eine Gruppe, die postoperativ TPN erhielt und eine Gruppe, die TPN bereits präoperativ bekam.

40 Patienten, die sich einer totalen Gastrektomie unterzogen und 78 Patienten, die eine subtotale Gastrektomie erhielten, wiesen präoperativ eine massive Mangelernährung auf.

Es zeigte sich, daß mangelernährte Magen-Ca-Patienten eine hohe Morbiditäts- und Mortalitätsrate aufwiesen (29,7% und 8,6%), wenn sie sich einer Gastrektomie, vor allem einer totalen Gastrektomie, unterzogen.

Die Morbiditätsrate für die Gruppe ohne TPN war auffallend größer (66,7% gegenüber 16%), die Mortalitätsrate (43,75% gegenüber 21,74%) gleichfalls.

Der postoperative Aufenthalt bei Patienten ohne TPN lag bei 35,21 +/- 25,05 d gegenüber 21,32 +/- 12,32 d bei der Gruppe mit TPN.

Aufgrund dieser Werte kommt der Autor zu der Schlußfolgerung, daß eine präoperativ begonnene TPN bei diesem Patientenkollektiv die Morbiditäts- und Mortalitätsrate und die postoperative Verweildauer günstiger beeinflussen als bei Patienten, die eine TPN nur postoperativ erhielten.

Bozzetti [29] kommt in einer ähnlichen Studie über den Einsatz einer TPN bereits präoperativ zu ähnlichen Ergebnissen.

Hier erhielten stark mangelernährte Patienten, die sich einer Gastrektomie unterziehen mußten, bereits 10 Tage vor dem Eingriff eine parenterale Ernährung.

Und es zeigte sich auch hier, daß eine parenterale Ernährung, bereits präoperativ begonnen, das Risiko postoperativer Komplikationen um 1/3 senken kann.

Mortalitätsrate, Morbiditätsrate sowie die postoperative Verweildauer waren geringer bei Patienten, die eine totale parenterale Ernährung bereits präoperativ erhielten, gegenüber der Patientengruppe, die eine solche erst postoperativ erhielt.

Yamamoto et al [31] gehen bei ihrer Studie davon aus, daß postoperative Komplikationen mit dem präoperativen Zustand der Patienten, die an Krebs des oberen Gastrointestinaltrakts erkrankt sind, korrelieren.

Folglich ist eine Verbesserung des Ernährungszustandes durch eine präoperativ begonnene parenterale Ernährung ein wichtiger Ansatzpunkt.

Auch hier zeigte sich, daß eine TPN einer Immunsuppression vorbeugen kann, die Verträglichkeit der Chemotherapie, begleitend zur chirurgischen Behandlung, verbesserte sich. Das krankheitsfreie Intervall der Patienten, die sich bei

fortgeschrittener Erkrankung einer totalen, nicht-kurativen Gastrektomie unterzogen, konnte verlängert werden.

Das Ansprechen auf die Chemotherapie war besser bei Patienten, deren Ernährungszustand als akzeptabel angesehen oder unter 2 Wochen parenteraler Ernährung verbessert werden konnte.

Santarpia et al [41] schlossen 152 terminal erkrankte Patienten mit peritonealer Karzinomatose zu einer Studie zusammen.

Die Patientengruppe setzte sich aus folgenden primären Krebserkrankungen zusammen: 31,6% Magen-Ca, 27,6% Ovarial-Ca, 19,7% Colorektal-Ca 21,1%, 0,1% andere maligne Tumorerkrankungen.

Kontrolliert wurden Gewicht und BMI, Serumalbumin, Cholesterin, Cholesterinesterase, Hämoglobin und Lymphozyten sowie klinische Meßwerte (Aszites, Schmerzen, Übelkeit). Der Karnofsky-Index wurde geschätzt.

Zu Beginn wiesen alle Patienten auffällig niedrige Werte auf:

55,3% hatten einen BMI nicht größer als 20,0 kg/m², 40,4% hatten einen Serumalbuminspiegel unter 3,0g/dl, 55,7% wiesen eine Lymphozytenzahl nicht größer als 1200/mm³ auf, 54,6% hatten einen Cholesterinwert unter 160mg/dl, 63,1% hatten Cholesterinesterasewerte unter 5400U/L.

Schmerzen, Aszites, Übelkeit und ein Karnofsky-Index nicht größer als 40 wurden bei annähernd der Hälfte der Patienten beobachtet.

Die Überlebensspanne lag bei 6 bis 1269 Tagen (im Mittel 45 Tage). Patienten mit einem Karnofsky-Index nicht größer als 40 wiesen eine kürzere Überlebenszeit auf, Patienten mit einem Karnofsky-Index bis 50 und mehr überlebten länger (Mittelwerte 28,5 gegenüber 81Tage).

Der Karnofsky-Index ($p=0,01$) und die Cholinesterase ($p=0,034$) zeigten sich signifikant als Indices für das Überleben.

Der Autor kommt zu dem Schluß, daß die Überlebenszeit von Patienten mit einer fortgeschrittenen Krebserkrankung sehr unterschiedlich ist.

Faktoren, die diesem Erkennen helfen, sollten dazu dienen, Leitlinien zu erstellen, die die Indikation für eine HPN verbessern.

Der Ernährungszustand eines Patienten, der an Krebs erkrankt ist und sich vielfältigen Therapien unterziehen muß, gewinnt zunehmend mehr an Bedeutung.

So finden sich beim fortgeschrittenen Bronchial-Carcinom in der Literatur Angaben zum Zusammenhang zwischen Überleben und dem Ernährungsstatus [42], die Rolle der parenteralen Ernährung im Therapiemanagement des Bronchial-Carcinoms ist aber nach wie vor sehr begrenzt.

Bei Patienten, die für eine Knochenmarktransplantation vorgesehen sind, wird Untergewicht als einer der wichtigsten Risiko-Faktoren für das „Outcome“ nach einer Transplantation identifiziert, der eine schlechte Prognose und eine erhöhte Mortalitätsrate in der frühen Posttransplantationsphase bedingt.

Der Beginn einer totalen parenteralen Ernährung, bereits eine Woche vor der Transplantation, reduziert hingegen die Mortalitätsrate [43,44,45].

Die allermeisten Untersuchungen über totale parenterale und Heimparenterale Ernährung befassen sich mit Patienten, die an einem Carcinom des Gastrointestinaltrakts erkrankt sind.

Die Prävalenz für das Auftreten einer Malnutrition liegt für Magen-, Oesophagus- und Pancreas-Carcinom bei 75 – 80% und damit für alle malignen Erkrankungen am höchsten. Aber auch alle anderen malignen Erkrankungen weisen eine diesbezügliche Prävalenz für Mangelernährung auf, die je nach Art der Krebserkrankung zwischen 25 und 70 % liegt [44,46].

Daher liegt es nahe, für alle, von einer Malnutrition und daraus resultierenden Tumorkachexie betroffenen Krebspatienten eine Leitlinie zu schaffen, die, am besten interdisziplinär, ein Ernährungsmanagement erstellt [33,47], das, insbesondere bei Erkrankungen mit hoher Prävalenz für Mangelernährung, frühzeitig mit einer entsprechenden parenteralen/heimparenteralen Ernährung beginnt, um die Patienten, wo sich eine solche Entwicklung abzeichnet, frühestmöglich zu therapieren.

Hier wäre diese Maßnahme als unterstützende Methode zu sehen, mit dem Ziel der Aufrechterhaltung des Ernährungs- und funktionalen Status während der belastenden onkologischen Behandlung, bzw. dem Schutz vor fortschreitender Tumorkachexie [48].

Albumin, CRP, LDH, BMI, Hämoglobin, Leukozyten, Cholesterinersterase, neben dem Karnofsky-Index zur Erhebung der Lebensqualität, sind Parameter, die leicht und ohne nennenswerten invasiven Aufwand kontrolliert werden können und sich in

Studienbeobachtungen als Index für das Überleben eines Patienten mit Tumorkachexie heranziehen lassen. Desweiteren läßt sich die Schlußfolgerung ableiten, daß eine heimparenterale Ernährung bei einer Vielzahl der Patienten diese Parameter positiv beeinflusst und somit ein längeres Überleben und eine bessere Lebensqualität bedingen kann.

Darüber hinaus sollten diese Parameter bei jedem noch nicht mangelernährten Tumorpatienten regel- und routinemäßig erfaßt werden, um einer Mangelernährung frühzeitig begegnen zu können und für den Patienten ein besseres "Therapie-Outcome" zu schaffen.

Tumorpatienten weisen, selbst wenn keine Malignome im Gastrointestinaltrakt vorhanden sind, häufig schwere Resorptionsstörungen im Dünndarm auf, so daß eine zusätzliche orale oder Sondenernährung nur von begrenztem Nutzen ist.

Die meisten chemotherapeutischen Verfahren sind mit zahlreichen Nebenwirkungen vergesellschaftet, ziehen Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Schwäche, Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle und Zytopenien nach sich. Bei einer gleichzeitigen parenteralen Ernährung treten diese Nebenwirkungen weit weniger auf, weshalb hohe Dosen mit aggressiven Schemata angewandt werden können, die bessere Erfolgsaussichten aufweisen [49,50,51,52].

Kachektische Patienten können hierdurch eine adäquate Therapie erhalten, die sonst wegen ihres schlechten Allgemeinzustandes ausgesetzt werden müßte [49].

Ernährungsbedingte Störungen der zellulären und humoralen Immunität werden behoben, so daß die dadurch verbesserte Infektabwehr aggressive Behandlungen ohne aufwendige Steril-/Isoliermaßnahmen erlaubt [53,54].

Die Verbesserung des Ernährungszustandes des Patienten unter Vermeidung therapiebedingter Nebenwirkungen führt letztlich zu einer Besserung des Wohlbefindens und Hebung des Gemütszustands, was wiederum eine erhöhte Kooperationsbereitschaft für langwierige therapeutische Maßnahmen mit sich bringt [27,55].

6. Zusammenfassung

Das Hauptklientel einer Heimparenteralen Ernährungstherapie wird von Tumorpatienten gestellt, insbesondere von Patienten, die an einem Malignom des Gastrointestinaltraktes erkranken. Die Prävalenz für eine Mangelernährung bis hin zur Tumorkachexie liegt hier bei 75 – 80 % und ist damit, im Vergleich mit allen anderen malignen Erkrankungen, am höchsten.

Das Ziel dieser Studie bestand in der Bewertung der klinischen Wirksamkeit der Therapie der Heimparenteralen Ernährung bei Patienten mit einer Tumorerkrankung des Magens und des Oesophagus bezüglich einer Verlängerung der Überlebenszeit. Hierfür wurden insgesamt 413 an einem bösartigen Tumor erkrankte Patienten in der Zeit vom 19.09.1996 bis 03.08.2007 erfaßt und retrospektiv betrachtet.

Die zunächst erfaßte Patientengruppe wies auch Patienten auf, die an einem anderen malignen Tumorleiden als Oesophagus- und Magenkarzinom erkrankt waren (Ovarial-, Pancreas und Colon-Carcinom). Da Oesophagus- und Magenkarzinom bezüglich des Auftretens einer Mangelernährung bis hin zur Tumorkachexie die höchste Prävalenz aufweisen und sich zwei annähernd gleich große Gruppen bilden ließen, standen für die endgültige statistische Auswertung 85 Patienten mit einem Oesophagus-Ca und 87 Patienten, die an einem Magen-Ca erkrankt waren, zur Verfügung.

Die Patienten wurden im Rahmen einer Sprechstunde nach klinischen Bedürfnissen und ansonsten in regelmäßigen Abständen (alle 6 Wochen) einbestellt.

Gewicht und allgemeiner Zustand wurden erfragt, Laborkontrollen auf Albumin, CRP, LDH und Transferrin erfolgten. Für die Dauer der Behandlung erhielten die Patienten eine Heimparenterale Ernährung gleicher Zusammensetzung.

Für das Oesophagus-Ca erweisen sich LDH und CRP nach dieser Untersuchung als signifikant, das positive Vorzeichen zeigt, daß eine Erhöhung mit einer Verkürzung der Überlebenszeit assoziiert ist.

Oesophagus-Patienten mit einem CRP=2mg/dl haben denen gegenüber mit einem CRP=8mg/dl eine 8,9-fach bessere Chance, ein Jahr zu überleben.

Beim BMI zeigt sich ein Hinweis für eine längere Überlebenszeit mit einem höheren BMI.

In der Gruppe der Patienten, die an einem Magen-Ca erkrankt waren, erweisen sich gleichfalls CRP und LDH als signifikant.

Patienten mit einem CRP=2mg/dl haben denen gegenüber mit einem CRP=8mg/dl eine 3,8-fach bessere Chance, ein Jahr zu überleben.

Patienten mit LDH=150U/l gegenüber solchen mit LDH=350U/l eine 3,9-fach bessere Chance, ein Jahr zu überleben.

Es haben 8 Patienten mit LDH-Werten zwischen 100 – 200U/l zu Beginn der HPE mehr als 3 Jahre überlebt, was einer 18,6-fach besseren Chance für ein Überleben über 5 Jahre entspricht.

Beim BMI und den Leukozyten zeigen sich gleichfalls Hinweise auf einen Einfluß.

Anhand der Studie läßt sich die Aussage treffen, daß CRP und LDH einen hohen prädiktiven Faktor bezüglich der Überlebenszeit von Patienten sowohl mit Oesophagus- als auch Magen-Ca darstellen. Desweiteren läßt sich die Schlußfolgerung ableiten, daß eine heimparenterale Ernährung bei einer Vielzahl der Patienten diese Parameter positiv beeinflusst und somit ein längeres Überleben und eine bessere Lebensqualität bedingen kann.

Literaturverzeichnis

- 1 Arends J, Zürcher G, Fietkau R et al: DGEM - Leitlinie Enterale Ernährung: Onkologie. Akt. Ernähr Med 2003; 28, Suppl1: S.61 – 68
- 2 Herfindal ET, Bernstein LR: Survey of home nutritional support patients. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition 1987; 13(3): 255 – 261
- 3 Van Gossum A, Bakker H, De Francesco A et al: Home parenteral nutrition in adults: A multicentre survey in Europe 1993, ESPEN – Home Artificial Nutrition Working Group, Clinical Nutrition 1996; 15: 53 – 59
- 4 Messing B, Leman M, Landais P: Long-term outcome and quality of life of adult patients on home parenteral nutrition. Clinical Nutrition 1995; 14, Suppl.1: 24 – 27
- 5 Ladefoged K: Quality of life in patients of permanent home parenteral nutrition. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition 1981; 132 – 137
- 6 Jehn U: Parenterale Ernährung onkologischer Patienten im Wandel. Deutsche medizinische Wochenschrift 2002; 127: 2682 – 2690
- 7 Zürcher G: Medikamentöse Strategie zur Gewichtszunahme bei kachektischen Patienten. Aktuelle Ernährungsmedizin 2002, 27: 398 – 407
- 8 Jordan A, Stein J: Pathophysiologie der Tumorkachexie. Ernährungsumschau 44, Heft 7, 1997, S.250 – 254
- 9 Broviac JW, Cole JJ, Scribner BH: Silicon rubber arterial catheter for prolonged parenteral alimentation. Surg.Gynecol.Obstet. 1973; 136:602
- 10 Müller H: Enterale Ernährung in der Onkologie. Online: http://www.surgicaloncology.de/content/therapie/alg_ernaehrung.html (Stand 2010)
- 11 Pirlich M, Schwenk A, Müller MJ et al: DGEM – Leitlinie Enterale Ernährung: Ernährungsstatus. Aktuel Ernaehr Med 2003; 28, Suppl.1: S.10- 25
- 12 Zürcher G, Gola U, Biesalski H: Ernährungsstrategien bei Tumorpatienten. Unterversorgung erkennen und behandeln. Online: http://www.krebsgesellschaft.de/download/ernaehrungs_strategien.pdf (Stand 2006)
- 13 Wikipedia: Humanalbumin. Online: <http://de.wikipedia.org/wiki/Humanalbumin> (Stand 5. Januar 2010)
- 14 Wikipedia: C-reaktives Protein. Online: http://de.wikipedia.org/wiki/C-reaktives_Protein (Stand 26. Januar 2010)
- 15 Thul P, Hilgers R, Rameil D, ESPEN-HAN-Working group: Predictability of Survival of Cancer Patients on Parenteral Nutrition, ESPEN Late Break, 21.07.2007

- 16 Müller-Löbnitz, Gruber C, Szüsner E: Homecare steigert die Akzeptanz der Heimparenteralen Ernährung. Akt Ernähr Med 2004; 29 DOI:10.1055/s-2004-924959
- 17 Keller U: Von der Katabolie zur Anabolie: Stoffwechselmediatoren und Therapieansätze. Akt Ernähr Med 2001; 26: 148 – 152
- 18 Ockenga J, Pirlich M, Gastele S, Lochs H: Tumoranorexie – Tumorkachexie bei gastrointestinalen Tumoren: Standards und Visionen. Gastroenterol. 2002, 40: 929 – 936
- 19 Bachmann J, Friess H: Molekulare Mechanismen und klinische Auswirkungen der Tumorkachexie. Gastroenterol 2008, 46: 1384 – 1392
- 20 Volkert D: BMI – ein wichtiger Parameter zur Beurteilung des Ernährungszustandes. Akt Ernähr Med 2006; 31: 126 – 132
- 21 McNamara MJ, Alexander HR, Norton JA: Cytokines and their role in the pathophysiology of cancer cachexia. J. Parent. Ent. Nutr. 1992, 16: 50 – 57
- 22 Solassol C, Jouyeux H: Ambulatory parenteral nutrition in hospital and home: Total parenteral nutrition, 1975; JE Fischer ED Little, Brown&Co
- 23 Solassol C, Jouyeux H: Artificial gut with complete nutritive mixtures as a major adjuvant therapy in cancer patients. Acta Chir Scand 1979; 186 – 188
- 24 Charuhas PM, Fosberg KL, Bruemmer B: A double-blind randomized trial comparing outpatient parenteral nutrition with intravenous hydration: effect of resumption of oral intake after marrow transplantation. J Parent Ent Nutr 1997; 21: 157 – 161
- 25 Thul P: Frühzeitige HPE und ihr Einfluß auf Überlebenszeit und Ernährungszustand chirurg. Patienten. Akt. Ernährungsmedizin 2007; 32:137
- 26 Pasanisi F, Orban A, Scalfi L et al: Predictors of survival in terminal-cancer patients with irreversible bowel obstruction receiving home parenteral nutrition. Nutrition 2001, Jul-Aug; 17(7– 8):581-4
- 27 Cozzaglio L, Balzala F, Casentino F et al : Outcome of cancer patients receiving home parenteral nutrition. JPEN 1997, 21(6): 339 – 340
- 28 Bozzetti F, Cozzaglio L, Bignanzoli E et al : Quality and length of survival in advanced cancer patients on home parenteral nutrition. Clin.Nutr. 2002; 81(4): 281 – 288

- 29 Bozzetti F, Gavazzi C, Miceli R et al : Perioperative total parenteral nutrition in malnourished gastrointestinal cancer patients: a randomized clinical trial: JPEN 2002, 24(1):5-6
- 30 Wu MH, Li MT, Chen WJ: Effect of perioperative nutritional support for gastric cancer patients undergoing gastrectomy. ROC-Hepatogastroenterology; 2008, Mar-Apr; 55(82-83): 799 – 802
- 31 Yamamoto M., Nishi M: Nutritional support as an adjunct to the treatment of upper gastrointestinal cancer. 1988, PMID: 31333986 [PubMed – indexed for Medline]
- 32 Palesty JA, Dendrick SJ: What we have learned about cachexia in gastrointestinal cancer. Dig.Dis: 2003; 21(3): 198 – 213
- 33 Laviano A, Pichard C: Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. Clin Nutr, Jun.2007; 26(3): 289 – 301
- 34 Moreno Villares JM, Gomis Munoz P, Valero Zanuy MA, Leon-Sanz M: Home parenteral nutrition in Patients with advanced cancer. Nutr. Hosp. 2004 Sept. 91(5): 253 – 258
- 35 Soo I, Gramlich L: Use of parenteral nutrition in patients with advanced cancer. Appl.Physiol.Nutr.Metab.2008 Febr.; 33(1): 102 – 106
- 36 Howard L: Four years of North American registry home parenteral nutrition outcome data and their implications for patient management. J Parent Ent Nutr. 1991, 15: 384 – 393
- 37 Howard L: Home parenteral nutrition in patients with a cancer diagnosis. J Parent Ent Nut. 1992, 16: 935-993
- 38 Sacks GS: Parenteral nutrition in patients with cancer: It is beneficial? TPN Therapy Today, 15.August 2007, A CE Program for pharmacy, Volume 3 – Part 1: 3-9
- 39 Rivadeneira DE, Evoy D, Fahey TJ: Nutritional support of the cancer patient. CA J Clin. 1998; 48: 69-80
- 40 Karnofsky DA, Burchenal J: The clinical evaluation of the chemotherapeutic agents in cancer. Columbia Univ. Press, 1949:186
- 41 Santarpia L, Alfonsi L, Pasanisi F, De Caprio C, Scalfi L, Contaldo F : Prediction factors of survival in patients with peritoneal carcinomatosis on home parenteral nutrition. Nutrition 2006, Apr., 22(4):335-60, Epub 2008, Jan.18
- 42 Anton S, Merad M, Raynard B, Ruffie P: Evaluating the nutritional status of a lung cancer patient. Rev Pneumol. Clin. 2008 April; 64 (2):92 - 98

- 43 Deeg SK, Seidel K, Bruemmer B, Pepe MS, Apfelbaum FR: Impact of patient weight on non-relapse mortality after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995; 461 – 486
- 44 Bozzetti F: Rationale and indications for preoperative feeding of malnourished surgical cancer patients. *Nutrition* 2002; 18: 953 – 959
- 45 Weisdorf SA, Lupne J, Wind D, Haak RJ, Sharp HL, Goldmann A: Positive effect of prophylactic total parenteral nutrition on long-term outcome of bone marrow transplantation, *Transplantation* 1987; 43: 833 – 838
- 46 Laviano A, Mequid MM: Nutritional issues in cancer management. *Nutrition* 1996; 12: 358 – 371
- 47 Bosaeus, I: Nutritional support in multimodal therapy for cancer cachexia. *Support Care Cancer* 2008; 16(5):447 – 51
- 48 Mercadente S: Parenteral versus enteral nutrition in cancer patients, indications and practice. *Support Care Cancer* 1998; 6(2):85 – 93
- 49 Copeland EM, MacFadeyn B: Hyperalimentation and immune competence in cancer. *Surg. Forum* 1975; 26: 138 – 141
- 50 Schwarz GF: Combined parenteral hyperalimentation and chemotherapy: An update. *J Parent Ent Nutr.* 1982; 6:236 – 239
- 51 Souchon E: Intravenous hyperalimentation as an adjunct to cancer chemotherapy with 5-fluoruracil. *J Surg Res* 1975; 18:451 – 454
- 52 Lanzotti VJ, Copeland EM III, George SL, Dudrick SJ, Samuels ML : Cancer chemotherapeutic response and intravenous hyperalimentation. *Cancer Chemother Rep* 1975; 59:437 – 439
- 53 Holm E: Ernährungstherapie bei Tumorkrankheiten: Wird der Tumor gefüttert? Basel, Karger-Verlag 1991, S.454 – 476
- 54 Jin D: Effects of parenteral nutrition support and chemotherapy on the phasic composition of tumor cells in gastrointestinal cancer. *J Parent Ent Nutr.* 1999; 23: 237 – 241
- 55 King LA, Carson LF, Konstantinidis N et al : outcome assessment of home parenteral nutrition in patients with gynecologic malignancies: what we have learned in a decade of experience. *Gyn Oncol* 1993; 51:377 – 382
- 56 Weimann A: Mangelernährung im Überfluß. Online: <http://www.dgem.de/material/pdfs/PM-080616-ernaehrung2008-mangelernaehrung.pdf> (Stand 16. Juni 2008)

57 Wikipedia:Transferrin. Online: <http://de.wikipedia.org/wiki/Transferrin>
(Stand 8.Dezember 2009)

58 Wikipedia: Lactatdehydrogenase.
Online:<http://de.wikipedia.org/wiki/Lactatdehydrogenase> (Stand 27. Januar 2010)

59 Wikipedia: Leukozyten. Online:<http://de.wikipedia.org/wiki/Leukozyt>
(Stand 16. Februar 2010)

60 Müller M: Chirurgie für Studium und Praxis, Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach, 2004/05, 154-55

61 Müller M: Chirurgie für Studium und Praxis, Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach, 2004/05, 161-65

8.Danksagung

Diese Arbeit wurde unter der Leitung von PD Dr.med. Paul Thul erstellt, dem ich für die Überlassung des Themas und die engagierte Betreuung ausdrücklich danke. Mein besonderer Dank an ihn gilt dem Umstand, daß er mir auch über das Studium hinaus ein hervorragender Lehrer geblieben ist.

Herrn R.Hilgers danke ich für seine Unterstützung beim Auswerten der Daten, Erstellen der Grafiken und die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Erklärung an Eides statt

Hiermit erkläre ich an Eides statt, daß die vorliegende Dissertation von mir selbst und ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfaßt wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Unterschrift:

9. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen im Internet nicht veröffentlicht.

10. Publikationen

Predictability of Survival of Cancer Patients on Parenteral Nutrition, ESPEN Late Break,
21.07.2007:

Thul P, Hilgers R, Rameil D