

# **Mangelernährung bei Tumorpatienten unter Chemotherapie**

Anwendung und Weiterentwicklung eines computergestützten  
Programmes zur Erfassung und Vorhersage des Ernährungsstatus  
onkologischer Patienten

Dissertation zur Erlangung  
des  
Doktorgrades der Naturwissenschaften  
(Dr. rer. nat.)

Fakultät Naturwissenschaften  
Universität Hohenheim  
Institut für Biologische Chemie und Ernährungswissenschaft  
(140a)

vorgelegt von:  
Sebastian Renger  
aus Hildburghausen

2012

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Heinz Breer  
1. berichtende Person: Prof. Dr. med. Hans Konrad Biesalski  
2. berichtende Person: Prof. Dr. Dr. med. Frank Mayer  
Eingereicht am: 06.07.2012  
Mündliche Prüfung am: 31.10.2012

Die vorliegende Arbeit wurde am 05.10.2012 von der Fakultät Naturwissenschaften der Universität Hohenheim als „Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften“ angenommen.

Gewidmet  
in Liebe und Dankbarkeit  
meinen Eltern  
Uta und Erich Renger

*Ohne unzärtlich gegen die Seinigen zu sein,  
ist man doch in seinen schönen Jahren e[t]was mehr sich selbst genug.  
Aber wenn man eine Weile in der kalten Welt hin und her gelebt hat,  
dann wird man erst einer so treuen Teilnahme,  
wie die zwischen Eltern und Kindern und Geschwistern ist, recht bedürftig.*

***Johann Christian Friedrich Hölderlin***



## INHALTSVERZEICHNIS

Tabellenverzeichnis .....	VI
Abbildungsverzeichnis .....	VII
Abkürzungsverzeichnis .....	VIII
1 Einleitung .....	1
2 Hintergrund .....	3
2.1 Mangelernährung .....	3
2.1.1 Definition der Mangelernährung .....	3
2.1.2 Symptome der Mangelernährung .....	4
2.1.3 Krebs und Mangelernährung .....	5
2.1.4 Screening- und Assessment Methode .....	8
2.2 Tumorkachexie .....	9
2.2.1 Gründe für die Tumorkachexie .....	9
2.2.2 Biologische und inflammatorische Mediatoren der Kachexie .....	10
3 Material und Methode .....	13
3.1 Patienten der Studie .....	13
3.1.1 Tübingen .....	13
3.1.2 Freiburg .....	13
3.2 Subjective Global Assessment .....	13
3.3 Bioelektrische Impedanzanalyse .....	15
3.3.1 Physikalische Grundlagen .....	15
3.3.2 Durchführung der Messung .....	16
3.3.3 BIA-Messung und Modifizierung .....	17
3.4 Anthropometrische Messungen .....	18
3.4.1 Trizephhautfaltendicke (THF) .....	18
3.4.2 Oberarmumfang (OAU) .....	18
3.5 oncoMAT .....	19
3.5.1 Basis-Score .....	19
3.5.2 Risiko-Score .....	20
3.6 Patientenbefragung – CRF .....	22
3.7 Blutwerte .....	23
3.8 Weight-Loss (Gewichtsverlust) .....	24
3.9 Statistische Auswertung .....	24
3.9.1 Statistik .....	24
3.9.2 Computerprogramme zur Erstellung dieser Arbeit .....	25

## Inhaltsverzeichnis

---

4	Resultate .....	26
4.1	Beschreibung der Patientenkollektive .....	26
4.1.1	Gewichtsverlust im Patientenkollektiv .....	27
4.1.2	Ernährungszustand der Patienten - ermittelt mit SGA.....	29
4.1.3	Ernährungszustand der Patienten - ermittelt mit oncoMAT .....	30
4.1.4	Anthropometrische Werte .....	32
4.1.5	Blutwerte .....	33
4.1.6	BIA-Ergebnisse .....	34
4.1.7	Veränderung des Ernährungszustands anhand der Basis-Scores .....	35
4.1.8	Risiko-Scores der Patientenkollektive .....	36
4.1.9	Nebenwirkungen während der Therapie .....	36
4.1.10	Teilzusammenfassung .....	38
4.2	Beurteilung des Klassifikators oncoMAT .....	39
4.2.1	Beurteilung des Basis-Scores .....	39
4.2.2	Beurteilung des Risiko-Scores .....	41
4.3	Modifizierung des Risiko-Scores .....	43
4.3.1	Ausgewählte Parameter.....	43
4.3.2	Verwendete Parameter .....	44
5	Diskussion .....	47
5.1	Patientenkollektive Tübingen und Freiburg .....	47
5.2	Parameter der Mangelernährung .....	48
5.3	Ernährungsrelevante Symptome.....	50
5.4	SGA.....	51
5.5	OncoMAT .....	52
5.5.1	Basis-Score.....	52
5.5.2	Risiko-Score .....	55
5.6	Bewertung des Risiko-Scores.....	60
5.7	Modifizierung des Risiko-Scores .....	60
5.8	Abschließende Betrachtung.....	63
	Zusammenfassung .....	IX
	Summary .....	X
	Literaturverzeichnis .....	XI
	Danksagung .....	XVI
	Anhang .....	XVII

## TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Graduierung des unbeabsichtigten Gewichtsverlustes nach Morrison und Hark (Pirlich M, 2003) .....	4
Tabelle 2: Klinische Symptome, die auf einen Mangel an Nährstoffen hinweisen können, modifiziert nach den Leitlinien der DGEM (Sarhill N, 2003 ) .....	5
Tabelle 3: Übersicht des Gesamtkollektivs (Geschlecht, Alter, BMI, Basis-Score, OAU und THF).....	26
Tabelle 4: Tumorentitäten im Patientenkollektiv .....	27
Tabelle 5: Weight-Loss im Patientenkollektiv .....	28
Tabelle 6: BMI, Basis-Scores, SGA-Bewertung in Abhängigkeit vom Weight-Loss.....	28
Tabelle 7: Korrelationen zwischen Basis-Scores und ernährungsbezogenen Parametern zum Untersuchungszeitpunkt 1 im Gesamtkollektiv .....	32
Tabelle 8: Anthropometrische Werte in Abhängigkeit vom Ernährungszustand im Gesamtkollektiv.....	33
Tabelle 9: Laborchemische Parameter in Abhängigkeit vom Ernährungszustand der Patienten im Gesamtkollektiv .....	34
Tabelle 10: BIA-Ergebnisse in Abhängigkeit vom Ernährungszustand der Patienten im Gesamtkollektiv.....	34
Tabelle 11: Standardisierte Phasenwinkel (Tübingen) .....	35
Tabelle 12: Veränderung der Ernährungszustände im Gesamtkollektiv .....	35
Tabelle 13: Korrelation zwischen SGA und Basis-Score von oncoMAT.....	39
Tabelle 14: Beurteilung von oncoMAT nach Tumorentitäten .....	40
Tabelle 15: Abstufungen der Score-Werte vom Risiko-Score .....	43
Tabelle 16: Koeffizienten der multiplen linearen Regression .....	45
Tabelle 17: Verteilung der Score-Werte bei modifizierter Risiko-Score-Berechnung.....	46
Tabelle 18:CRF-Tabelle zu Nebenwirkungen.....	XXI
Tabelle 19: Beschreibung der ECOG-PS.....	XXII
Tabelle 20: Emetogenes Risiko von bestimmten Wirkstoffen nach Basch et al., 2011 .	XXII

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Multifaktorielle Gründe der Kachexie nach Nittenberg und Raynard, 2000	10
Abbildung 2: Interaktionen zwischen Tumor und metabolischen Abnormalitäten, die zur Kachexie führen (Barber MD, 2000)	11
Abbildung 3: Berechnung des Basis-Scores	20
Abbildung 4: Berechnung des Risiko-Scores	21
Abbildung 5: Sitzungsübersicht von oncoMAT mit Ernährungsempfehlung	22
Abbildung 6: Weight-Loss bei verschiedenen Tumorentitäten	29
Abbildung 7: SGA-Bewertungen in Patientenkollektiven	30
Abbildung 8: Basis-Scores zum Untersuchungszeitpunkt 1 in Patientenkollektiven	31
Abbildung 9: Risiko-Scores der Patienten in Patientenkollektiven	36
Abbildung 10: Häufigkeit der Diarrhöen im Gesamtkollektiv	37
Abbildung 11: Häufigkeiten der Übelkeit im Gesamtkollektiv	37
Abbildung 12: Häufigkeit des Erbrechens im Gesamtkollektiv	38
Abbildung 13: Häufigkeit der Geschmacksveränderung (Tübingen)	38
Abbildung 14: Beurteilung der Basis-Scores	39
Abbildung 15: Beurteilung der Basis-Scores (Tübingen und Freiburg im Vergleich)	40
Abbildung 16: Aussagen des Risiko-Scores	42
Abbildung 17: ECOG-PS im Gesamtkollektiv	44
Abbildung 18: Angabehäufigkeit in Prozent zur Portionsgröße im Gesamtkollektiv	45
Abbildung 19: Patienteninformation und Einwilligung	XVII

### ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

APUD	Amine Precursor Uptake and Decarboxylation (diffuses neuroendokrines System)
CLL	chronisch lymphatische Leukämie
ALL	akute lymphatische Leukämie
AEG	Adenom des gastroösophagealen Übergangs
BCM	Body-Cell-Mass (Körperzellmasse)
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body-Mass-Index (Körper-Masse-Index)
CRF	Case Report Form
CrP	C reaktives Protein
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
ECM	Extrazelluläre Masse
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
ECW/ BCM	Extracellulare water/ Body-Cell-Mass (Quotient aus extrazellulärem Wasser und Körperzellmasse)
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
FM	Fat-Mass (Fettmasse)
ICW	Intracellulare water
LTM	Lean-Tissue-Mass (Magermasse)
OAU	Oberarmumfang
PA	Phaseangle (Phasenwinkel)
R	Resistanz
RWC	Relative Weight-Change
SGA	Subjective Global Assessment
SVM	Support-Vector-Machine
THF	Trizephautfalte
U1/ U2	Untersuchungszeitpunkt 1/ Untersuchungszeitpunkt 2
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
WL	Weight-Loss (Gewichtsverlust)
Xc	Reaktanz

# 1 EINLEITUNG

Mangelernährung ist ein ernstzunehmendes Problem bei der Behandlung von stationären sowie von ambulanten Krebspatienten.

Gerade bei ambulanten Patienten sind wenige Informationen über deren Ernährungsstatus vorhanden, weil Ernährungsscreenings, obwohl mehrere validierte vorhanden sind, selten angewendet werden.

In Studien aus dem „Vereinten Königreich Großbritannien“ von 2006 und 2011 wurde deutlich, dass 80 % der Onkologen Unsicherheiten bei der Identifizierung von Mangelernährung bei Patienten haben. Eine Studie in den USA kam zu dem Ergebnis, dass nur 9 % der befragten Ärzte das Körpergewicht ihrer Patienten erfassen und Assessment-Methoden anwenden (Bozzetti F, et al., 2012 ).

Krebspatienten sind die häufigste Patientengruppe, die eine aggressive Therapie bekommen, sowohl im ambulanten als auch im stationären Setting. Sie repräsentieren ein Patientenkollektiv, in dem Mangelernährung einen entscheidenden Einfluss auf die Therapie und deren Outcome haben, sodass es notwendig ist, valide Ernährungsscreenings regelmäßig anzuwenden.

Die Arbeitsgruppe um Professor Biesalski hat in jüngster Vergangenheit ein PC-gestütztes Assessment-Programm entwickelt, oncoMAT (**M**alnutrition **A**ssessment and **T**herapy for **O**ncologic Patients), das speziell den aktuellen Ernährungszustand onkologischer Patienten berechnet und darüber hinaus ihr Risiko, mangelernährt zu werden.

In der Studie wurde das Programm neben dem SGA als Vergleichsstandard angewendet und seine Praktikabilität geprüft.

Ziel der Studie war es, herauszufinden, ob Mangelernährung bei verschiedenen Tumorentitäten unter Chemotherapie auftritt und ob oncoMAT zur Beurteilung des Ernährungsstatus und des Risikos zur Entwicklung einer Mangelernährung herangezogen werden kann.

Außerdem sollten Symptome ermittelt werden, die mit der Mangelernährung positiv assoziiert sind, und Symptome, deren Einfluss auf den Ernährungsstatus zwar bekannt ist, die aber nicht zwangsläufig zu einer Mangelernährung führen.

Hierfür wurden Parameter und Symptome, die für die SGA-Beurteilung benötigt wurden, sowie verschiedene andere Parameter zur Beurteilung des Ernährungsstatus, wie zum

## **Einleitung**

---

Beispiel anthropometrische Werte und Ergebnisse der BIA-Messung, erfasst. Die Aussagen von oncoMAT wurden mit den Aussagen von SGA verglichen und bewertet.

Die ernährungsrelevanten Parameter dienen neben der Beurteilung des Ernährungszustands der Modifizierung des Risiko-Scores.

Der Algorithmus, der das Risiko einer Mangelernährung berechnet, wurde verschiedentlich verändert und dessen Ergebnisse abschließend den ursprünglichen von oncoMAT vergleichend gegenübergestellt.

## 2 HINTERGRUND

### 2.1 MANGELERNÄHRUNG

#### 2.1.1 DEFINITION DER MANGELERNÄHRUNG

Mangelernährung ist ein physiologischer Ernährungszustand, der von multifaktoriellen Symptomen begleitet wird.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) unterscheidet zwei Zustände der Mangelernährung, einen, der durch unzureichende Nahrungszufuhr bedingt wird, und einen anderen, der durch eine Krankheit verursacht wird. Die WHO gibt weiterhin zur Diagnostik die Empfehlung, den Body-Mass-Index (BMI) heranzuziehen.

Malnutrition ist gekennzeichnet durch ein signifikantes Untergewicht, ersichtlich für Erwachsene an einem BMI  $< 18,5 \text{ kg/m}^2$  oder einer Unterschreitung der anthropometrischen Grenzwerte für Hautfalte oder Oberarmumfang (Sarhill N, 2003).

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) versucht in den „*Leitlinien für Enterale Ernährung*“ Mangelernährung als einen Unterbegriff von Fehlernährung zu definieren. Ein weiterer Unterbegriff ist die Unterernährung (Pirlich M, 2003).

Während die Unterernährung durch eine anhaltend niedrige Energiezufuhr gekennzeichnet ist, aber mit einem stabilen BMI ( $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ ) und nicht maßgeblich durch eine Erkrankung zustande kommt, ist der Begriff der Mangelernährung krankheitsassoziiert, mit Proteinmangel oder einem Verlust an spezifischen Nährstoffen (Spurenelemente, Vitamine, Mikronährstoffe) verbunden. Zwischen diesen Subtypen der Mangelernährung kann es Überschneidungen geben, vor allem bei fortgeschrittenen Krankheitsstadien.

Wesentliche Größe dieser Definition der Mangelernährung ist die Dynamik, zum Beispiel ein starker Gewichtsverlust in kurzer Zeit, selbst wenn Patienten formal noch übergewichtig sind.

Gewichtsverluste von 10 % oder mehr in den vergangenen 6 Monaten oder alternativ 5 % in 3 Monaten zeigen eine prognostische Relevanz in zahlreichen Studien (Pirlich, 2004).

### 2.1.2 SYMPTOME DER MANGELERNÄHRUNG

Mangelernährung ist ein krankheitsassoziierter Gewichtsverlust, dessen primäre Zielgröße die Gewichtsveränderung ist (Pirlich M, 2003). Der Verlust von 10 % des Körpergewichts ist mit einem ungünstigen Verlauf verbunden. Ein starker, ungewollter Gewichtsverlust ist häufig ein erstes Zeichen für eine Krankheitsaktivität (Oberholzer R, 2011).

Gewichtsverluste, auch in kleinen Abständen (Tabelle 1), lenken die Aufmerksamkeit frühzeitig auf ein entstehendes Gewichtsproblem.

TABELLE 1: GRADUIERUNG DES UNBEABSICHTIGTEN GEWICHTSVERLUSTES NACH MORRISON UND HARK (PIRLICH M, 2003)

<b>Zeitraum</b>	<b>Signifikanter Gewichtsverlust</b>	<b>Schwerer Gewichtsverlust</b>
<b>1 Woche</b>	1-2%	> 2%
<b>1 Monat</b>	5%	> 5%
<b>3 Monate</b>	7,5%	> 7,5%
<b>6 Monate</b>	10%	> 10%
<b>12 Monate</b>	20%	> 20%

Weitere Symptome, die für eine Mangelernährung stehen, sind Veränderungen im Blutbild. Wichtiger laborchemischer Parameter ist das Serumalbumin. Niedrige Albuminkonzentrationen gehen mit einem schlechten Ernährungszustand einher (Sarhill N, 2003 ). Das Akute-Phase-Protein CrP ist nicht nur ein Parameter für Krankheitsaktivität, es widerspiegelt ebenfalls den Ernährungsstatus. Hohe CrP-Werte korrelieren umgekehrt proportional mit niedrigen Albuminwerten und somit auch mit schlechteren Ernährungszuständen (Sarhill N, 2003 ).

Ein weiteres Symptom einer Mangelernährung ist Eiweißmangel, der zum Verbrauch von körpereigenen Proteinen – sowohl somatischen als auch viszeralen – führt. Die klinischen Symptome sind neben Muskelschwäche und Atrophie, Wundheilungsstörungen oder Aszitis (Sarhill N, 2003 ) (Pirlich M, 2003).

Bei einem ausgeprägten Mangel an Makronährstoffen ist zusätzlich auch mit einem Mangel an Mikronährstoffen zu rechnen, der einerseits auf die ungenügende Aufnahme von Nahrung zurückzuführen ist, andererseits auf einen höheren Bedarf in dem jeweiligen Krankheitszustand. Symptome sind häufig überschneidend und können nicht immer eindeutig dem Fehlen eines bestimmten Nährstoffes zugeordnet werden.

## Hintergrund

TABELLE 2: KLINISCHE SYMPTOME, DIE AUF EINEN MANGEL AN NÄHRSTOFFEN HINWEISEN KÖNNEN, MODIFIZIERT NACH DEN LEITLINIEN DER DGEM (SARHILL N, 2003 )

Symptom	Assoziierter Mangel an Nährstoffen
Hautveränderungen (trockene Haut, Pigmentation)	Zink, Vitamin A, essentielle Fettsäuren, Wasser,
Ödeme	Proteine
Cheilosis	Riboflavin (B2), Niacin, Protein
Glossitis	Folate, Vitamine B2, B3, B6, B12, Eisen
Athrophische Papillen	Vitamin B2, Folate, Eisen, Niacin
Stomatitis	Riboflavin (B2), Eisen
Nachtblindheit	Vitamin A
Schwäche	Vitamin B1, B6, B12
Zuckungen und Krämpfe	Vitamin B6, Kalzium, Magnesium
Durchfall	Niacin, Folate, Vitamin B12
Müdigkeit	Energie

### 2.1.3 *KREBS UND MANGELERNÄHRUNG*

Mindestens ein Drittel aller Verläufe von Krebserkrankungen werden durch die Ernährungsweise beeinflusst (Campos D, 2009).

Für viele Patienten ist es schwierig, sich adäquat zu ernähren. Der Tumor sezerniert eine Vielzahl von Faktoren, die die Nahrungsaufnahme behindern. Sie betreffen Appetit, Geschmack, Geruch, Portionsgröße, aber auch die Absorbtion von Nahrungsbestandteilen. Des Weiteren bewirken Zytostatika und Radiotherapie ähnliche Symptome.

#### Lungenkrebs

Lungenkrebspatienten haben eine der niedrigsten 5-Jahres-Überlebensraten. Sie liegen im Schnitt zwischen 5 und 16 % (Campos D, 2009).

Die Therapien bei Lungenkrebs sind oft aggressiv und induzieren höhere Krankheits- bzw. Komplikationsraten. Neben Entzündungen im gesamten Gastrointestinaltrakt können Übelkeit, Erbrechen, Geschmacksverlust, Durchfälle und Anorexien auftreten. Die Symptome sind eine zusätzliche Belastung für den Patienten.

## Hintergrund

---

Lungenkrebspatienten haben einen nachweisbar höheren oxidativen Stress, vor allem Raucher. Die messbaren antioxidativen Blutparameter, wie zum Beispiel Ascorbinsäure, Nitrate, Nitrite, Retinol und Betacaroten, sind aber häufig niedrig (Campos D, 2009).

Fortunatie et al. berichten über erhöhte Kachexieraten bei Lungenkrebspatienten und machen vor allem steigende proinflammatorische Cytokinespiegel und sinkende antioxidative Blutparameter verantwortlich.

Viele Lungenkrebspatienten sterben mit nutritiven Imbalancen, die durch bloße Nahrungsaufnahme nur schwer zu behandeln sind.

Supplementation mit energie- und nährstoffreichen Nahrungsmitteln hatten in vielen Studien einen positiven Outcome bezüglich Gewicht, Lebensqualität und Überlebensrate zur Folge.

### Kolorektalkarzinom

Patienten, die an Kolorektalkrebs (CRC) leiden, erleben häufig eine Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität und ihres Ernährungsstatus. Während bei früher Diagnose die Überlebensrate sehr gut ist, ist die 5-Jahres-Überlebensrate bei fortgeschrittenem Kolorektalkrebs schlecht (Gupta D, 2005 ).

Eine reduzierte Nahrungsaufnahme und ein daraus resultierender Gewichtsverlust treten sehr oft bei CRC-Patienten auf (Daudt HM, 2011 ) und sind mit einer geringeren Therapierbarkeit assoziiert.

Viele Patienten sind bereits bei Diagnosestellung mangelernährt oder tragen das Risiko, eine Mangelernährung zu entwickeln (Gupta D, 2005 ).

Von Patienten werden häufig Diarrhöen bis zu Grad III/ IV unter Chemotherapie angegeben, die die behandelnden Ärzte nicht zuletzt zu Therapiepausen zwingen (Daudt HM, 2011 ).

### Ösophagus- und Magenkarzinom

Malnutrition ist bei Patienten mit Speiseröhrentumor häufiger ausgeprägt als bei Patienten mit anderen Krebserkrankungen (Martin L, 2009 ). Häufig werden ungewollte Gewichtsverluste von 10-15 % innerhalb von 3-6 Monaten beobachtet. Mangelernährung bei dieser Patientengruppe ist sowohl vor als auch nach einer Operation ein ernstzunehmendes Problem (Martin L, 2009 ). Schmerzhaft dysphagische Beschwerden sind das vorherrschende Symptom bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen des Ösophagus (Eickhoff A, 2004), die auf einen raumfordernden Tumor zurückzuführen und vor allem

für die unzureichende Nahrungsaufnahme verantwortlich sind. Der Ernährungsstatus sollte bei allen Tumorpatienten, beginnend mit der Diagnosestellung und bei jedem weiteren Patientenkontakt beurteilt werden, um Interventionen frühzeitig einleiten zu können, bevor es zu schwer beeinflussbaren Einschränkungen des Allgemeinzustands kommt (Moehler M, 2011).

Eine schwere Mangelernährung besteht präoperativ bei vielen Patienten vor einer Ösophagusresektion oder einer Gastrektomie, darüber hinaus ist mit einer perioperativ erheblich reduzierten Nahrungsaufnahme bei den meisten Patienten zu rechnen (Moehler M, 2011).

Beide Faktoren, Mangelernährung und reduzierte Nahrungsaufnahme, sind mit einer erhöhten postoperativen Morbidität und Letalität assoziiert.

Bei Patienten mit inoperablen Karzinomen des Ösophagus ist bei deutlich geringer Überlebenszeit von 8-12 Monaten der Erhalt der Nahrungspassage am wichtigsten, um Beschwerden wie Dysphagie zu beseitigen (Eickhoff A, 2004).

In einer schwedischen Studie konnte gezeigt werden, dass der zu erwartende Gewichtsverlust nach einer Operation bei Ösophaguskarzinom für 3 Jahre anhält (Martin L, 2009 ).

### Hämatonkologische Erkrankung

Hämatonkologische Patienten erkranken oft an Anorexie, die begleitet wird von anderen Symptomen, die durch die Chemotherapie beziehungsweise die Radio-Chemotherapie hervorgerufen werden und den Ernährungsstatus der Patienten beeinträchtigen (Peñalva A, 2009).

Zwar konnte in der Studie von Sucak GT et. al., 2012 bewiesen werden, dass ein reduzierter Ernährungsstatus gerade vor einer Stammzelltransplantation keine Auswirkungen auf das Überleben hat, aber mit therapiebezogener Toxizität und einem schlechteren Outcome assoziiert ist. Außerdem ist bei Patienten mit schlechtem Ernährungszustand mit einer erhöhten Anzahl an frühzeitigen Post-Transplantationskomplikationen, wie Emesis, Hyperglykämie und Kardiotoxizität, zu rechnen als bei gut ernährten Patienten (Sucak GT, 2012 ).

### 2.1.4 SCREENING- UND ASSESSMENT METHODE

Ernährungs-Assessments sind wichtig, um Patienten zu identifizieren, die Hilfestellungen bei ihrer Ernährung benötigen, und helfen, eine entsprechende Intervention zu planen (Sarhill N, 2003 ). Ein erfolgreiches Assessment ist nur bei entsprechender Standardisierung von Definitionen, Kriterien, aber auch Anwendung von geeigneten Werkzeugen möglich. Sarhill N et al., 2003 formulierten Kriterien, die notwendig sind, um den Ernährungsstatus zu determinieren:

1. Ernährung: Appetit, Gewicht, Aktivitätslevel, Ernährungsgewohnheiten, Darmaktivität, Medikamente, Essensaversionen, Allergien und Intoleranzen
2. Körper: klinische Indikatoren, die Ernährungsmangel anzeigen
3. Biochemie: Schwellenwerte für viszerale Proteine und andere Komponenten im Blutserum und Urin.
4. Anthropometrie: Quantifizierung von Körperkompartimenten in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht.

(Sarhill N, 2003 )

Weiterhin wird auf eine einfache Anwendung und moderaten Kostenaufwand sowie auf Reproduzierbarkeit der Ergebnisse bei verschiedenen klinischen Umständen verwiesen.

In den vergangenen Jahren wurden Screening bzw. Assessment-Methoden entwickelt, die diese Kriterien berücksichtigen, und in verschiedenen klinischen Studien getestet.

Das **Nutritional Risk Screening (NRS 2002)**<sup>1</sup>, welches von Kondrup J et al., 2003 und einer Arbeitsgruppe der ESPEN entwickelt wurde sowie das **Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)**, das **Patient-Generated Subjective Global Assessment (pg-SGA)**, das **Subjective Global Assessment (SGA)** und der **Nutritional Risk Index (NRI)** sind Methoden, die für onkologische Patienten validiert wurden. Sie werden nur sehr unregelmäßig oder gar nicht angewendet (Bozzetti F, et al., 2012 ). In Studien aus dem „Vereinigten Königreich Großbritannien“ von 2006 und 2011 wurde deutlich, dass 80 % der Onkologen Unsicherheiten bei der Identifizierung von Mangelernährung bei Patienten haben. Eine Studie in den USA kam zu dem Ergebnis, dass nur 9 % der befragten Ärzte das Körpergewicht ihrer Patienten erfassen und Assessment-Methoden anwenden (Bozzetti F, et al., 2012 ).

---

<sup>1</sup> (Kondrup J, et al., 2003)

### 2.2 TUMORKACHEXIE

Das Bild des kachektischen Tumorpatienten ist eines der gefürchtetsten. Die Tumorkachexie ist eine anerkannte krebsassoziierte Form der Mangelernährung, welche oft bei fortgeschrittenen Erkrankungen auftritt. Das Syndrom ist durch einen anhaltenden, fortschreitenden Gewichtsverlust sowie einen Verlust an Mager- und Muskelmasse gekennzeichnet (Van Cutsem E, 2005), (Tisdale MJ, 2009).

Es liegt ein chronisch entzündlicher Zustand vor, der geprägt ist von einer Überproduktion pro-inflammatorischer Zytokine, Prostaglandine und vom Tumor selbst gebildeten Mediatoren (Meier R, 2007), (Van Cutsem E, 2005).

Dieses multifaktorielle Syndrom ist verbunden mit metabolischen Abnormalitäten, Anorexie, frühzeitiger Sättigung, geringer Nahrungsaufnahme, Ödemen, Fatigue und einem gestörten Immunsystem (Van Cutsem E, 2005).

#### 2.2.1 GRÜNDE FÜR DIE TUMORKACHEXIE

Die Gründe für die Kachexie sind im Wesentlichen identisch mit den Gründen für eine krebsbedingte Mangelernährung. Therapiebedingte Nebenwirkungen haben sowohl über physiologische als auch psychologische Wege Einfluss auf das Essverhalten der Patienten und führen zu einer reduzierten Nahrungsaufnahme.

Darüber hinaus treten manche Patientenorganismen in eine Art Wirt-Tumor-Konkurrenz mit ihrem Tumor, die wiederum negative Auswirkungen auf die Bilanz von Energieaufnahme zu Energieverbrauch sowie auf den Metabolismus von Tumorpatienten haben kann.

Störungen in der Nahrungsaufnahme und dem Metabolismus gleichermaßen sind verantwortlich für die Entstehung einer Kachexie (Abbildung 1).

Gerade bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen treten häufig Geschmacksveränderungen sowie Aversionen gegen bestimmte Lebensmittel wie Fleisch auf (Van Cutsem E, 2005). Diese Symptome sind ebenfalls mit der Kachexie assoziiert. Nicht zu unterschätzen sind psychische Einflussfaktoren, wie Depressionen, Ängste und Fatigue, die sich negativ auf die Nahrungsaufnahme auswirken (Daudt HM, 2011).

## Hintergrund

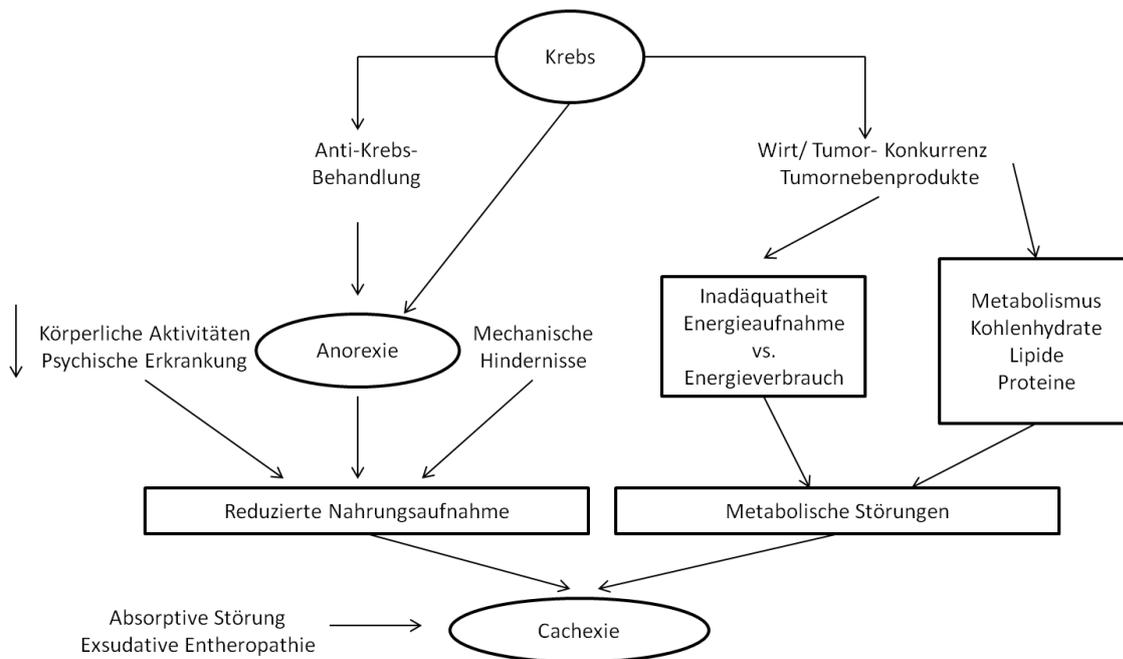


ABBILDUNG 1: MULTIFAKTORIELLE GRÜNDE DER KACHEXIE NACH NITTENBERG UND RAYNARD, 2000

### 2.2.2 BIOLOGISCHE UND INFLAMMATORISCHE MEDIATOREN DER KACHEXIE

Verschiedene Agentien, die entweder vom Tumor oder als Ganzkörperantwort auf das Vorhandensein des Tumors produziert werden, spielen in der Pathogenese der Kachexie eine Rolle (Argilés JM, 2005). So zum Beispiel proinflammatorische Zytokine, wie IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  und Interferon- $\gamma$ . Sie initiieren eine Effektkaskade, die direkt den Metabolismus und den Appetit betreffen und indirekt die Akute-Phase-Proteine beeinflussen (Van Cutsem E, 2005), die wiederum für die sinkende REE (Resting Energie Expenditure) und Magermasse verantwortlich sind.

Steigende IL-6-Gehalte sind vor allem bei mangelernährten Patienten mit Kolorektalkrebs zu finden. Bei Patienten mit Lungenkrebs waren zudem erhöhte Level an inflammatorischen Mediatoren sowie Hypermetabolismus und Gewichtsverlust feststellbar.

Der Proteolyse induzierender Faktor (PIF) ist ein tumorspezifisches Produkt, ein Glykoprotein, welches für einen Protein-Abbau verantwortlich ist. In Studien korrelierten die PIF-Gehalte in Urin mit dem Gewichtsverlust (Williams ML, 2004).

Der Lipid mobilisierende Faktor (LMF) konnte ebenfalls in Urinproben von Krebspatienten nachgewiesen werden. Er stimuliert die Lipolyse und damit die Mobilisierung von Fettreserven im Organismus (Barber MD, 2000).

## Hintergrund

Störungen von neuroendokrinen Faktoren, wie Melanocortin, Insulin, Cortisol und Glucagon, scheinen ebenfalls wichtig für die Entstehung einer Kachexie zu sein (Barber MD, 2000).

Cortison ist ein kataboles Hormon, während Insulin einen anabolen Effekt hat. Das Verhältnis zwischen Cortison und Insulin ist entscheidend und kann dazu beitragen, dass Fettmasse abnimmt und Magermasse zunimmt, obwohl sich Patienten adäquat ernähren. (Barber MD, 2000).

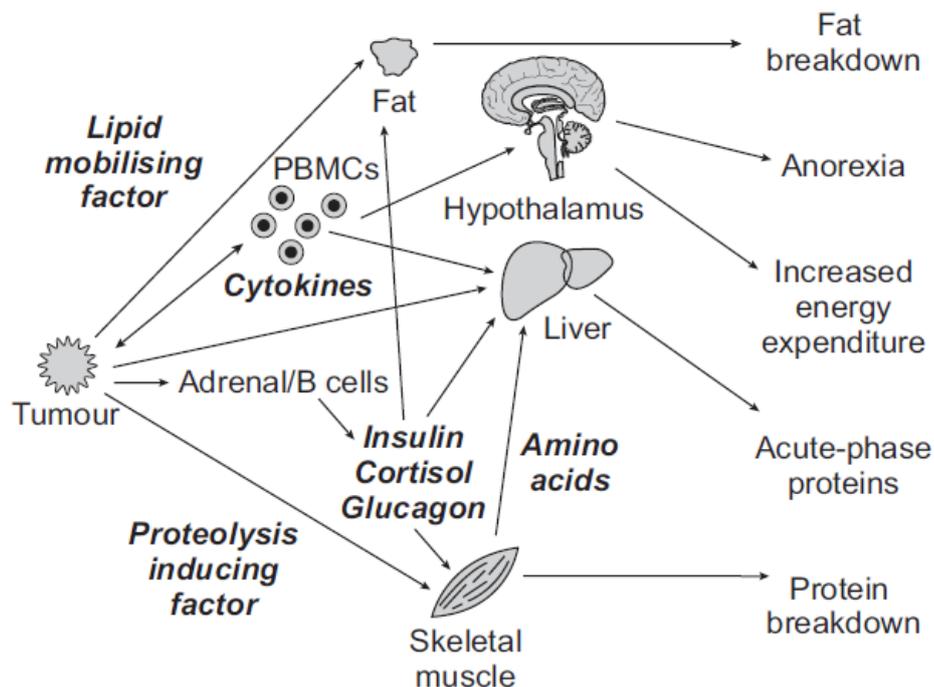


ABBILDUNG 2: INTERAKTIONEN ZWISCHEN TUMOR UND METABOLISCHEN ABNORMALITÄTEN, DIE ZUR KACHEXIE FÜHREN (BARBER MD, 2000)

In den letzten Jahren ist ein Fortschritt in der Aufklärung von physiologischen Veränderungen bei Krebs zu verzeichnen, die Hinweise auf die Entstehung von Kachexien geben können. Zeitgleich wurden vor allem medikamentöse Lösungen gesucht, gefunden und angewendet, bestimmte Mediatoren in ihrer Wirkung zu unterdrücken. Die Anwendung von Steroiden – Prednisolon, Methylprednisolon und Dexamethason- ist heute ubiquitär, gleichwohl sie keinen signifikanten Einfluss auf den Gewichtsverlust haben und der symptomatische Nutzen oft nur kurz ist (Barber MD, 2000).

Antiinflammatorische Medikamente, wie Ibuprofen in 400 mg Dosis reduzierten die Level der Akute-Phase-Proteine, IL-6 und Cortison (Preston T, 1995 ).

## Hintergrund

---

Ähnliche Ergebnisse bezogen auf proinflammatorische Zytokine und TNF konnte durch die Gabe von Pentoxifylline gezeigt werden.

Die erhöhte Aufnahme von Eicosapentaensäure, eine mehrfachungesättigte Fettsäure, hat eine Einschränkung von Entzündungen zur Folge sowie eine Reduzierung von Prostaglandinen, Leukotrienen und Thromboxanen (Barber MD, 2000).

Diese Erkenntnisse sind wichtig für die Behandlung von Krebspatienten, die ein erhöhtes Risiko haben, eine Kachexie zu entwickeln. Aber der beste Weg, um Tumorkachexie zu behandeln, so Barber MD et al., 2000, bleibt, den Krebs zu heilen. Unglücklicherweise ist dies aber in vielen Fällen nicht möglich, sodass die nächstmögliche Option eine regelmäßige, gesteigerte Supplementierung mit energiereicher Nahrung– sowohl enteral als auch parenteral - sein sollte (Barber MD, 2000).

### 3 MATERIAL UND METHODE

#### 3.1 PATIENTEN DER STUDIE

##### 3.1.1 TÜBINGEN

Die Patientendaten aus Tübingen wurden von April 2009 bis Oktober 2009 von Patienten der *Hämatologisch-Onkologischen Tagesklinik der Universitätsklinik Tübingen* erhoben.

Die Messungen und Befragungen fanden zu den neubeginnenden Chemotherapiezyklen am Tag 0 statt und wurden in regelmäßigen Abständen wiederholt.

Nach der Aufklärung der Patienten mit Hilfe eines Patienteninformationsblattes und deren schriftlicher Einwilligung wurden sie in die Studie aufgenommen. Ihre Namen wurden durch eine Patientenidentifikationsnummer verschlüsselt, die fortan bei der Dokumentation verwendet wurde. Die Notizen wurden in Ordnern abgeheftet, die wiederum in verschließbaren Schränken stehen. Auf die elektronischen Patientendaten, die für das oncoMAT-Programm entscheidend sind, hatte nur der Betreuer der Studie Zugriff. Die Daten wurden ebenfalls mit der Patientenidentifikationsnummer verschlüsselt.

Die Patienten konnten zu jedem Zeitpunkt die Studie verlassen.

##### 3.1.2 FREIBURG

Die Patientendaten aus Freiburg wurden von Paul Urbain nach gleichem Prinzip wie bei der Studie in Tübingen erfasst.

Sie wurden mithilfe von Identifikationsnummern verschlüsselten Arztbriefen von November 2011 bis Januar 2012 vervollständigt und zur Auswertung in oncoMAT eingegeben.

#### 3.2 SUBJECTIVE GLOBAL ASSESSMENT

Häufig werden die Begriffe Screening und Assessment synonym verwendet. Lacey und Pritchett beschreiben das Assessment als individuellen Status von Ernährung, Gesundheit, Funktionalität und Verhalten. Das Screening geht dem Assessment voraus und initiiert es (McCallum PD, 2006).

Beim Screening werden wichtige Daten des Patienten zu seinem Ernährungsstatus mittels valider Methoden gesammelt.

In der Onkologie werden Screenings angewendet, um Malnutrition bzw. Kachexie zu identifizieren. Es gibt eine Reihe von Methoden, die aber nicht alle spezifisch für die onkologische Klientel sind.

Das Subjective Global Assessment (SGA) wurde bereits in den 1980er Jahren von Jeejeebhoy KN entwickelt und von Detsky AS publiziert. In den vergangenen Jahren wurde es bei verschiedenen Patientenpopulationen angewendet, darunter auch Krebspatienten.

Das SGA umfasst 5 Angaben zur Krankengeschichte (Gewichtsverlust, Nahrungsaufnahme, gastrointestinale Symptome und Belastbarkeit des Patienten).

Der Gewichtsverlust in der Vergangenheit –explizit in 6 Monaten- ist der erste Punkt. Es muss der Verlust in Kilogramm und Prozent angegeben und beurteilt werden, ob er weniger als 5 %, zwischen 5 % und 10 %, mehr als 10 % beträgt oder ob eine Gewichtszunahme vorliegt. Darüber hinaus wird die Gewichtsveränderung in den vergangenen zwei Wochen erfragt (Detsky AS, 1987 ).

Der zweite Punkt befasst sich mit der Nahrungsaufnahme im Vergleich zur üblichen Zufuhr.

Die Patienten werden erst eingeteilt nach normaler oder abnormaler Zufuhr. Im Weiteren wird eine abnormale Zufuhr noch klassifiziert in suboptimale feste Kost, ausschließlich Flüssigkost, hypokalorische Flüssigkost und keine Nahrungsaufnahme.

Der dritte Aspekt beinhaltet gastrointestinale Symptome, die eine entscheidende Rolle spielen, gerade wenn sie mehr als zwei Wochen andauern.

Abgefragt werden Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Appetitlosigkeit. Kurzzeitiger Durchfall oder diskontinuierliches Erbrechen sind nicht signifikant (Detsky AS, 1987 ), während tägliches oder zweimal tägliches Erbrechen zusätzlich zu Verstopfungen als wesentlich betrachtet werden (Detsky AS, 1987 ).

Im vierten Punkt wird die Leistungsfähigkeit betrachtet. Es wird erfragt, ob sie in den vergangenen 6 Monaten eingeschränkt war und wenn ja, in welchem Ausmaß- ob mäßig oder stark. Auch nach einer möglichen Verbesserung oder Verschlechterung in den vergangenen zwei Wochen wird gefragt.

Der letzte Aspekt betrifft den metabolischen Bedarf und seine Änderung durch die Erkrankung. Der dadurch entstehende Stress wird in kein bzw. niedrig wie er bei beginnenden Erkrankungen oder Malignomen (Detsky AS, 1987 ), mäßig und hoch, wie bei einer Kolitis eingeteilt.

In einer körperlichen Untersuchung ist festzustellen, ob Gewebe normal verteilt sind, leicht, mäßig oder stark abgenommen haben. Es geht um Fettgewebe und Muskeln. Die gleichen Kriterien werden bei der Beurteilung von Wassereinlagerungen in Beinen, Armen und im Körperstamm herangezogen.

Auf Grundlage dieser Aspekte der Krankengeschichte und der körperlichen Untersuchung kann die Einschätzung des Ernährungszustands getroffen werden. Die Klassifizierungen sind:

- A- gut ernährt
- B- mäßig mangelernährt/ Verdacht auf Mangelernährung
- C- schwer mangelernährt.

Um diese Bewertung zu erreichen, werden keine Skalen verwendet, sondern sie wird subjektiv vom verantwortlichen Experten gewichtet.

In dieser Studie wurden vor allem auf Gewichtsverlust sowie auf Nahrungszufuhr und gastrointestinale Symptome geachtet.

### 3.3 BIOELEKTRISCHE IMPEDANZANALYSE

Sowohl der BMI als auch anthropometrische Messungen stellen brauchbare Instrumente zur Erfassung von Untergewicht und quantitativen Körpersubstanzverlusten dar, treffen aber keine qualitativen Aussagen über das Ausmaß einer Mangelernährung. Um objektive Daten zu erhalten, wurde eine Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) durchgeführt. Die BIA-Messmethode ist eine einfach anwendbare, nicht invasive Methode, um die Körperzusammensetzung eines Patienten zu ermitteln. Besonderer Vorteil ist, dass dieses Verfahren keine spezielle Compliance seitens des Probanden voraussetzt.

#### 3.3.1 *PHYSIKALISCHE GRUNDLAGEN*

Die BIA beruht auf der Messung des Körperwiderstandes gegen einen durch Anlage einer Spannungsquelle hervorgerufenen elektrischen Wechselstrom. Bei dem verwendeten BIA-Gerät handelte es sich um ein Multifrequenzgerät (*MF*: 5, 50, 100 kHz) mit einem Hand-/Fußwiderstand  $<300$  Ohm und einem Sandwich-Widerstand  $<30$ . Auf Grundlage der gemessenen Werte für Resistanz (*R*) und Reaktanz (*X<sub>c</sub>*) berechnet das Gerät die Körperfettmasse (*FM*), die Körperzellmasse (*BCM*) und die extrazelluläre Masse (*ECM*) einschließlich intrazellulären Wassers (*ICW*) und extrazellulären Wassers (*ECW*). Außerdem errechnet es den Phasenwinkel (*PA*).

### 3.3.2 DURCHFÜHRUNG DER MESSUNG

Um vertrauenswürdige Messergebnisse zu bekommen, müssen einige Maßnahmen vor und während der Messung berücksichtigt werden. Obwohl die Messung am besten im nüchternen Zustand durchgeführt wird, konnte dies bei den untersuchten Patienten nicht garantiert werden, da sie alle zu unterschiedlichen Zeitpunkten am Vormittag in die onkologische Tagesklinik kamen, um ihre Chemotherapie zu erhalten, die im nichtnüchternen Zustand besser vertragen wird. Es wurde aber darauf geachtet, dass die Probanden noch keine intravenöse Kochsalzlösung erhalten hatten, die das Messergebnis verfälscht hätte.

Zur Messung wurden benötigt:

- Liege
- Desinfektionsspray (Softasept®N von B.Braun, Melsungen) und Zellstofftupfer (Lohmann & Rausch, Rengsdorf)
- „BodyScout“-BIA Gerät (Fresenius Medical Care Deutschland GmbH, Bad Homburg) mit LC-Anzeige und Chipkarten
- Wechselstromadapter
- Spezialelektroden mit Geloberfläche größer  $4 \text{ cm}^2$  (Fresenius Medical Care, Deutschland GmbH, Bad Homburg)
- Nutrition Management Tool (NMT) Software und Chipkartenlesegerät (Fresenius Medical Care Deutschland GmbH, Bad Homburg).

Die Patienten wurden in leichter Bekleidung auf der jeweils dominanten Körperseite untersucht. Hierfür mussten diese ca. 3 Minuten auf dem Rücken auf einer Liege ruhen. Die Beine waren ca.  $45^\circ$ , die Arme ca.  $30^\circ$  vom Körper gespreizt und hatten keinen Kontakt zum Rumpf.

Die Hautstellen, an denen die Elektroden angebracht wurden, wurden vor der Messung desinfiziert.

Für die Platzierung der Handelektrode wurde eine Linie durch den höchsten Punkt des Ulnaköpfchens gedacht, an der der proximale Rand der Elektrode längs aufgeklebt wurde. Für das Aufkleben der Fingerelektrode wurde eine Linie durch die Mitte der Grundgelenke von Zeige- und Mittelfinger gedacht. Der distale Rand wurde parallel zu dieser Linie auf den Handrücken angebracht. Zehen- und Sprunggelenkelektrode klebte man nach ähnlichem Prinzip auf. Für die Zehenelektrode wurde eine Linie durch die Grundgelenke der zweiten und dritten Zehe gedacht und die Elektrode parallel zu dieser gedachten Linie

appliziert. Die Sprunggelenkselektrode brachte man parallel zur Zehenelektrode auf den Fußrücken an.

Wichtig war, dass der Abstand der Innenkanten zwischen beiden Fuß- bzw. Handelektroden mindestens 3 cm betrug.

Die angelegten Elektroden wurden über Doppelkabel und Krokodilklemmen (rot=distale Elektrode, schwarz=proximale Elektrode) mit dem BodyScout-Gerät verbunden:

Vor Messungsbeginn wurde eine abschließende Lagekontrolle der Patienten durchgeführt (kein Kontakt zu metallischem Material).

Die Datenerfassung erfolgte mittels Speicherung auf Messchipkarten, die Auswertung der Daten mit der NMT1-Software.

### 3.3.3 *BIA-MESSUNG UND MODIFIZIERUNG*

Der Phasenwinkel aus der BIA-Messung wurde in verschiedenen klinischen Studien überprüft und zeigte sich als hilfreicher prognostischer Marker für verschiedene Erkrankungen wie Leberzirrhose, HIV- Infektion und Krebs (Norman K, 2010 ).

Mit der Modifikation des Phasenwinkels zum standardisierten Phasenwinkel wird dessen Aussage spezifischer, weil er in Bezug zur Population (Alter, BMI, Nationalität) gesetzt wird (Bosy-Westphal A, 2006 ). Die prognostische Aussage des PA wird durch die Modifizierung genauer.

Er berechnet sich mit folgender Formel:

$$\text{Standard. Phasenwinkel} = \frac{(\text{Gemessener Phasenwinkel} - \text{Mittlerer Phasenwinkel})}{\text{Standardabweichung}}$$

### 3.4 ANTHROPOMETRISCHE MESSUNGEN

#### 3.4.1 TRIZEPSHAUTFALTENDICKE (THF)

Material:

Caliper-Zange (Lange Skinfold Caliper, beta technology; Santa Cruz, Californien)

Annähernd 50 % des gesamten Depotfettes liegen im subkutanen Fettgewebe, weshalb die Messung der Trizepshautfaltendicke mit Hilfe einer Caliper-Zange herangezogen werden kann.

Gemessen wurde die Hautfalte des Trizepses am Mittelpunkt zwischen Akromion und Olekranon im Stehen bei gebeugtem Ellenbogengelenk und entspannter Muskulatur.

Es wurde eine Hautfalte zwischen Daumen und Zeigefinger der linken Hand genommen und von der Muskelfaszie abgehoben. Es wurde darauf geachtet, dass nur Haut und Unterhautfettgewebe gefasst wurden. Die Hautfalte wurde mit der Caliper-Zange in der rechten Hand, circa 1 cm unterhalb des linken Daumens gemessen. Die Messungen wurden noch mindestens zweimal wiederholt und der Mittelwert aus den drei Messungen gebildet.

Die Normalwerte für anthropometrische Messgrößen orientieren sich an der 25. Perzentile als Untergrenze für Gesunde.

#### 3.4.2 OBERARMUMFANG (OAU)

- Maßband (hoechstmass® Balzer GmbH, Sulzbach, Deutschland)
- MyoTape (ACCUFitness, Measure UP™ Greenwood Village, Colorado, USA)

Der Oberarmumfang dient der Bestimmung des Ernährungszustands und der Berechnung der Muskulatur.

Gemessen wurde der OAU am dominanten Arm des Patienten- in der Mitte der Verbindungslinie zwischen Akromion scapulae und dem Gelenk des Ellenbogens auf 0,1 cm genau.

Die Messung des OAU wurde mithilfe eines nichtelastischen Maßbandes durchgeführt. Die Patienten standen und ließen den Arm entspannt herunterhängen, aber der Ellenbogen war um 90 ° gebeugt.

### 3.5 ONCOMAT

oncoMAT ist eine computergestützte Methode zur Erhebung des aktuellen Ernährungszustandes onkologischer Patienten und dessen Weiterentwicklung im Verlauf der Therapie mithilfe eines Scores.

Grundlage für die Bestimmung des Scores ist die Ermittlung des aktuellen Ernährungszustandes, der vom Programm ebenfalls in einem Score-Wert angegeben wird – dem sogenannten Basis-Score.

#### 3.5.1 BASIS-SCORE

Der Algorithmus zur Ermittlung des Basis-Scores wurde mit Daten von 527 onkologischen Patienten entwickelt und an 263 evaluiert.

Von verschiedenen Wissenschaftlern wurden Patientendaten zum Ernährungszustand aufgenommen und hinsichtlich der SGA-Beurteilung eingeteilt. Um den Basis-Score zu berechnen, wurden die Datensätze nach den folgenden Kriterien überprüft:

- Korrelation mit SGA
- in allen Datensätzen vorhanden.

Abschließend wurden die Werte THF, OAU, BMI, Phasenwinkel und Albumin ausgewählt.

Der Ernährungsstatus, der mit oncoMAT ermittelt wird, wird analog zu SGA in drei Klassifizierungen eingeteilt – 1,2,3. Die Klassifizierung erfolgt aber in 0,1er Schritten.

Bis zu einem Basis-Score-Wert von 1,6 liegt keine Mangelernährung vor. Score-Werte zwischen 1,7 und 2,5 weisen auf einen Verdacht auf Mangelernährung hin bzw. dass der Patient mäßig mangelernährt ist. Alle Werte über 2,5 bis einschließlich 3 bedeuten eine starke Mangelernährung.

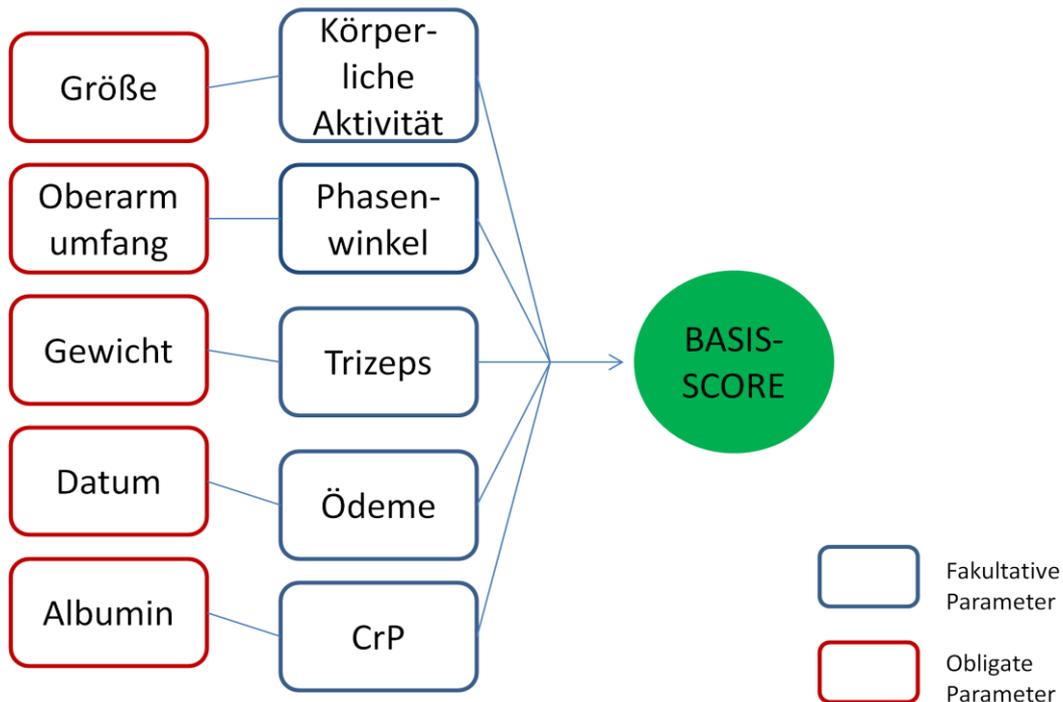


ABBILDUNG 3: BERECHNUNG DES BASIS-SCORES

### 3.5.2 *RISIKO-SCORE*

Der Risiko-Score berechnet sich aus Score-Werten, vor allem aus Angaben zur Diagnose und zur Therapie. Die Score-Werte liegen im Bereich von 0 bis maximal 0,4.

Je höher der Einfluss des Parameters oder sein Ausmaß ist, desto höher ist dessen Score-Wert.

## Material und Methode

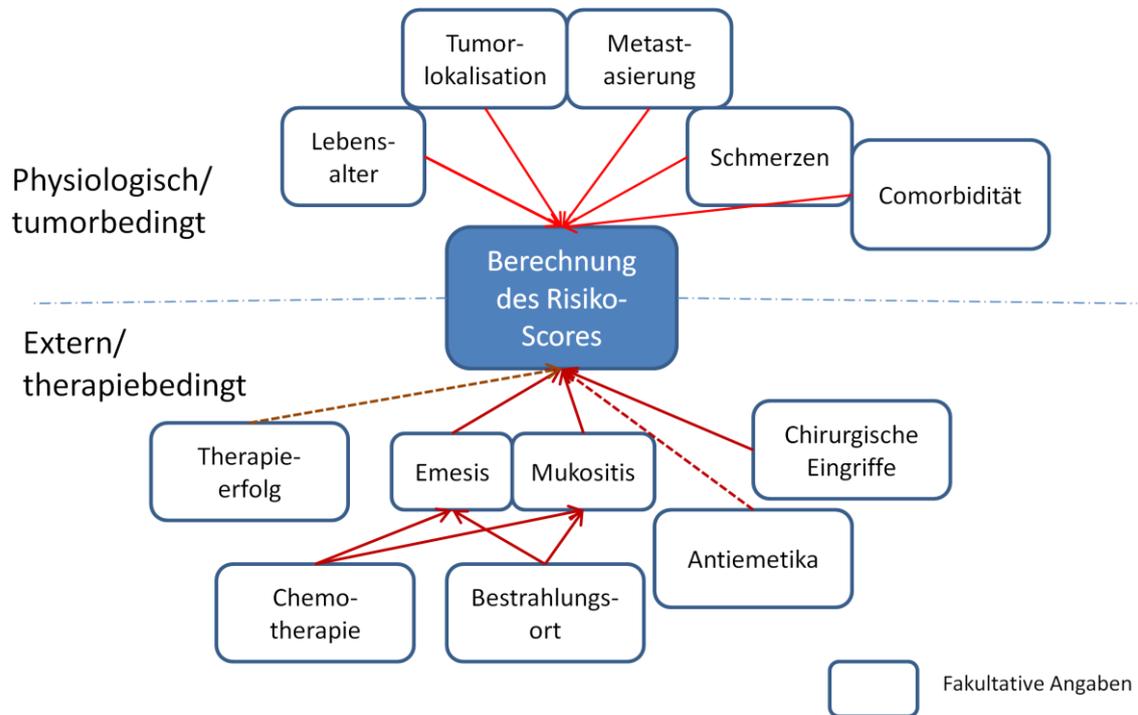


ABBILDUNG 4: BERECHNUNG DES RISIKO-SCORES

Dieser Diagnose-Therapie-Score wird zum Basis-Score dazu addiert. Je höher die Differenz von Risiko-Score zu Basis-Score ist, desto höher ist das Risiko, dass sich der Basis-Score des Patienten im Verlauf der Therapie verschlechtert, er eine Mangelernährung entwickelt oder sich eine bestehende Mangelernährung manifestiert. Zusätzlich zu den Score-Werten und der graphischen Darstellung wird eine Empfehlung zur Ernährungstherapie vom PC-Programm oncoMAT ausgegeben.

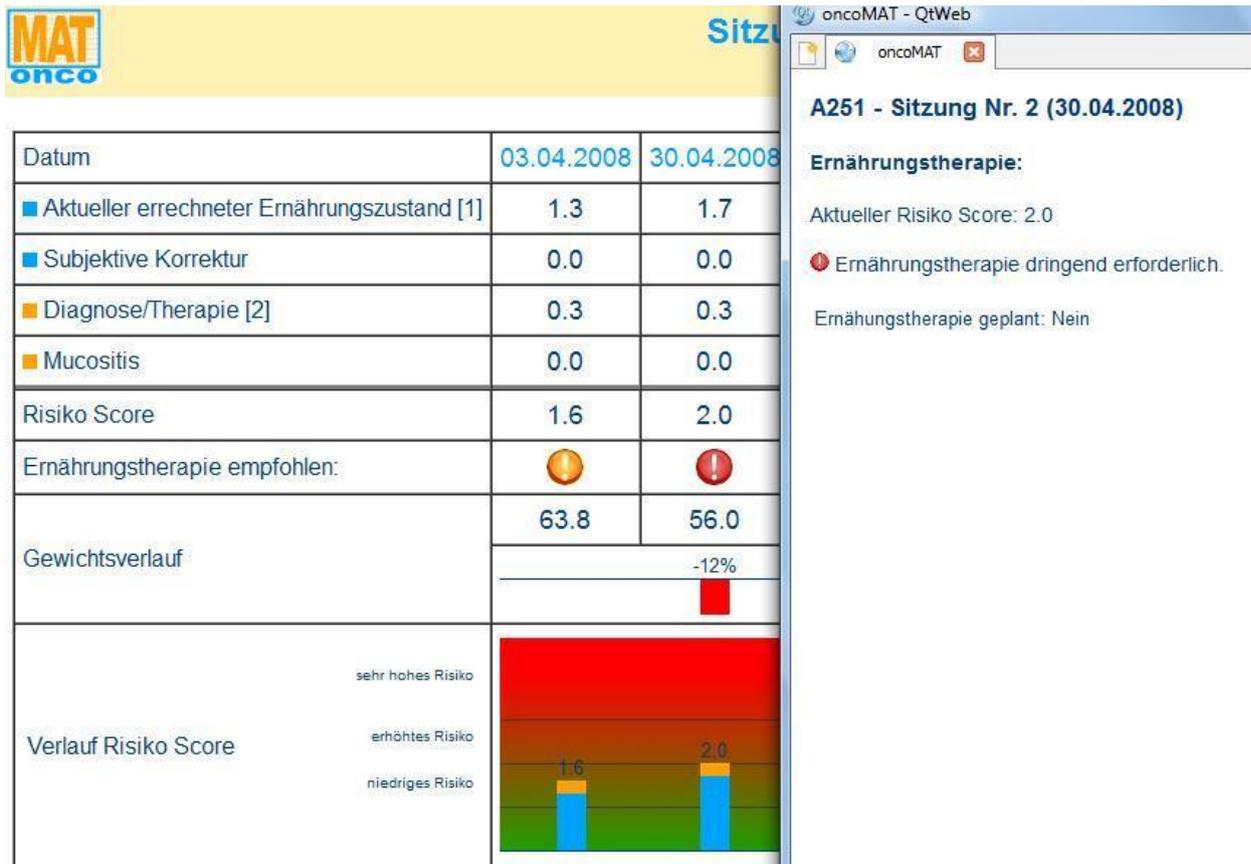


ABBILDUNG 5: SITZUNGSÜBERSICHT VON ONCOMAT MIT ERNÄHRUNGSEMPFEHLUNG

Ab einem Risiko-Score von 1,6 wird eine Ernährungstherapie empfohlen. Ab einem Risiko-Score von 2,0 wird die Empfehlung eingeblendet, dass eine Ernährungstherapie dringend erforderlich ist. Veranschaulicht werden diese Hinweise mit Hilfe von orangefarbenen und roten Ausrufezeichen (Abbildung 5).

Sobald eine Empfehlung zur Therapie gegeben wird, muss die Planung einer Ernährungstherapie mit Ja oder Nein beantwortet werden.

### 3.6 PATIENTENBEFRAGUNG – CRF

Jeder Studienteilnehmer wurde vorher über die Studie aufgeklärt und bekam eine Patienteninformation ausgehändigt.

Für den Ablauf der anschließenden Patientengespräche lag ein Formular (Case Report Form) zugrunde, in dem neben dem Datum des Befragungstages auch die Patienten-ID eingetragen wurde.

Die Patienten mussten Fragen zu BIA-Ausschlusskriterien, Vorhandensein von Herzschrittmachern und Defibrillatoren oder eine Dialysepflicht, beantworten. Studienteilnehmer, die eines der Ausschlusskriterien erfüllten, wurden trotzdem in die Studie aufgenommen. Eine BIA-Messung wurde nicht durchgeführt.

Bei Vorhandensein von metallischen Implantaten wurden das Körperteil und die Lage notiert.

Die Patienten machten Angaben zu ihrem Alter und ihrer Größe. Das Gewicht wurde am Untersuchungstag mit einer medizinischen Waage erfasst. Lediglich den Gewichtsverlauf mussten die Patienten wiedergeben. Des Weiteren wurden die Messergebnisse von OAU und THF in der CRF festgehalten.

Alle Patienten wurden, während sie zur gleichmäßigen Verteilung des Körperwassers mindestens 3 Minuten vor der BIA-Messung auf der Untersuchungsliege ruhten, über Beschwerden und Nebenwirkungen und deren Intensität befragt.

Die Patienten konnten die Intensität als leicht, mittel, stark oder als nicht vorhanden bewerten.

Abgefragt wurden Symptome, die mit einer Mangelernährung und einer fortschreitenden Erkrankung in Verbindung gebracht werden können (siehe Anhang; Tabelle 18).

Neben diesen Fragen, die sowohl für die Berechnung der oncoMAT-Scores wichtig sind als auch für die Bewertung des Ernährungsstatus nach SGA, wurden die Portionsgrößen ermittelt.

Die Patienten konnten Portionsgrößen von 100%, 75%, 50% oder 25% in Bezug zu ursprünglichen Portionsgrößen angeben.

Zusätzlich wurden die Blutwerte CrP, Albumin und Gesamt-Eiweiß im CRF-Bogen notiert sowie die BIA-Ergebnisse (BCM; FM; LTM; ECW/BCM, PA), sofern eine Messung durchgeführt wurde.

Die Erfassung des aktuellen Gewichts, der Symptome sowie der Messungen wurde zu jeder Konsultation (maximal 40 Tage Abstand) wiederholt.

Einmalig notiert wurden die Tumorlokalität, Metastasierung, Chemotherapieprotokoll und Antiemetikagabe.

### 3.7 BLUTWERTE

Die Blutabnahme für die Bestimmung der laborchemischen Parameter CrP, Albumin und Gesamteiweiß, die für das Programm benötigt werden, wurden routinemäßig von den

Ärzten der onkologischen Tagesklinik vorgenommen. Die Blutproben wurden vom klinikeigenen Zentrallabor untersucht und die Ergebnisse mittels SAP-Programm übermittelt.

### 3.8 WEIGHT-LOSS (GEWICHTSVERLUST)

Wie von Luigi Mariani et al. 2010 beschrieben, kann der Gewichtsverlust (WL = Weight-Loss) über die relative Gewichtsveränderung (RWC) berechnet werden.

$$RWC = \frac{(CW - UW)}{UW}$$

$$WL = RWC * 100$$

RWC - relative Weight-Change

WL - Weight-Loss

CW - current Weight

UW - usual Weight

Die Gewichtsveränderung ist eine entscheidende Information zur Beurteilung des Ernährungsstatus (Mariani L, et al., 2011 ).

### 3.9 STATISTISCHE AUSWERTUNG

#### 3.9.1 STATISTIK

Die in dieser Studie verwendeten statistischen Methoden für die Auswertung der Ergebnisse umfassen:

- deskriptive Statistik
- Studenten T-Test: Mit diesem Test wurde untersucht, ob die Mittelwerte zweier unabhängiger Gruppen (mit Normalverteilung) einen signifikanten Unterschied aufwiesen.
- Mann-Whitney U-Test/ Kruskal Wallis-Test: Mit diesen Tests wurden bei nicht normalverteilten Variablen die beiden Mittelwerte verglichen.
- Korrelation nach Spearman bei ordinalskalierten Variablen (z.B.SGA, Basis-Score)
- univariate Analyse: Zur Überprüfung von Variablen-Sets zur Berechnung des Prognostischen Score
- multiple lineare Regression nach der Methode: *schrittweise*: Zur Ermittlung der Regressionsgeraden und R.

Als Grenze für die Signifikanz wurde bei allen statistischen Tests bei  $p < 0,05$  festgelegt.

Die statistische Auswertung der Daten wurde mit Hilfe des Programms PASW20 für Windows (Fa. SPSS Inc., USA) durchgeführt.

### 3.9.2 *COMPUTERPROGRAMME ZUR ERSTELLUNG DIESER ARBEIT*

- oncoMAT, Version 0.6 beta 20 (entwickelt an der Universität Hohenheim unter der Leitung von Professor Biesalski)
- Microsoft Word 2007
- Microsoft Excel 2007
- SPSS 20 (Lizenz des Instituts Biologische Chemie und Ernährungswissenschaften der Universität Hohenheim)
- Nutrition Management Tool, Version 2.0.293; 2005 Fresenius Medical Care

## 4 RESULTATE

### 4.1 BESCHREIBUNG DER PATIENTENKOLLEKTIVE

TABELLE 3: ÜBERSICHT DES GESAMTKOLLEKTIVS (GESCHLECHT, ALTER, BMI, BASIS-SCORE, OAU UND THF)

	<b>Gesamtkollektiv (N=166)</b>	<b>Tübingen (N=68)</b>	<b>Freiburg (N=98)</b>
<b>Geschlecht</b>			
Männlich	95 (57,2 %)	43 (63,2 %)	52 (53,1 %)
Weiblich	71 (42,8 %)	25 (36,8 %)	46 (46,9 %)
<b>Alter in Jahren</b>			
Median	55,4	60,5	54
Mittelwert	57,5	58,7	53,1
Standardabweichung	13,8	13,29	13,75
Minimum	18	18	19
Maximum	81	81	77
<b>BMI in kg/m<sup>2</sup></b>			
Median	25,4	24,14	25,65
Mittelwert	25,1	24,8	25,83
Standardabweichung	4,4	4,36	4,44
Minimum	15,9	15,87	17,4
Maximum	37,8	35,41	37,8
<b>Basis-Score</b>			
Median	1,4	1,4	1,4
<b>OAU in cm</b>			
Mittelwert	29,2	28,6	29,6
Standardabweichung	4,2	3,7	4,4
<b>THF in mm</b>			
Mittelwert	20,8	14,71	25,7
Standardabweichung	9,6	7,1	8,5

## Resultate

Insgesamt konnten Patientendaten von 166 Patienten ausgewertet werden.

Die Patienten waren durchschnittlich 55,4 Jahre alt und der Basis-Score hatte einen Median von 1,4. Der BMI lag bei 25,1 kg/m<sup>2</sup>. Die jüngste Patientin war 18 und die älteste 81 Jahre. Die Patienten waren zu 57,2 % (N=95) männlich und zu 42,8 % (N=71) weiblich.

In Tübingen nahmen 68 Patienten an der Studie teil, die durchschnittlich 59 Jahre alt waren. 43 Patienten (63,2 %) waren männlichen und 25 (36,8 %) weiblichen Geschlechts. Die Patienten, die von April 2007 bis April 2009 in der Universitätsklinik Freiburg aufgenommen wurden, waren im Mittel 53 Jahre alt, ihr BMI betrug 25,83 ± 4,44 kg/m<sup>2</sup> und hatten einen Gewichtsverlust von -1,63 ± 8,52 %.

TABELLE 4: TUMORENTITÄTEN IM PATIENTENKOLLEKTIV

<b>Krebserkrankung</b>	<b>Gesamt- kollektiv (N=166)</b>	<b>Tübingen (N=68)</b>	<b>Freiburg (N=98)</b>
Lunge	30 (18,1 %)	22 (32,4 %)	8 (8,2 %)
Kolon/ Rektum	10 (6,0 %)	10 (14,7 %)	
Hämatologische Erkrankung	114 (68,7 %)	24 (35,3 %)	90 (91,8 %)
Magen/ Speiseröhre	12 (7,2 %)	12 (17,6 %)	

Die Patienten litten an verschiedenen onkologischen Erkrankungen. 68,7 % der Patienten hatten eine hämatologische Krebserkrankung, 18,2 % litten an einem Bronchialkarzinom, 7,2 % hatten einen Tumor im Magen oder der Speiseröhre und 6 % hatten ein Karzinom im Kolon bzw. Rektum. Die Patienten aus Freiburg hatten zwei verschiedene Tumorentitäten.

### 4.1.1 *GEWICHTSVERLUST IM PATIENTENKOLLEKTIV*

Von den 166 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, hatten 103 Patienten zu Beginn der Studie einen Gewichtsverlust von weniger als 5 %. Dieser spiegelte sich auch in deren BMI wider, der durchschnittlich bei 26,26 ± 4,5 kg/m<sup>2</sup> lag. Der Median der SGA-Einschätzung des aktuellen Ernährungszustands lag bei A und der Basis-Score, der

## Resultate

von oncoMAT berechnet wurde, war durchschnittlich 1,2 (Kein Verdacht auf eine Mangelernährung).

Die 39 Patienten, die zu Beginn der Studie einen Gewichtsverlust von mehr als 5 % hatten, aber weniger als 10 %, hatten einen durchschnittlichen BMI von  $24,4 \pm 4,0 \text{ kg/m}^2$ . Ihr Median-SGA war B und der Basis-Score hatte einen durchschnittlichen Wert von 1,7 (Verdacht auf Mangelernährung).

TABELLE 5: WEIGHT-LOSS IM PATIENTENKOLLEKTIV

Weight-Loss	Gesamt-kollektiv	Tübingen			Freiburg		
	SGA Ø	SGA Ø	SGA A	SGA BC	SGA Ø	SGA A	SGA C
< 5 %	103 (62,0%)	40 (58,8%)	39 (73,6%)	1 (6,7%)	63 (64,3%)	60 (84,5%)	3 (11,1%)
<10 %	39 (23,5%)	17 (25%)	11 (20,8%)	6 (40%)	22 (22,4%)	10 (14,1%)	12 (44,4%)
≥10 %	24 (14,5%)	11 (16,2%)	3 (5,7%)	8 (53,3%)	13 (13,3%)	1 (1,4%)	12 (44,4%)

TABELLE 6: BMI, BASIS-SCORES, SGA-BEWERTUNG IN ABHÄNGIGKEIT VOM WEIGHT-LOSS

Weight-Loss	N	BMI	SGA 1 (Median)	Basis-Score 1 <sup>2</sup>
≤ 5%	103	$26,26 \pm 4,5$	A	$1,2 \pm 0,2^*$
< 10%	39	$24,4 \pm 3,97$	B	$1,7 \pm 0,2^*$
≤ 10%	24	$23,34 \pm 3,87$	B	$2,0 \pm 0,3^*$

Bei 24 Patienten, die einen Gewichtsverlust von über 10 % im vergangenen halben Jahr vor Beginn der Studie hatten, lag der BMI durchschnittlich bei  $23,34 \pm 3,87 \text{ kg/m}^2$ . Ihr Median-SGA war durchschnittlich B und ihr Basis-Score 2,0.

Die Basis-Scores der einzelnen Weight-Loss-Gruppen unterschied sich signifikant.

Im Vergleich der Weight-Loss-Werte zwischen den einzelnen Erkrankungen konnten ebenfalls signifikante Unterschiede ( $p = 0,031$ ) zwischen den Gruppen festgestellt werden. So hatten Lungenkrebspatienten einen höheren Gewichtsverlust, im Mittel um 6,0 %, als Kolonkarzinompatienten, mit mittlerem Gewichtsverlust von 0,54%.

<sup>2</sup> Signifikanz-Niveau 0,05/ Kruskal-Wallis-Test

\*Signifikant verschieden  $p = 0,023$

## Resultate

Patienten mit einer hämatologischen Krebserkrankung verloren durchschnittlich 1,63 % ihres Gewichts und Patienten mit einem Magen-/Speiseröhre Karzinom 4,79 %.

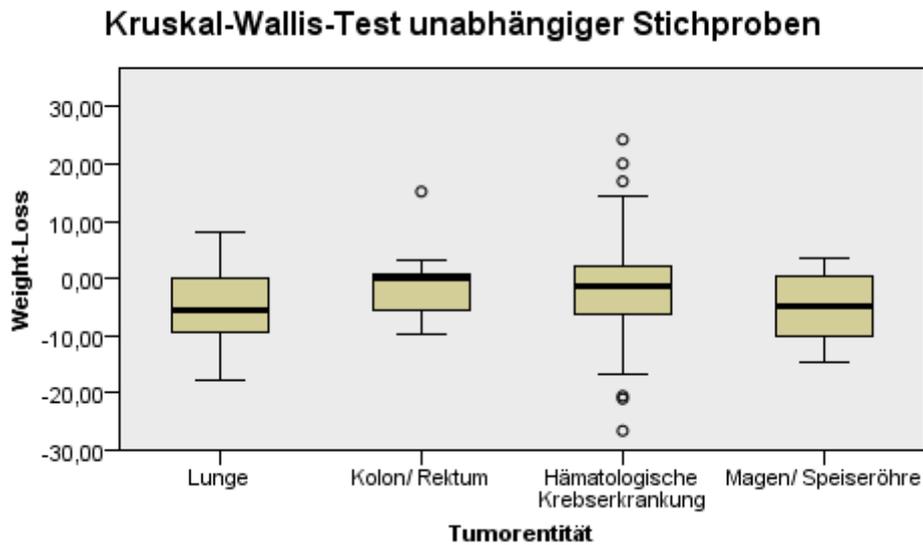


ABBILDUNG 6: WEIGHT-LOSS BEI VERSCHIEDENEN TUMORENTITÄTEN

### 4.1.2 ERNÄHRUNGSZUSTAND DER PATIENTEN - ERMITTELT MIT SGA

Der Ernährungszustand, der nach der SGA-Methode ermittelt worden war, zeigte folgende Ergebnisse: 73,5 % der Patienten (N=122) hatten kein Zeichen einer Mangelernährung (SGA A), während 21,1 % der Patienten (N=35) einen Verdacht auf eine Mangelernährung (SGA B) aufwiesen und bei 5,4 % der Patienten (N=9) eine starke Mangelernährung (SGA C) festgestellt wurde.

Die Ernährungszustände der Patienten waren in Tübingen und Freiburg ähnlich.

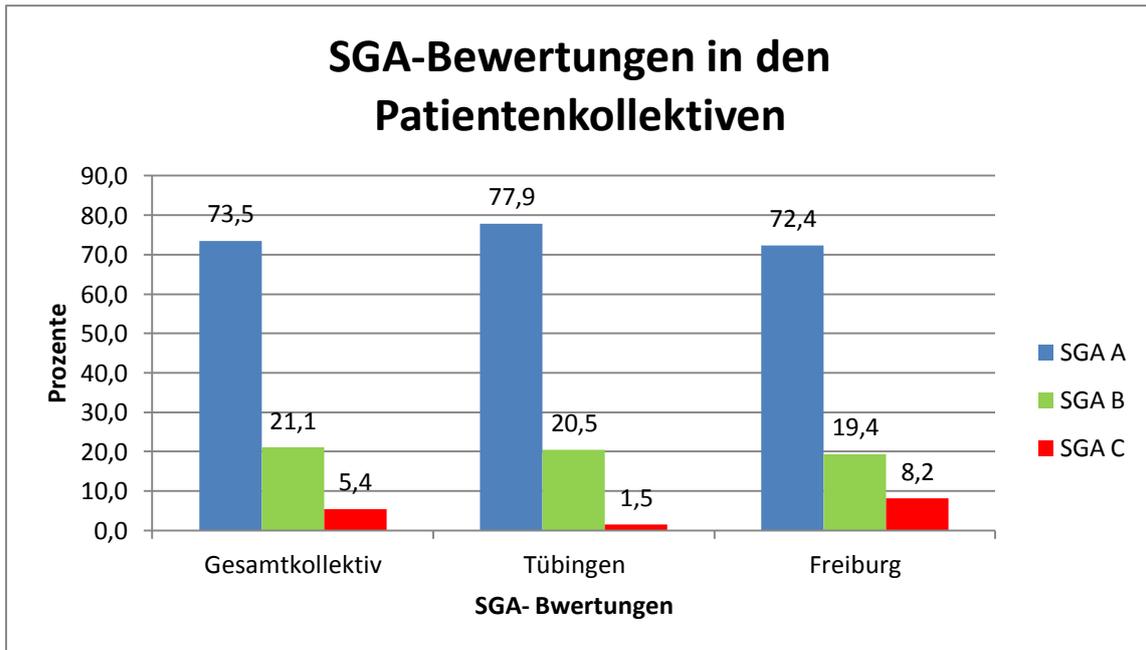


ABBILDUNG 7: SGA-BEWERTUNGEN IN PATIENTENKOLLEKTIVEN

### 4.1.3 ERNÄHRUNGSZUSTAND DER PATIENTEN - ERMITTELT MIT ONCOMAT

Der Basis-Score (Abbildung 8), der den aktuellen Ernährungszustand der Patienten widerspiegelt, war bei dem vorliegenden Patientenkollektiv wie folgt:

- 70,5 % der Patienten (N=117) hatten Basis-Scores im Bereich von 1,0 bis einschließlich 1,6 (kein Zeichen einer Mangelernährung).
- 28,9 % der Patienten (N=48) hatten einen Basis-Score im Bereich von 1,7 bis 2,5 (Verdacht auf Mangelernährung/ mäßig mangelernährt).
- 0,6% der Patienten (N=1) hatten einen Basis-Score von über 2,5 und waren damit von oncoMAT als stark mangelernährt eingestuft worden.

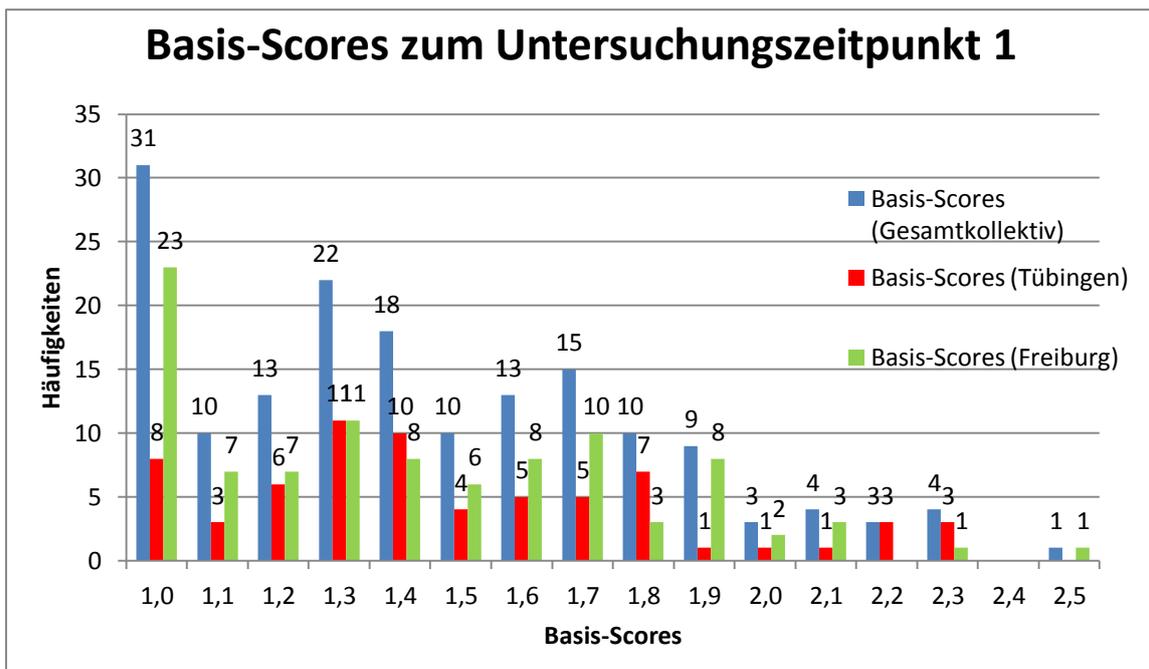


ABBILDUNG 8: BASIS-SCORES ZUM UNTERSUCHUNGSZEITPUNKT 1 IN PATIENTENKOLLEKTIVEN

Die Basis-Scores der Patienten in Tübingen verteilten sich wie folgt: 69,1 % der Patienten (N=47) zeigten keine Zeichen einer Mangelernährung (oncoMAT-Wert <1,6), bei 30,9 % der Patienten (N=21) gab es den Verdacht auf Mangelernährung oder sie waren mäßig mangelernährt (1,6 < oncoMAT-Wert < 2,5). Eine starke Mangelernährung eines Patienten (oncoMAT > 2,5) wurde durch das Computerprogramm nicht festgestellt. Im Detail gab es mehr als doppelt so viele Patienten (69,1 %), die einen guten Ernährungsstatus zu Beginn der Therapie hatten, als Patienten mit einem schlechten Ernährungsstatus (30,9 %).

In Freiburg waren die Ergebnisse ähnlich. Bei Einteilung in zwei Gruppen (Keine Mangelernährung/ Mangelernährung), waren 71,4% der Patienten nicht mangelernährt, während 28,6% eine Mangelernährung aufwiesen.

Die Basis-Scores korrelierten sowohl mit den anthropometrischen Parametern OAU und THF, aber auch mit den Blutparametern Albumin und CrP sowie den BIA-Parametern Phasenwinkel (PA) und Fettmasse (FM).

## Resultate

TABELLE 7: KORRELATIONEN ZWISCHEN BASIS-SCORES UND ERNÄHRUNGSBEZOGENEN PARAMETERN ZUM UNTERSUCHUNGSZEITPUNKT 1 IM GESAMTKOLLEKTIV

		<b>OAU in cm U1</b>	<b>THF in mm U1</b>	<b>FM in % U1</b>	<b>Albumin g/dl U1</b>	<b>CrP mg/dl U1</b>	<b>Phasenwi nkel in ° U1</b>
<b>Basis- Score U1</b>	r	0,523**	0,392**	-0,210*	-0,362** <sup>3</sup>	0,289**	-0,595**
	P	<0,001	0,001	0,008	<0,001	<0,001	<0,001
	N	150	152	158	163	160	152

### 4.1.4 ANTHROPOMETRISCHE WERTE

Der Gewichtsverlust war charakteristisch für die Ernährungszustände und signifikant verschieden.

Während die Patienten, deren Ernährungsstatus mit SGA B/C getestet wurde, in der Regel höhere Gewichtsverluste hatten, hatte der Großteil der SGA A getesteten Patienten einen Gewichtsverlust von unter 5 %.

Damit im direkten Zusammenhang steht der BMI der Patienten, der in den zwei Gruppen ebenfalls signifikant verschieden war.

Patienten mit gutem Ernährungsstatus hatten einen BMI von durchschnittlich 26,2 kg/m<sup>2</sup>, während der BMI der Patienten mit einem schlechteren SGA-Status durchschnittlich bei 23,2 kg/m<sup>2</sup> lag (Tabelle 8).

<sup>3</sup> Die Korrelation ist auf dem Niveau 0,001 signifikant.

## Resultate

TABELLE 8: ANTHROPOMETRISCHE WERTE IN ABHÄNGIGKEIT VOM ERNÄHRUNGSZUSTAND IM GESAMTKOLLEKTIV

	SGA (N=166)	SGA A (N=122)	SGA B/C (N=44)	Signifikanz
<b>Weight-Loss</b>	0,7 ± 8,1	1,2 ± 0,5	2,4 ± 0,7	< 0,001
< 5%		99	4	
< 10%		19	20	
≤ 10%		4	20	
<b>BMI in kg/m<sup>2</sup></b>	25,4 ± 4,4	26,2 ± 4,4	23,2 ± 3,7	< 0,001
<b>OAU in cm</b>	29,2 ± 4,2	30,1 ± 3,4	26,8 ± 5,1	< 0,001
<b>OAU % der 10. Perzentile</b>	110,9 ± 13,8	113,7 ± 12,6	103,4 ± 14,4	< 0,001
<b>THF in mm</b>	20,8 ± 9,6	21,7 ± 9,5	18,2 ± 9,4	n.s.
<b>THF % der 10. Perzentile</b>	241,7 ± 136,6	256, 5 ± 145,6	201,3 ± 98,9	n.s.

Die Oberarmumfänge waren ebenfalls signifikant verschieden zwischen den beiden Patientengruppen. Patienten mit schlechtem Ernährungsstatus hatten geringere OAU. Sie lagen aber in beiden Gruppen oberhalb der 10. Perzentile des OAU.

Die Trizepshautfalten unterschieden sich in den Patientengruppen nicht signifikant voneinander. Die Werte entsprachen durchschnittlich 241,7 % der 10. Perzentile für THF. Damit lagen sie deutlich über dem festgelegten Grenzwert für den anthropometrischen THF-Wert bei Mangelernährung.

### 4.1.5 BLUTWERTE

Die untersuchten Blutparameter der Patientengruppen mit unterschiedlichem Ernährungsstatus waren mit Ausnahme des Gesamteiweißes signifikant verschieden.

Während die gut ernährten Patienten einen Albuminwert von durchschnittlich 4,3 g/dl hatten, wiesen die Albuminwerte von mangelernährten Patienten durchschnittlich einen Wert von 4,0 g/dl auf.

Die CrP-Werte zeigten eine leichte Erhöhung gegenüber den Normalwerten. Das Gesamteiweiß lag bei allen Patienten unabhängig vom Ernährungsstatus im Referenzbereich von 6,4 – 8,3 g/dl<sup>4</sup>.

<sup>4</sup> (<http://www.endokrinologikum.com>)

## Resultate

TABELLE 9: LABORCHEMISCHE PARAMETER IN ABHÄNGIGKEIT VOM ERNÄHRUNGSZUSTAND DER PATIENTEN IM GESAMTKOLLEKTIV

	<b>SGA (N=166)</b>	<b>SGA A (N=122)</b>	<b>SGA B/C (N=44)</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>Albumin (g/dl)</b>	4,2 ± 0,4	4,3 ± 0,3	4,01 ± 0,5	0,001 <sup>5</sup>
<b>CRP (mg/dl)</b>	1,83 ± 0,5	1,4 ± 0,5	3,0 ± 1,2	0,001 <sup>5</sup>
<b>Gesamteiweiß (g/dl)</b>	7,2 ± 0,8	7,25 ± 0,9	7,0 ± 0,7	n.s.

### 4.1.6 BIA-ERGEBNISSE

Die BIA-Ergebnisse divergierten mit Ausnahme des Phasenwinkels alle nicht signifikant in den beiden Patientengruppen mangelernährt und nicht-mangelernährt.

Die Körperzellmassen sowie Mager- und Fettmasse wichen in den Patientengruppen nicht signifikant ab. Während anhand der 10. Perzentile der FM nicht auf eine Mangelernährung geschlossen werden konnte, weil die Werte diese durchschnittlich 79,7 % überschritten, wird die 5. Perzentile der Phasenwinkel unabhängig vom Ernährungsstatus unterschritten.

TABELLE 10: BIA-ERGEBNISSE IN ABHÄNGIGKEIT VOM ERNÄHRUNGSZUSTAND DER PATIENTEN IM GESAMTKOLLEKTIV

	<b>SGA (N=166)</b>	<b>SGA A (N=122)</b>	<b>SGA B/C (N=44)</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>BCM in %</b>	28,1 ± 9,3	29,1 ± 8,3	24,9 ± 11,2	0,046 <sup>5</sup>
<b>LTM in %</b>	51,6 ± 15,4	52,9 ± 13,5	47,6 ± 19,8	n.s.
<b>FM in %</b>	31,7 ± 11,2	32,6 ± 10,3	29,1 ± 13,5	n.s.
<b>FM % der 10. Perzentile</b>	179,7 ± 74,3	189,2 ± 72,0	153,5 ± 75,1	0,024 <sup>5</sup>
<b>PA in °</b>	5,0 ± 1,3	5,3 ± 1,0	4,0 ± 1,5	< 0,001 <sup>5</sup>
<b>PA % der 5. Perzentile</b>	83,7 ± 14,4	87,2 ± 13,4	73,6 ± 12,3	< 0,001 <sup>5</sup>

<sup>5</sup> Signifikanzniveau ist 0,5

## Resultate

Unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und BMI ergaben sich standardisierte Phasenwinkel von -0,84 bei U1 und -0,69 bei U2 (nur in Tübingen berechenbar). Die negativen Werte deuten daraufhin, dass sie unter den Normalwerten für Phasenwinkel von gesunden Altersgenossen lagen.

TABELLE 11: STANDARDISIERTE PHASENWINKEL (TÜBINGEN)

	St. PA (U1)	St. PA (U2)
<b>Mittelwert</b>	-0,84	-0,69
<b>Standardabweichung</b>	1,16	1,23
<b>Minimum</b>	-4,24	-3,27
<b>Maximum</b>	1,26	3,94

### 4.1.7 VERÄNDERUNG DES ERNÄHRUNGSZUSTANDS ANHAND DER BASIS-SCORES

Innerhalb von zwei Untersuchungen änderten sich die Basis-Scores wie folgt:

85,1 % der Patienten behielten ihren Ernährungszustand, das heißt, sie wurden über den Zeitraum von zwei Untersuchungen gleich klassifiziert. 6,8 % hatten eine Verbesserung und 8,1 % der Patienten eine Verschlechterung ihres Ernährungszustands.

Bei den meisten Patienten aus Tübingen blieb der Ernährungszustand gleich (85,2 %). Bei 11,1 % der Patienten (N=6) trat eine Verbesserung, bei 3,7 % (N=2) eine Verschlechterung auf. Bei 85,1 % der Patienten aus Freiburg ist er während der Therapie gleichgeblieben. Eine Verschlechterung des Ernährungszustands verzeichneten 10,6 %, während bei 4,3 % der Patienten eine Verbesserung eintrat.

TABELLE 12: VERÄNDERUNG DER ERNÄHRUNGSZUSTÄNDE IM GESAMTKOLLEKTIV

Veränderung der Basis-Scores	Gesamtkollektiv		Tübingen		Freiburg	
	Häufigkeit	Prozente	Häufigkeit	Prozente	Häufigkeit	Prozente
gleichbleibend	126	85,1	46	85,2	80	85,1
Verbesserung	10	6,8	6	11,1	4	4,3
Verschlechterung	12	8,1	2	3,7	10	10,6

### 4.1.8 RISIKO-SCORES DER PATIENTENKOLLEKTIVE

Die Risiko-Scores verteilten sich breit (Abbildung 9). 71,7 % der Patienten hatten einen Risiko-Score unter 2,0 und damit nur ein leichtes Risiko, eine Mangelernährung zu entwickeln. 28,3 % der Patienten hatten demnach ein erhöhtes Risiko für eine Mangelernährung, und von denen wiederum 7,8 % ein sehr hohes Risiko ( $\geq 2,5$ ).

Die Risiko-Scores zeigten, dass in Freiburg 14,3 % der Patienten ein erhöhtes Risiko hatten, eine Mangelernährung zu entwickeln und 3 %, bei denen ein sehr hohes Risiko ermittelt wurde. 81 Patienten (82,7 %) hatten ein niedriges Risiko, eine Mangelernährung zu bekommen. In Tübingen hatten 55,8 % der Patienten (N=38) ein niedriges Risiko, eine Mangelernährung unter der Tumorthherapie zu entwickeln, 29,4 % (N=20) ein erhöhtes und 14,7 % (N=10) ein sehr hohes.

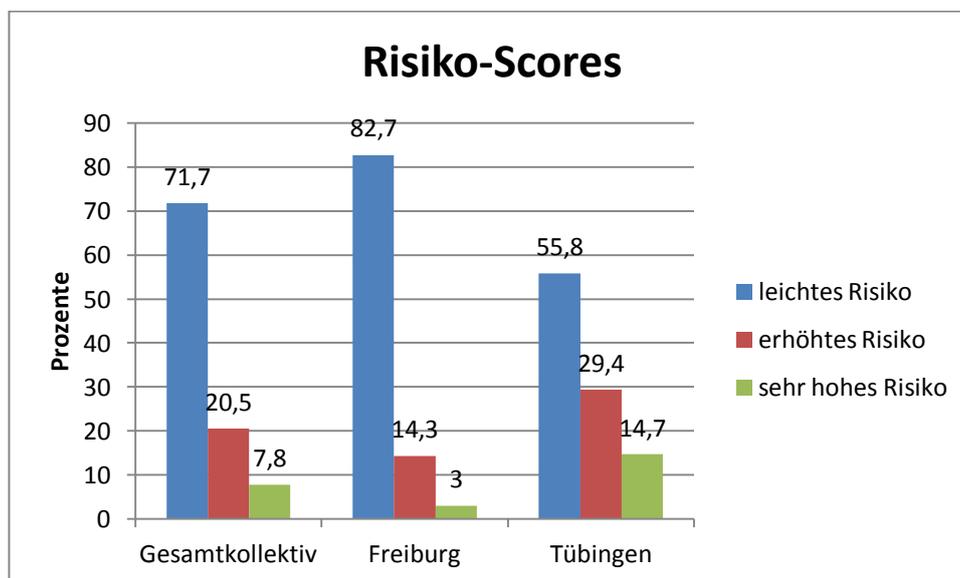


ABBILDUNG 9: RISIKO-SCORES DER PATIENTEN IN PATIENTENKOLLEKTIVEN

### 4.1.9 NEBENWIRKUNGEN WÄHREND DER THERAPIE

Die meisten Patienten (> 50 %) hatten unter der Therapie keine der nachgefragten Beschwerden.

Wurden Nebenwirkungen geschildert, war ihre Intensität leicht und von kurzer Dauer (1 bis 2 Tage nach der Therapieapplizierung).

Nebenwirkungen, die mehrere Patienten angaben, waren Übelkeit und Erbrechen sowie Durchfälle und Geschmacksveränderungen (nur in Tübingen erfragt).

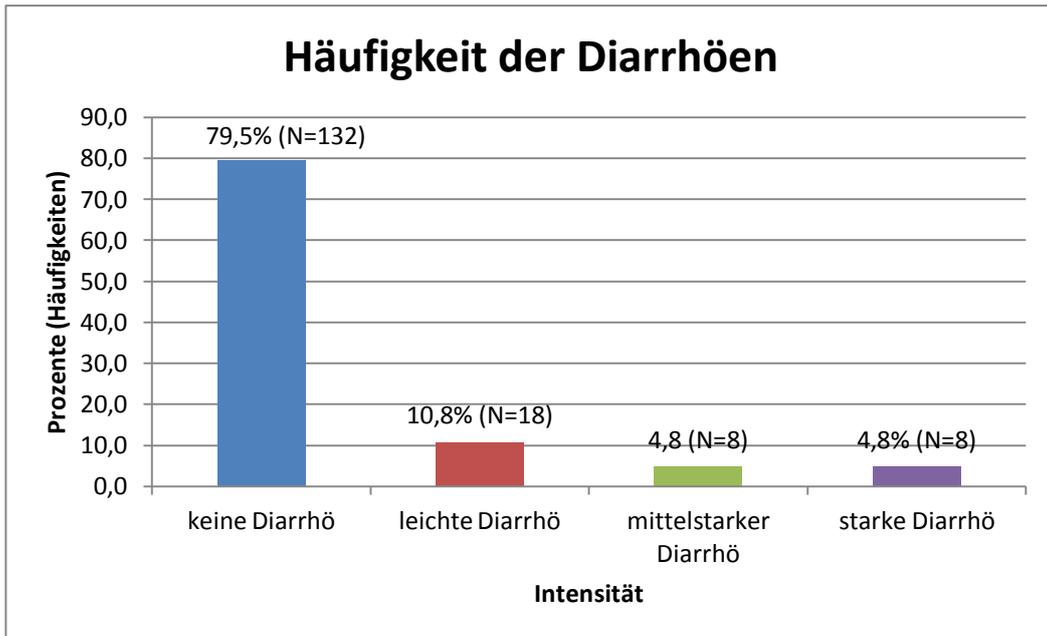


ABBILDUNG 10: HÄUFIGKEIT DER DIARRHÖEN IM GESAMTKOLLEKTIV

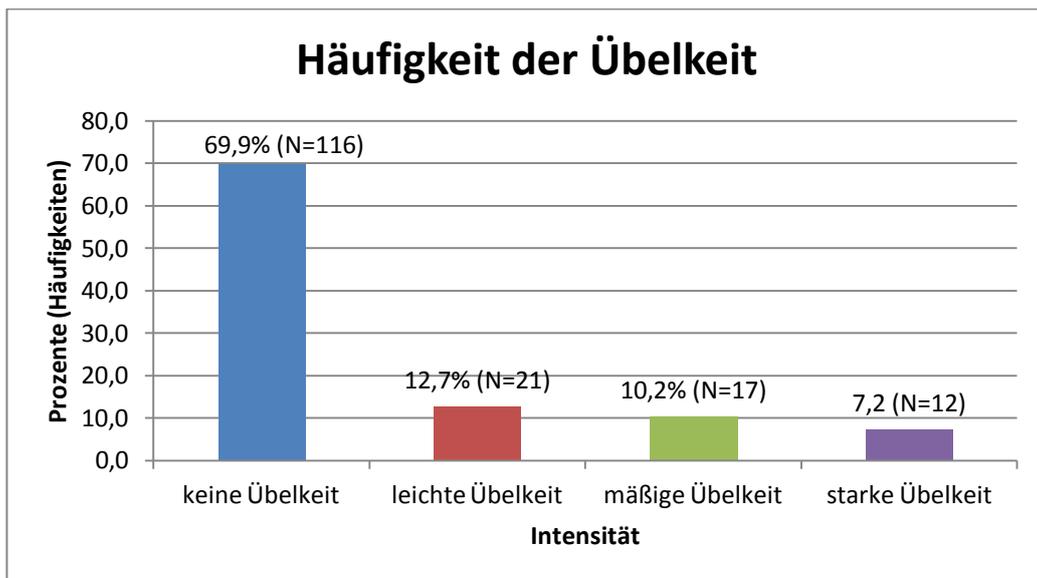


ABBILDUNG 11: HÄUFIGKEITEN DER ÜBELKEIT IM GESAMTKOLLEKTIV

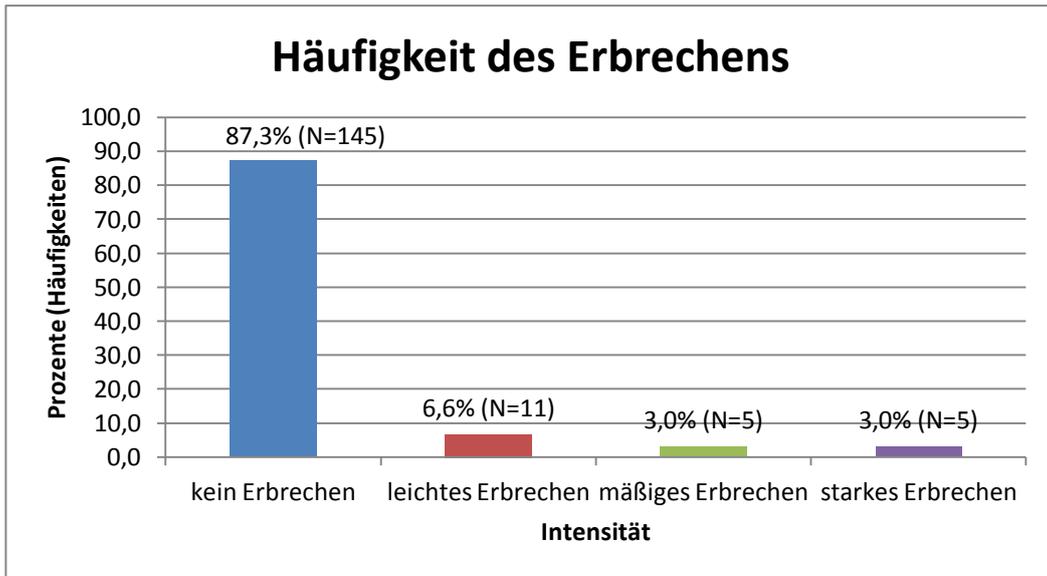


ABBILDUNG 12: HÄUFIGKEIT DES ERBRECHENS IM GESAMTKOLLEKTIV

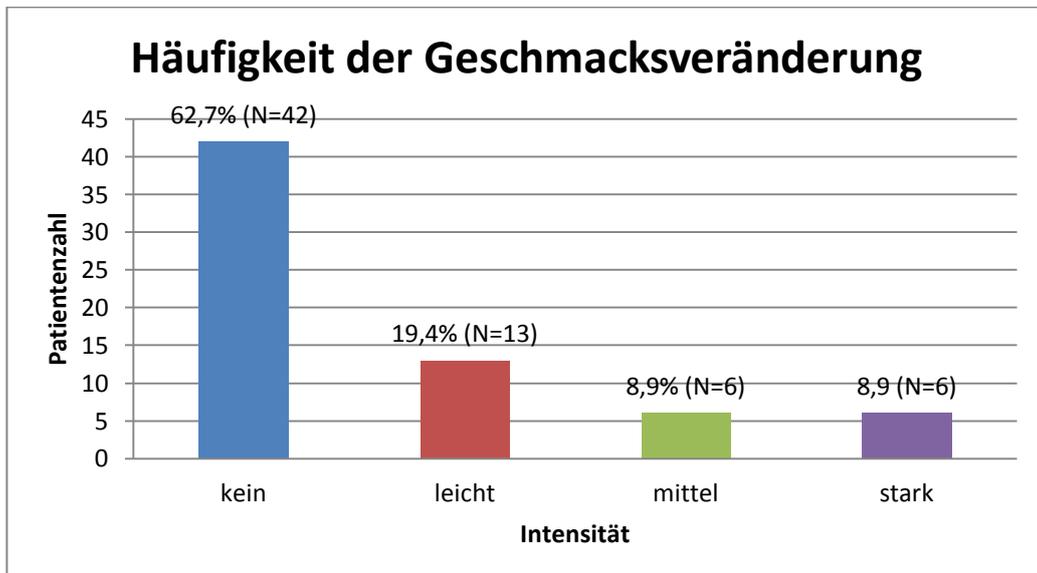


ABBILDUNG 13: HÄUFIGKEIT DER GESCHMACKSVERÄNDERUNG (TÜBINGEN)

#### 4.1.10 TEILZUSAMMENFASSUNG

Die Patientendaten zeigen, dass oncoMAT den aktuellen Ernährungszustand und das Risiko für eine Mangelernährung ermittelt. Zwar war bei 28,3 % das Risiko für eine Mangelernährung erhöht, der Ernährungszustand verschlechterte sich allerdings nur bei 8 % und verbesserte sich sogar bei 6 % der Patienten.

Die Daten, die für den Ernährungszustand in oncoMAT maßgeblich sind, korrelierten mit der Vergleichsmethode SGA und zeigten signifikante Unterschiede zwischen Patienten, die mangelernährt bzw. nicht mangelernährt waren.

## Resultate

TABELLE 13: KORRELATION ZWISCHEN SGA UND BASIS-SCORE VON ONCOMAT

		<b>Basis-Score U1</b>
<b>SGA U1</b>	Korrelations- koeffizient	0,652**
	Sig. (2-seitig)	<0,001
	N	166

### 4.2 BEURTEILUNG DES KLASSIFIKATORS ONCOMAT

Zur Bewertung des Klassifikators oncoMAT wurden als Vergleichswerte die Ergebnisse von SGA verwendet. Daraus konnten Sensitivität, Spezifität und Overall Predict Value berechnet werden.

#### 4.2.1 BEURTEILUNG DES BASIS-SCORES

In Abbildung 14 ist zu erkennen, dass oncoMAT eine hohe Sensitivität und darüber hinaus eine gute Spezifität besitzt.

Patienten werden sicher vom Programm als gut ernährt erkannt. Die Spezifität, die vor allem die wahrheitsgemäße Aussage von negativen Werten betrifft, ist dagegen mit 84 % moderat.

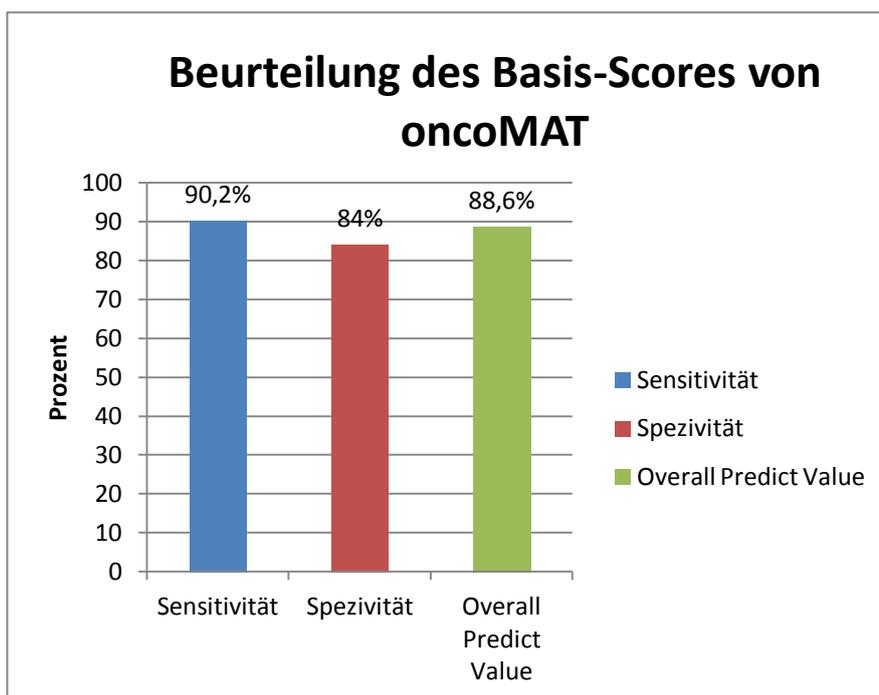


ABBILDUNG 14: BEURTEILUNG DER BASIS-SCORES

Die Gesamtanzahl an richtigen Aussagen im Verhältnis zu allen Aussagen widerspiegelt sich im OPV und betrug 88,6 %.

4.2.1.1 Nach Patientenkollektiv

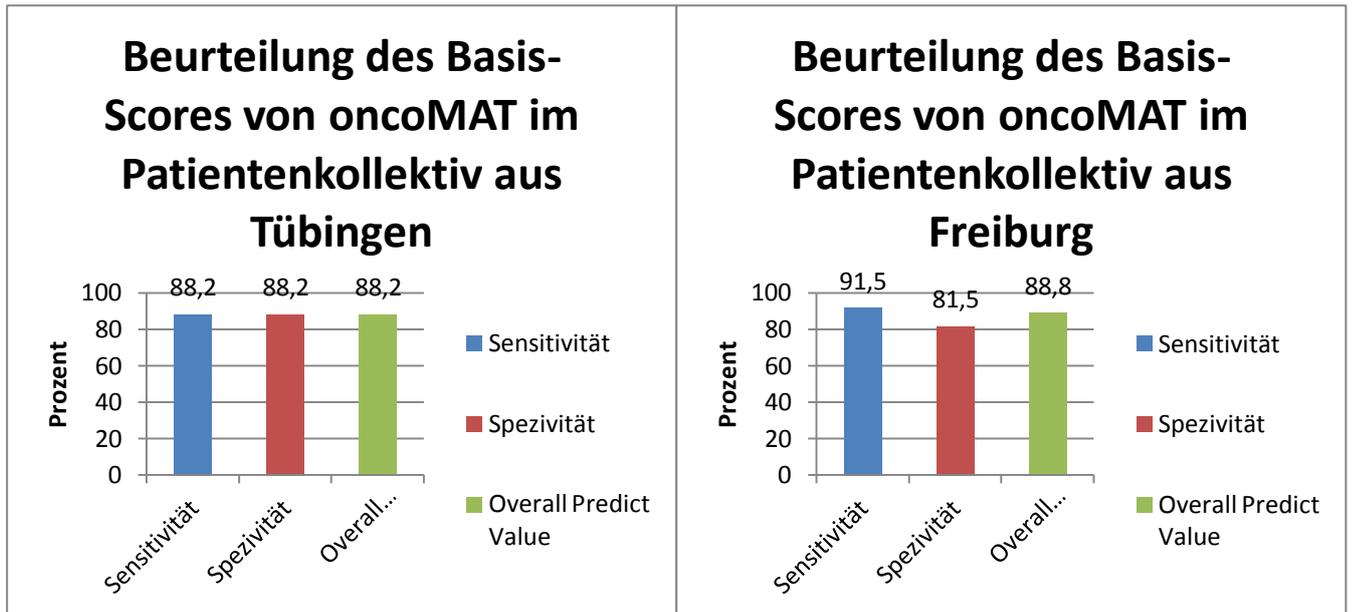


ABBILDUNG 15: BEURTEILUNG DER BASIS-SCORES (TÜBINGEN UND FREIBURG IM VERGLEICH)

Im direkten Vergleich zwischen den Patientenkollektiven Tübingen und Freiburg ist zu erkennen, dass das Programm den Ernährungszustand sowohl der Tübinger als auch der Freiburger Patienten sensitiv und spezifisch klassifiziert. Spezifität und Sensitivität liegen immer über 80 %.

4.2.1.2 Nach Tumorentität

TABELLE 14: BEURTEILUNG VON ONCOMAT NACH TUMORENTITÄTEN

Tumorentität (Summe an Aussagen)	Prozent (%)
<b>Bronchialkarzinom (N=30)</b>	
Sensitivität	88,2%
Spezifität	92,3%
Overall predict Value	90,0%
<b>Kolon/ Rektumkarzinom (N=10)</b>	
Sensitivität	90,0%
Spezifität	-
Overall predict Value	90,0%

## Resultate

<b>Hämatologische Krebserkrankung (N=114)</b>	
Sensitivität	92,0%
Spezifität	81,5%
Overall predict Value	89,5%
<b>Magen/ Speiseröhrenkarzinom (N=12)</b>	
Sensitivität	75,0%
Spezifität	75,0%
Overall predict Value	75,0%

Die Tabelle 14 zeigt deutlich, dass das Programm bei bestimmten Tumorentitäten sensitiver und spezifischer reagiert bzw. mehr richtige Zuordnungen trifft als bei anderen Tumorentitäten. Besonders schlecht schneiden die Ernährungseinschätzungen von Krebspatienten mit Ösophagus bzw. Magenkarzinom ab. Die

Ernährungszustände dieser Patienten konnten nur zu 75% spezifisch richtig berechnet werden. Ernährungszustände von Patienten mit Bronchialkarzinom bzw. Kolon/ Rektumkarzinom wurden sowohl sensitiv als auch spezifisch richtig von oncoMAT eingeordnet.

Die Anzahl an richtigen Aussagen bezüglich des Ernährungsstatus bei allen Tumorentitäten betrug über 80 %, bei Kolon/ Rektumkarzinomen sowie Bronchialkarzinomen sogar über 90 %, aber weniger als 80 % bei Magen-und Ösophaguskarzinome.

### 4.2.2 BEURTEILUNG DES RISIKO-SCORES

#### 4.2.2.1 Modell I

Zur Überprüfung und Beurteilung der Aussagen des Risiko-Scores wurden folgende Festlegungen getroffen:

- Patienten mit Risiko-Score  $\geq 2,0$  (erhöhtes Risiko für eine Mangelernährung)  $\rightarrow$  Basis-Score (aktueller Ernährungszustand) bei darauffolgender Untersuchung  $\geq 1,7$  (Verdacht auf Mangelernährung/ mäßig mangelernährt)
- Patienten mit Risiko-Score  $< 2,0$  (geringes Risiko für eine Mangelernährung)  $\rightarrow$  Basis-Score bei darauffolgender Untersuchung  $< 1,7$ .

Die Daten aus Freiburg und Tübingen wurden mit Hilfe dieser Festlegung ausgewertet. Von 148 Risiko-Aussagen, die überprüft werden konnten, traf bei 115

die Festlegung oder deren Umkehrung zu (siehe Abbildung 16).

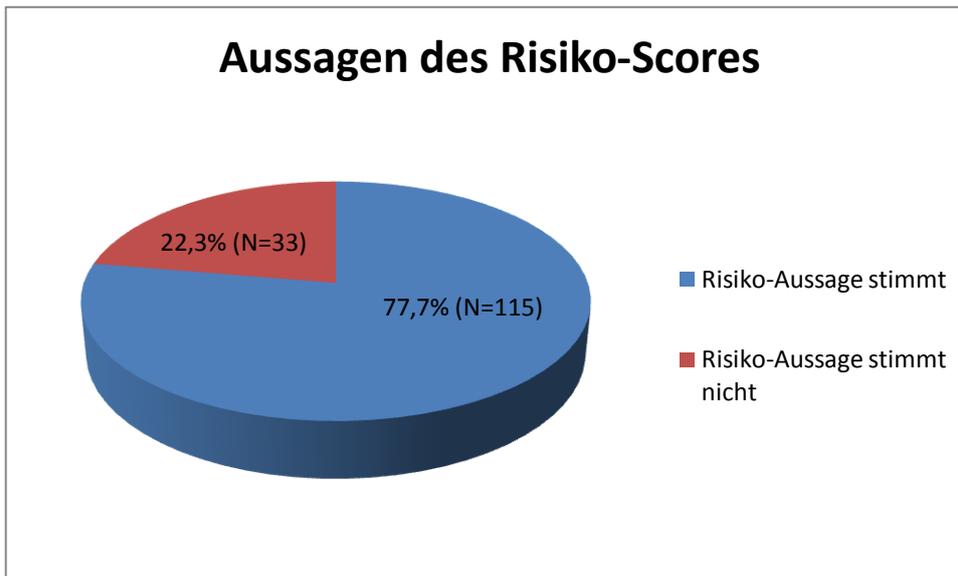


ABBILDUNG 16: AUSSAGEN DES RISIKO-SCORES

#### 4.2.2.2 Modell II

Um wahre Risiko-Aussagen zu bekommen, wurden im Modell II grundsätzlich 0,3 Score-Werte vom Risiko-Score zum U1 vor dem Vergleich mit dem Basis-Score bei U2 abgezogen. Unter der Annahme, dass der modifizierte Risiko-Score U1 mit dem Basis-Score U2 ( $\pm 0,3$  Score-Werte) übereinstimmt, waren 72,3 % der Risiko-Aussagen richtig.

#### 4.2.2.3 Abstufungen des Risiko-Scores

Unter der Annahme, dass der ursprüngliche Risiko-Score U1 und Basis-Score U2 mit einem Spielraum von  $\pm 0,3$  Score-Werten konvergieren, ergaben sich folgende Aussagen:

- Zu 66,9% wurde das Risiko für eine Mangelernährung richtig eingeschätzt.
- Zu 29,7% wurde das Risiko für eine Mangelernährung überschätzt.
- Zu 3,4% wurde das Risiko für eine Mangelernährung unterschätzt.

Um den Risiko-Score zu dämpfen, wurde eine Abstufung der Score-Werte vorgenommen.

## Resultate

TABELLE 15: ABSTUFUNGEN DER SCORE-WERTE VOM RISIKO-SCORE

Differenz zwischen Risiko-Score und Basis-Score	Abgezogene Score-Werte vom Risiko-Score
> 0,6	0,4
0,5	0,3
0,4	0,2
0,3	0,1
0,2	Kein Abzug

Mit dieser Abstufung der Score-Werte wurden bei erneuter Betrachtung des Wahrheitsgehalts des Risiko-Scores zu 79,1% richtige Risiko-Aussagen getroffen. Bei 18,2 % war das Risiko für Mangelernährung überschätzt und bei 2,7 % unterschätzt.

Bei Anwendung des Modells I mit den so modifizierten Risiko-Score-Werten wurden 81,8 % richtige Risiko-Aussagen getroffen.

Eine andere Art, eine Abstufung zu erreichen, war, die Differenzen von Risiko-Score und Basis-Score zum ersten Zeitpunkt durch 2 zu dividieren und die so entstandenen Score-Werte zum Basis-Score U1 zu addieren, um neue Risiko-Scores zu berechnen.

Bei Anwendung dieser Methode unter der Annahme, dass Risiko-Score U1 identisch mit Basis-Score U2 ist, waren die Risiko-Aussagen zu 79,1% richtig.

### 4.3 MODIFIZIERUNG DES RISIKO-SCORES

Im Verlauf der Studie wurde der Risiko-Score verändert. Die umfangreichen Angaben, die nötig sind, um das Risiko zu berechnen, wurden auf vier gekürzt.

#### 4.3.1 AUSGEWÄHLTE PARAMETER

Die neuen Parameter wurden nach ähnlichen Kriterien wie die für den Basis-Score ausgewählt. Diese sollten in beiden Datensätzen vorhanden sein und ohne bzw. mit geringem apparativem Aufwand bestimmt werden können.

Für die Risiko-Beurteilung werden verwendet:

- ECOG-PS
- Appetit
- Portionsgröße
- emetisches Risiko

Der ECOG-PS gibt symptombezogene Einschränkungen der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung von Patienten mit bösartigen Tumoren an. Er kann Zahlenwerte von 0 bis 5 annehmen, wobei 0 keine Krankheitszeichen und 5 Tod bedeuten (siehe Anhang: Tabelle 19).

Die ordinal skalierten Werte zur Beurteilung des Appetits können Beträge von 0 bis 3 annehmen. 0 bedeutet unveränderten Appetit, während bei 3 der Appetit stark vermindert ist. Diese ordinal skalierten Werte gelten auch für die Portionsgröße (0 = 100 %; 3 = 25 %) und emetische Risiko(siehe Anhang: Tabelle 20)

### 4.3.2 VERWENDETE PARAMETER

Um herauszufinden, welche Parameter zielführend sind, wurde zuerst eine Varianzanalyse durchgeführt. Beim Modell *Portionsgröße und ECOG-PS* wurden signifikante Werte für die Gewichtsveränderung vom ursprünglichen Gewicht zum aktuellen Gewicht gemessen. Für die Parameter emetisches Risiko und Appetit wurden keine signifikanten Werte gefunden.

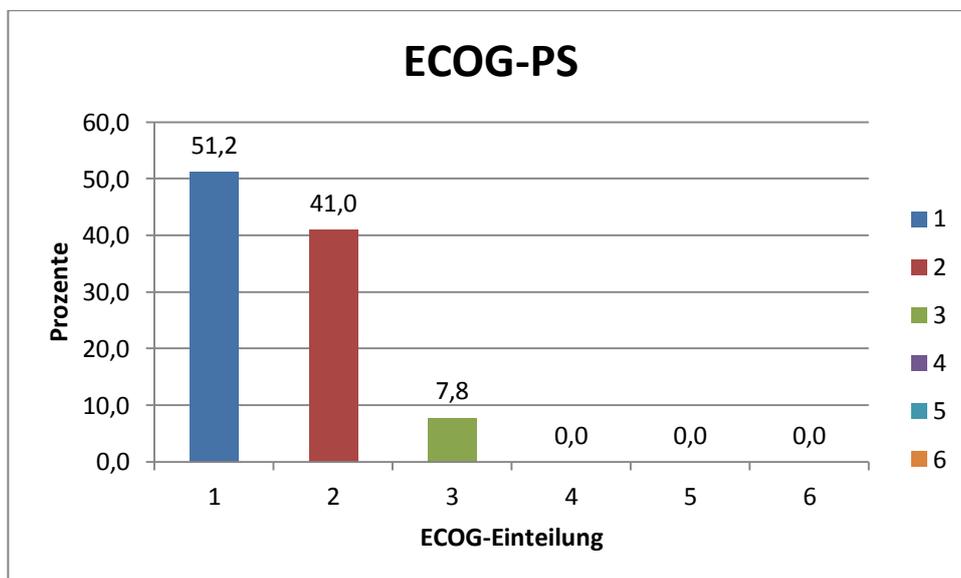


ABBILDUNG 17: ECOG-PS IM GESAMTKOLLEKTIV

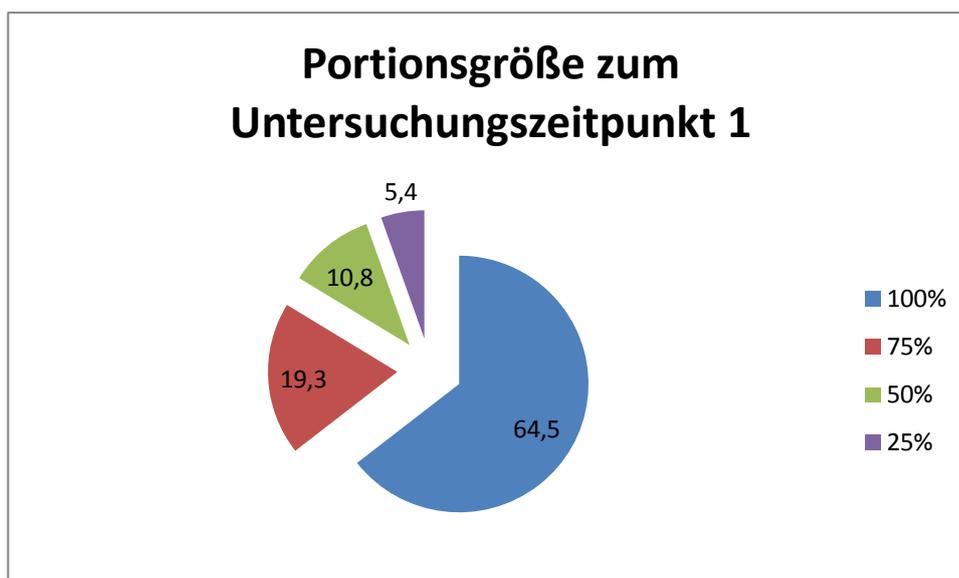


ABBILDUNG 18: ANGABEHÄUFIGKEIT IN PROZENT ZUR PORTIONSGRÖSSE IM GESAMTKOLLEKTIV

In einer durchgeführten multiplen linearen Regressionsanalyse konnte die Signifikanz für das Modell *Portionsgröße und ECOG-PS* bestätigt werden. Der Korrelationskoeffizient R beträgt 0,5. Das Bestimmtheitsmaß für das Modell ist 0,2.

TABELLE 16: KOEFFIZIENTEN DER MULTIPLLEN LINEAREN REGRESSION

Koeffizienten <sup>a</sup>						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
	(Konstante)	,894	,768		1,163	,246
	Portionsgröße 1	-3,289	,605	-,379	-5,432	,000
	ECOG	-2,814	,847	-,232	-3,323	,001

a. Abhängige Variable: WC (Weight-Change)

**Regressionsgleichung:**

$$WC = 0,894 - 3,289 * \text{Portionsgröße} - 2,814 * \text{ECOG}$$

## Resultate

Mit Hilfe dieser Gleichung lässt sich die Gewichtsveränderung (Weight-Change) beschreiben, wenn man voraussetzt, dass sich das Gewicht der Patienten wie bisher entwickelt.

Ein Vorschlag für die Zuordnung der additiven Score-Beträge zu den berechneten Gewichtsveränderungen ist in Tabelle 17 dargestellt.

TABELLE 17: VERTEILUNG DER SCORE-WERTE BEI MODIFIZIERTER RISIKO-SCORE-BERECHNUNG

Weight-Change berechnet mit der Regressionsgleichung	Häufig- keit	Prozent	Mittelwert Basis-Score U1	Mittelwerte Basis-Score U2	Additive Score- Beträge	
Gültig	-14,60	1	0,6	2,2	2,3	0,2
	-11,79	4	2,4	1,73	1,85	
	-11,31	1	0,6	1,7	1,8	
	-8,97	4	2,4	1,85	1,8	
	-8,50	9	5,4	1,9	2,0	0,1
	-8,02	4	2,4	1,8	1,5	
	-5,68	8	4,8	1,67	1,7	
	-5,21	18	10,8	1,45	1,47	
	-4,73	7	4,2	1,73	1,83	0,0
	-2,40	10	6,0	1,43	1,43	
	-1,92	37	22,3	1,42	1,46	
	0,89	63	38,0	1,26	1,29	-0,1
	Gesamt	166	100,0			

Aus der Summe von Risiko-Score-Beträgen und Basis-Score-Werten berechnet sich der prognostische Score. Unter dem Ansatz, dass der prognostische Score  $U1 = \text{Basis-Score } U2 (\pm 0,2)$  ist, wurden 79,1 % richtige Risiko-Aussagen getroffen.

Unter dem Ansatz, dass der prognostische Score  $U1 = \text{Basis-Score } 2 (\pm 0,3)$  ist, waren 87,8 % der Risiko-Aussagen richtig.

Zur Berechnung der Spezifität und Sensitivität des prognostischen Scores wird dieser Score wie ein Basis-Score behandelt und das SGA zum Untersuchungszeitpunkt 2 als Vergleichsmethode herangezogen.

Die Sensitivität hat zwar einen Wert von 86,9 %, aber die Spezifität beträgt nur 61,2%.

# 5 DISKUSSION

Ziel der Studie war es, herauszufinden, ob Mangelernährung bei verschiedenen Tumorentitäten unter Chemotherapie auftritt und ob oncoMAT zur Beurteilung des Ernährungsstatus und zur Vorhersage des Risikos einer Mangelernährung herangezogen werden kann. Der Risiko-Score sollte vereinfacht werden und einen prognostischen Charakter bekommen.

## 5.1 PATIENTENKOLLEKTIVE TÜBINGEN UND FREIBURG

Um das Ziel der Studie zu erreichen, sind Daten von zwei Patientenkollektiven (Tübingen und Freiburg) unter Berücksichtigung des Studiendesigns ausgewertet worden. Die Patienten wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten ihrer Therapie rekrutiert. Diese Flexibilität der Studie sorgte für Heterogenität, erschwerte aber die Auswertung der Ergebnisse. Jedoch wurde dadurch das Programm oncoMAT unter praxisähnlichen Umständen getestet und Schwachstellen eher festgestellt als mit einem strengeren Design. Die eingeschlossenen Patienten waren durchschnittlich 55 Jahre alt. Sie gehörten beiden Geschlechtern an und ihre Tumorlokalitäten waren vielfältig, konnten aber in 4 Kategorien eingeteilt werden: hämatologische Krebserkrankung, Lungenkrebs, Ösophagus- bzw. Magenkrebs und Kolonkrebs.

Die Patienten waren zu 73,5 % gut ernährt (SGA A), 26,5 % hatten einen Verdacht auf Mangelernährung oder waren mäßig mangelernährt. Die Ernährungszustände der Patienten in Freiburg und Tübingen waren gleich.

Diese Beobachtung deckt sich mit anderen Studien, die den Ernährungszustand von Krebspatienten unter Chemotherapie untersuchten. So hatten in der Studie von Bozzetti F et al., 2012, 68 % von 1453 ambulanten Krebspatienten kein bzw. ein niedriges Risiko, mangelernährt zu sein. Bei dieser Studie wurde allerdings zur Überprüfung des E-Status der NRS 2002 angewendet, der eine etwas andere Aussage hat, als der SGA. Setzt man aber die Aussagen von SGA und NRS 2002 gleich, haben gerade ambulante Patienten gute Ernährungszustände.

In der Studie von Daudt HM et al., 2011 wurden von 252 ambulanten Patienten nur knapp 30 % als mangelernährt erkannt, also ähnlich wie bei der vorliegenden Studie. In der

Daudt-Studie nahmen nur Patienten mit Kolorektalkarzinom teil. Es wurde das *patient-generated SGA* zur Identifizierung von Mangelernährung verwendet.

In einer Studie von Gupta D et al., 2005 waren dagegen nur 44,4 % von 133 Patienten gut ernährt, 48,2 % mangelernährt, bei 7,2 % der Patienten war der Ernährungsstatus unbekannt. Zu bemerken ist, dass diese Patienten fortgeschrittene Krebserkrankungen des Kolons hatten und bei fortgeschrittenen Karzinomen das Risiko für eine Mangelernährung größer ist (Gupta D, 2005).

Norman et al., 2010 hatten bei ihrer Arbeit die Ernährungszustände der Patienten mit SGA getestet. Demzufolge hatten 57,7 % kein Zeichen einer Mangelernährung und 42,3 % hatten einen Verdacht auf Mangelernährung und waren bereits mangelernährt. Der Großteil der Patienten hatte Kolorektalkrebs im fortgeschrittenen Stadium (Stadium IV).

Entscheidend ist neben dem Stadium, in dem sich die Patienten befinden, die Tumorlokalität. So sind vor allem Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren bzw. Patienten mit Magenkarzinom häufiger mangelernährt (Stratton RJ, 2003).

In der vorliegenden Studie wurden jedoch die Tumorstadien aufgrund verschiedener, nicht einheitlicher Klassifizierungen für solide und hämatologische Tumore nicht erfasst, sodass man nur vermuten kann, dass die Patienten sich in frühen Stadien der Krebserkrankung befanden. Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren waren nicht in der Stichprobe enthalten, und die Patienten mit Magenkarzinom hatten weder Stenosen noch war bei ihnen eine Operation durchgeführt worden, die den Ernährungszustand hätte erheblich verschlechtern können.

Auch Lungenkrebspatienten, die von Stratton RJ et al., 2003 als gefährdet für eine Mangelernährung beschrieben wurden, hatten in der vorliegenden Studie gute und stabile Ernährungszustände.

### 5.2 PARAMETER DER MANGELERNÄHRUNG

Parameter, die mit Mangelernährung positiv assoziiert sind, wurden bereits von diversen Wissenschaftlern ermittelt.

Der Weight-Loss von 5 %, >5 % und  $\geq 10$  % war innerhalb der gut bzw. mangelernährten Patienten signifikant verschieden. Patienten, die einen höheren Weight-Loss hatten, wurden von SGA und oncoMAT schlechter eingeschätzt.

Er ist ausschlaggebend für viele Screening- und Assessmentmethoden zur Beurteilung des Ernährungsstatus (Bozzetti F; SCRINIO Working Group, 2009).

Lis CG et al., 2012 berichteten in ihrem Review von der van den Berg-Studie 2007, in der unter anderem nachgewiesen wurde, dass Patienten mit Gewichtsverlust von über 10 % geringere physische Aktivität und Appetit, aber häufiger Fatigue und Schmerzen hatten als Patienten mit weniger Gewichtsverlust (Lis CG, 2012 ). Diese Auswirkungen sind auch mit schlechteren Ernährungszuständen assoziiert.

Ähnliches wurde bereits von Hammerlid et al., 1998 festgestellt. Er verglich Patienten mit und ohne Weight-Loss miteinander und erkannte bei Patienten mit Weight-Loss eine schlechtere Funktionalität und Lebensqualität (Lis CG, 2012 ).

Die laborchemischen Parameter Albumin, CrP und Gesamteiweiß stehen ebenfalls fest mit dem Ernährungszustand in Verbindung (Sarhill N, 2003 ).

In der vorliegenden Studie konnten sowohl für Albumin als auch für CrP signifikant verschiedene Werte in den Gruppen SGA A und SGA B/C bzw. in den Gruppen Basis-Score  $\leq 1,6$  und  $>1,6$  gefunden werden. Albumin hat eine negative, CrP eine positive Korrelation mit dem Basis-Score gezeigt.

Darüber hinaus konnte nur im Tübinger Patientenkollektiv ein signifikanter Unterschied im Gesamtweiß zwischen gut- und mangelernährten Patienten festgestellt werden.

Die Anthropometrie liefert für die Beurteilung des Ernährungsstatus wichtige Informationen. Zudem sind die Parameter leicht mit geringem apparativem Aufwand zu ermitteln. Während sowohl der THF als auch der OAU als prognostische Parameter zur Beurteilung des Ernährungsstatus herangezogen werden sollen, korrelierte in dieser Studie nur der OAU mit dem SGA. Patienten, die SGA A getestet waren, hatten durchschnittlich OAU von  $30,1 \pm 3,4$  cm und lagen damit auch deutlich über der 10. Perzentile (113,7%) für den OAU.

Der OAU in der Gruppe der SGA B/C getesteten Patienten lag bei  $26,8 \pm 5,1$  cm und war damit signifikant kleiner als in der anderen Gruppe und durchschnittlich über (103,4 %) der 10. Perzentile für den OAU.

Die THF unterschritt in beiden Gruppen die 10. Perzentile um 100% und war nicht signifikant verschieden.

BIA-Ergebnisse zur Beurteilung des Ernährungsstatus wurden oft besprochen, dennoch gibt es bisher nur wenig Daten zu ihrer Anwendbarkeit (Burden ST, 2010).

Burden ST et al., 2010 konnten signifikante Unterschiede in der FFM bei Patientengruppen mit mehr bzw. weniger als 10 % Gewichtsverlust finden.

In der oncoMAT-Studie wurden signifikante Unterschiede in der Body-Cell-Mass-Werten zwischen den SGA A und SGA B/C getesteten Patienten gefunden. Sie standen in Korrelation mit dem jeweiligen Ernährungszustand.

Gupta et al., 2004 konnten bezüglich der Body-Cell-Mass keine Korrelation mit dem Gewicht finden.

In der vorliegenden Studie konnten bezüglich der Phasenwinkel in den SGA-Gruppen signifikant verschiedene Werte gemessen werden.

Norman K et al., 2010 konnten in den unterschiedlichen SGA-Gruppen zwar keine Signifikanzen für die Absolutwerte des Phasenwinkels sowie für die standardisierten Phasenwinkel finden. Sie stellten aber eine Korrelation zwischen den Werten der 5. Perzentile des Phasenwinkels und dem Ernährungszustand von Krebspatienten fest.

Dieses Ergebnis konnte auch mit den vorliegenden Patientenkollektiven belegt werden. Der Phasenwinkel war in beiden SGA-Gruppen deutlich unterhalb der 5. Perzentile und voneinander signifikant verschieden.

Gupta et al., 2009 beschrieben, dass der Phasenwinkel ein wichtiger prognostischer Faktor für die Beurteilung des Ernährungszustands und des Überlebens ist. Norman K et al., 2010 erklärten die Abhängigkeit zwischen Phasenwinkel und Überleben mit dem Ernährungszustand. Mangelernährung sei ein Prädiktor für kürzeres Überleben (Norman K, 2010 ).

### 5.3 ERNÄHRUNGSRELEVANTE SYMPTOME

Es wurden bereits viele Parameter und Symptome diskutiert, die mit einer Mangelernährung in Verbindung stehen sollen. Vor allem gastrointestinale Symptome wurden diesbezüglich beschrieben: Emesis, Nausea, Diarrhö, Obstipation, Mucositis, Dysgeusie (Van Cutsem E, 2005). Diese unerwünschten Symptome werden primär von der Tumortherapie ausgelöst und stehen mit einer Einschränkung der Nahrungsaufnahme in Verbindung (Mayer F, 2008). Aufgrund dessen wurden die Möglichkeiten der Prävention und der Behandlung in den letzten Jahren wesentlich erweitert (Mayer F, 2008).

Leitlinien von Fachgesellschaften dienen als rasche Orientierungshilfe bei der Wahl von geeigneten Maßnahmen.

Sowohl bei den Patienten in Tübingen als auch in Freiburg konnten keine ernsthaften Probleme durch gastrointestinale Symptome beobachtet werden. Sie standen auch nicht in Korrelation mit den Ernährungszuständen.

Zum Beispiel hatten in Freiburg 82,7 % der Patienten keine Diarrhö oder Obstipation. Aber 37,8 % der Patienten gaben eine Verringerung ihres Appetits an. Ähnliche Angaben machten die ambulanten Patienten in der Studie von Tong H et. al., 2007. 26 % dieser Patienten berichteten über schlechten Appetit. Khalid DU et al., 2007 gaben an, dass 38 % ihrer Patienten Appetitverlust hatten.

Die Intensität der Symptome war bei Tong H et. al., 2007 moderat, bei Khalid DU et al., 2007 sogar noch stärker ausgeprägt.

Geschmacksveränderungen wurden nur im Patientenkollektiv Tübingen abgefragt. 61,8 % der Patienten gaben an, keine Geschmacksveränderung zu haben, während 36,8 % der Patienten leichte bis starke Geschmacksveränderung beschrieben. Bei Tong H et. al. 2007 berichteten 28 % der Patienten von Geschmacksveränderungen.

Bei der Tong-Studie sowie bei der vorliegenden oncoMAT-Studie gab es keine Signifikanzen zwischen gastrointestinalen Nebenwirkungen und den Tumorentitäten und dem PG-SGA bzw. SGA in der oncoMAT-Studie.

Diese gastrointestinalen Symptome stehen nach wie vor in Assoziation mit Mangelernährung, aber deren Behandlung und Prävention haben sich erweitert, sodass sie seltener zu ernsthaften Ernährungsproblemen führen.

### 5.4 SGA

Für die Einschätzung des Ernährungszustands wurde das PC-Programm oncoMAT mit SGA verglichen.

Das SGA ist ein leicht und schnell anzuwendendes Tool zur Erfassung des Ernährungsstatus von Patienten, der mittlerweile für Krebspatienten validiert wurde (Bozzetti F, et al., 2012 ). Es gibt eine Vielzahl von Studien, die das SGA zur Erfassung des E-Status von Tumorpatienten verwenden.

Das *pg*-SGA (patient-generated SGA) ist ebenfalls für die Anwendung bei Krebspatienten validiert worden, aber um vieles umfangreicher und durch einen integrierten Patientenfragebogen fehleranfälliger als das SGA, weil es unter anderem vom Bildungsgrad der Patienten und deren Verständnis der Fragen abhängig ist. Nicht-deutschsprechende Patienten sind dabei im Nachteil (McCallum PD, 2006)

In einer Studie, die SGA mit NRS 2002 und MNA vergleicht, wurde es als einfach und fast immer anwendbar bewertet, ebenso wie der NRS 2002 (Bauer JM, 2005 ). Kyle UG et al., 2006 beschreiben wie schon andere Autoren das SGA als eine Art „Goldstandard für

Ernährungsscreenings“. Des Weiteren sei das SGA zweckdienlicher bei der Identifizierung von bestehender Mangelernährung als zum Beispiel MNA (Anthony PS, 2008).

Es war also naheliegend, das SGA als Referenzmethode zu oncoMAT zu wählen. Zudem erfasst es wichtige Parameter, die oncoMAT ebenfalls nutzt: Gewichtsentwicklung, Anthropometrie, Aktivität.

### 5.5 ONCOMAT

#### 5.5.1 BASIS-SCORE

Die Berechnung des Basis-Scores beruht auf einem statistischen Verfahren, dessen Richtigkeit bereits in einer früheren Überprüfung getestet wurde.

Verschiedene Studien beschäftigen sich mit Parametern, die genutzt werden sollen, um den Ernährungszustand einzuschätzen. Ein erfolgreiches Assessment ist nur durch entsprechende Standardisierung von Definitionen und Kriterien, aber auch durch die Anwendung geeigneter Werkzeuge möglich (Sarhill N, 2003 ). Bozzetti F et al., 2012 beschreiben, dass es keinen Konsens unter Experten gibt, welcher der beste Weg sei, den Ernährungsstatus zu screenen. Die Arbeitsgruppe sagt weiterhin, dass der Informationsgehalt der Parameter Gewicht und BMI notwendig sei, aber nicht ausreichend. Informationen über ECOG-PS, klinische Variablen, Gewichtsveränderungen, Anorexie, gastrointestinale Beschwerden seien ebenso notwendig, um potentielle ernährungsbedingte Probleme ausfindig zu machen.

Sarhill N et al., 2003 formulierten bereits Kriterien, die notwendig sind, um den Ernährungsstatus zu determinieren. Aspekte der Ernährung bzw. Nahrungszufuhr seien auch entscheidend wie klinische Indikatoren, laborchemische Parameter und anthropometrische Werte, um den Ernährungszustand zu charakterisieren.

Im Basis-Score von oncoMAT, der den aktuellen Ernährungszustand von Krebspatienten beschreibt, werden die Informationen solcher Parameter zur Beurteilung des Status genutzt. Neben den anthropometrischen Parametern Körpergröße, Körpergewicht, OAU, THF und Gewichtsverlauf werden die laborchemischen Parameter Serumalbumin, CrP sowie eine Schätzung der körperlichen Aktivität und der Phasenwinkel zur Beschreibung des Körperzustands verwendet. Letztlich sind nur einige Parameter obligat. Der Phasenwinkel sowie das CrP zum Beispiel müssen nicht angegeben. Diese Reduzierung der Parameter beschleunigt die Einschätzung, weil auf eine BIA-Messung verzichtet werden kann.

### Anthropometrie

Bereits 1981 wurden von Frisancho AR anthropometrische Messungen zur Beurteilung des Ernährungsstatus von Kindern und Erwachsenen veröffentlicht.

Der Organismus nutze in Ernährungsmangelsituationen seine Speicher an Muskelprotein, viszerales Protein und Fett. Die Trizepshautfaltendicke stelle dabei ein Maß für die Körperfettmasse und der Oberarmmuskelumfang ein Maß für Muskelprotein dar (Frisancho AR, 1981).

Bei oncoMAT werden eben diese beiden Parameter abgefragt, weil sie ihre Aussagekraft mehrfach unter Beweis gestellt haben, wobei bei oncoMAT nur die Trizepshautfaltendicke ein obligater Parameter ist. Der Oberarmumfang wird nur fakultativ abgefragt.

Die Messung der Trizepshautfalte bedarf aber einiger Übung, weil nur die Hautfalte und nicht auch die darunterliegende Muskelfaszie gemessen werden darf.

### Serumparameter

In Mangelsituationen mobilisiert der Organismus Proteine und Fett aus seinen Speichern. Ein wichtiger Indikator für Mangelernährungszustände stellt dabei das Serumalbumin dar. Seine Halbwertszeit beträgt 20 Tage, weshalb sein Serumspiegel mit der Ernährung sowohl langsam sinkt, als auch steigt (Sarhill N, 2003 ). Niedrige Serumwerte von Albumin wurden zeitgleich mit hohen CrP-Werten gefunden. Patienten mit hohen CrP-Werten zeigen vermehrt höhere Gewichtsverluste (Sarhill N, 2003 ).

Bei oncoMAT ist die CrP-Eingabe nur fakultativ, während Albumin als wichtiger Indikator obligat ist.

Bei dem Versuch, ein Rehabilitationsprogramm für die Ernährung bei Krebspatienten in Australien zu entwickeln, wurde darauf verwiesen, dass gerade Gewicht, CrP und Albumin routinemäßig erhoben und überwacht werden müssen. Die Aussagekraft auf den Ernährungsstatus sei wichtiger als die bloßen Aussagen von BMI, gerade bei übergewichtigen Patienten, die auch übergewichtig mangelernährt sein können. (Glare P, 2011 ).

### BIA/ Phasenwinkel

Kyle UG et al., 2003 beschäftigten sich mit BIA-Messungen und beschrieben FFM und FM als wichtige Parameter, den Ernährungszustand zu bewerten. So konnte gezeigt werden, dass in einer Studie mit 995 Patienten die fettfreie Masse signifikant höher war als

in der Kontrollgruppe. (Kyle UG, 2003) Die Anwendung von BIA-Ergebnissen liefert wertvolle Informationen über Körperzusammensetzung und körperliche Aktivität, wobei die Anwendung der BIA-Messung auch limitiert ist, weil nicht jeder Patient einer Messung unterzogen werden kann, zum Beispiel wenn ein Herzschrittmacher implantiert wurde. Um vertrauenswürdige Ergebnisse zu bekommen, müssen strikte standardisierte Messungsbedingungen geschaffen und eingehalten werden (Kyle UG, 2003).

Bei den Patienten der vorliegenden Studie zeigten die BIA-Ergebnisse keinerlei Korrelationen mit SGA oder Basis-Score von oncoMAT. Nur der Phasenwinkel korrelierte und zeigte signifikante Unterschiede. Seine Anwendung im Programm oncoMAT ist aus den genannten Limitierungen optional.

Norman K et al., 2010 beschrieben in ihrer Arbeit, dass 78 % der Patienten mit einem Phasenwinkel unter der 5. Perzentile moderat bzw. manifestiert mangelernährt waren, wogegen 39,1 % mit einem Phasenwinkel oberhalb der 5. Perzentile einen guten Ernährungsstatus hatten. Gleichzeitig hatten Patienten mit Phasenwinkel unter der 5. Perzentile höhere Komorbiditätsraten (Norman K, 2010 ).

### Gewicht/ BMI/ Weight-Loss

In zahlreichen Studien wurde darauf hingewiesen, dass gerade der Gewichtsverlust, ein entscheidendes Kriterium für die Beurteilung des Ernährungszustands von Tumorpatienten ist. In einer Studie mit ambulanten Patienten von (Halpern-Silveira D, 2010 ) wurde er als elementar herausgestellt, zumal er auch ein wichtiges Kriterium für die Beurteilung der Kachexie darstellt.

Bei Aufnahme in die oncoMAT-Studie hatten 14,4 % der Patienten einen Gewichtsverlust von mindestens 10 % und 23,5 % einen Verlust über 5, aber unter 10%. In dieser Studie wurden signifikante Unterschiede in der Beurteilung mit SGA gefunden. Je höher der Gewichtsverlust, desto schlechter waren die Ergebnisse des SGA und des Basis-Scores von oncoMAT.

Mattox TW et al., 2005 beschreiben ebenfalls die Relevanz des Gewichtsverlusts. Neben einem schlechteren Leistungsstatus der Patienten verweist er auf die Korrelation mit komplikationsloser Überlebenszeit, Anorexie und Kachexie.

### Klassifizierung des Basis-Scores

Die Einteilung des Basis-Scores mit 0,1er Klassifizierungen ermöglicht einerseits eine klare Zuordnung zu einem bestimmten Ernährungszustand (mangelernährt, gut ernährt,

Verdacht auf Mangelernährung) zu treffen, andererseits die zukünftige Entwicklung des Ernährungszustands abschätzen zu können.

### 5.5.2 *RISIKO-SCORE*

#### 5.5.2.1 **Berücksichtigte Parameter**

Die Berechnung eines Prognostischen-Scores war zu Beginn der Studie nicht möglich. Ein großes Problem bestand darin, Parameter zu erkennen, die einen prognostischen Wert auf die Entwicklung des Ernährungszustands haben und die auf fast jeden Tumorpatienten zutreffen.

Es gibt eine Vielzahl von Parametern, die nachweislich eine Mangelernährung zur Folge haben. Acht Parameter wurden berücksichtigt, weil sie für die Risiko-Abschätzung unumgänglich schienen und ihre Informationen zur Berechnung eines Risiko-Scores genutzt wurden.

#### Tumorlokalität und Metastasierung

Die Tumorlokalität ist entscheidend, wenn es um die Prävalenz von Mangelernährung geht.

Stratton RJ, 2003 beschrieben, dass die Prävalenzen Werte von 10 bis 80 % je nach Tumorentität haben können. Besonders häufig wird Mangelernährung bei Patienten mit Kopf-Halstumoren, Ösophaguskarzinom mit anschließender Operation und Pankreaskarzinom diagnostiziert. Sie liegt bei über 55 %.

Ähnliches beschreiben Ravasco P et al., 2003. Patienten mit hohem Risiko für Malnutrition sind Ösophagus-, Magen-, und Kopf- und Halstumoren (Ravasco P, 2003). Weiter heißt es, dass die Prävalenz für Malnutrition durch eine Radiotherapie ansteigt.

Neben der eigentlichen Tumorentität ist auch die Lokalisation von Metastasen entscheidend für das Risiko einer Mangelernährung, vor allem, ob sich auf Grund der Metastasierung die Tumorthherapie verändert. Hinzu kommt, dass die Tumorbelastung des Patienten durch das Vorhandensein von Metastasen gesteigert wird, das letztlich auch negative Auswirkungen auf dessen Essverhalten bzw. auf dessen Metabolismus hat.

### Krebstherapie

Die Krebstherapie stellt einen wichtigen Risiko-Faktor dar, bei dem je nach Aggressivität der Therapie auch mit schwerwiegenden Auswirkungen auf den Ernährungszustand zu rechnen ist.

Entscheidend ist vor allem das Emesis-Risiko (Basch E, et al., 2011). Chemotherapeutika, die ein hohes emetogenes Risiko haben, sorgen für Übelkeit und Erbrechen. In oncoMAT wurden den Chemotherapeutika Score-Beträge je nach deren Emesis-Risiko zugeordnet. Standards in der Prävention bzw. der Behandlung von Emesis und Nausea existieren und werden angewendet. Für die Behandlung von akuter und verzögerter Emesis steht ein abgestuftes Medikationskonzept je nach emetogenem Potential zur Verfügung. So ist zum Beispiel die Gabe von drei Antiemetika bei hochemetogenen Therapien vorgeschrieben sowie der Zeitpunkt und die Dauer der Anwendung. Dennoch besteht bei jedem Patienten ein Restrisiko, Übelkeit während der Therapie und den Folgetagen (verzögerte Emesis) zu verspüren, die zumeist mit einer geringeren Nahrungsaufnahme einhergeht. Basch E et. Al., 2011 hatten darüber hinaus beschrieben, dass Onkologen das Emesis-Risiko vielfach unterschätzen und die Patienten mit Antiemetika unterversorgen. Des Weiteren hat die ASCO-Gruppe beschrieben, dass sich die Reaktion der Patienten auf Antiemetika während der Therapie verändern kann und sie deswegen immer nach Emesis und Nausea gefragt werden sollen, um die Therapie und Prophylaxe entsprechend anzupassen. Denn hat der Patient erst eine schlechte Erfahrung nach einer Therapie gemacht, ist die weitere Behandlung im Therapieverlauf erschwert (Mayer F, 2008).

Größere Auswirkungen auf die Nahrungsaufnahme und den Ernährungsstatus können sich durch Radiotherapie oder die Kombination aus Radio- und Chemotherapie ergeben.

Gerade bei Ganzkörperbestrahlung und Knotenbestrahlungen ist das induzierte Emesis-Risiko sehr hoch. Die ASCO-Guidelines sehen aber auch für diese Krebstherapien Medikationen vor.

Die Gabe von Antiemetika wird beim Risiko-Score berücksichtigt. Score-Werte werden in entsprechenden Abstufungen, je nach Anzahl der Antiemetika-Präparate vom Diagnose-Therapie-Score abgezogen.

### Therapieziel/ Therapieerfolg

Kurative Ansätze sind häufig aggressivere Ansätze und bedingen mehr Nebenwirkungen, die sich auf das Essverhalten auswirken können, während eine palliative Behandlung weniger aggressiv sein kann und im Allgemeinen verträglicher ist.

In Fällen von aggressiven Therapien ist der Onkologe in Bezug auf Ernährungsprobleme besonders aufmerksam (Bozzetti F, et al., 2012 ). Dennoch oder gerade deswegen wird der Parameter berücksichtigt.

Bei Ansprechen der Therapie, die eine Remission des Tumors zur Folge hat, wird mit weniger Nebenwirkungen auch auf den Ernährungszustand gerechnet. Dieser Parameter sorgt je nach Art der Remission – partielle oder komplette – für die Subtraktion von Score-Werten oder deren Addition, wenn ein negatives Ansprechen der Therapie mit einem Progress der Grunderkrankung festzustellen ist.

### Schmerzen und Komorbiditäten

Abdominelle oder andere Schmerzen können mit einem geringen Appetit einhergehen, vor allem wenn sie beim Essen auftreten (Stratton RJ, 2003).

Entzündungen der Schleimhäute im gesamten Verdauungstrakt, wie sie häufig bei Radio-Chemotherapie auftreten, können starke Schmerzen initiieren (Stratton RJ, 2003).

Auch Sarhill N et al., 2003 erachten es für wichtig, den Patienten nach Schmerzen und Schmerzintensität zu fragen.

### Chirurgische Eingriffe

Chirurgische Eingriffe im Gastrointestinaltrakt können in Abhängigkeit von Ort und Ausdehnung des Eingriffs eine Vielzahl von Beeinträchtigungen auf den Ernährungszustand mit sich bringen (Zürcher G, 2004). Abhängig vom Ort des Eingriffs sind Geschmacksstörungen, Reflux, Refluxösophagitis, Diarrhöen und Malabsorptionen bis hin zu Lebensmittelintoleranzen möglich (Zürcher G, 2004). Stratton RJ et al., 2003 beschreiben eine Prävalenz für Mangelernährung bei Krebspatienten mit Operationen bis zu 76 %.

Verantwortlich gemacht werden geringe Nahrungsaufnahme, reduzierter Appetit, anhaltende Entzündungen, gestörter Metabolismus und Ablehnung von Supplementierung (Stratton RJ, 2003).

#### **5.5.2.2 Bewertung des Risiko-Scores**

Zur Bewertung des Basis-Scores konnte als Vergleichsmodell der SGA angewendet werden. Das geht im Fall des Risiko-Scores nicht, da das SGA nur den aktuellen Ernährungszustand abbildet und kein Risiko für eine Mangelernährung berechnet (Detsky AS, 1987 ).

Es wurden eigene Modelle überlegt, die Richtigkeit der Risiko-Aussagen zu überprüfen.

### Modell I

Im Modell I wird die Richtigkeit der Risiko-Aussagen mit der Annahme überprüft, dass ein Risiko-Score über 2,0 ein erhöhtes Risiko für eine Mangelernährung bedeutet und sich daraufhin der Basis-Score zum nächsten Messzeitpunkt verschlechtern muss und Werte über 1,6 annimmt. Ab einem Basis-Score-Wert von 1,7 besteht der Verdacht einer Mangelernährung bzw. ist der Patient mäßig mangelernährt.

Für knapp 74 % der Risiko-Aussagen traf diese Annahme zu, wobei aber berücksichtigt werden muss, dass nicht nur diese Aussage, sondern auch deren Umkehrung bestätigt wurde.

Ein Risiko-Score unter 2,0 bedeutet Werte unter 1,7 für den Basis-Score in der darauffolgenden Messung. Diese Annahme ist sehr grob und wenig spezifisch.

### Modell II

Das Auswertungsmodell II basiert auf einer anderen Grundannahme – Risiko-Score U1 ist gleich dem Basis-Score U2  $\pm$  0,3. Weil der Risiko-Score wegen seiner additiven Methode prinzipiell sehr hoch war, und damit das Risiko für Patienten generell größer eingeschätzt wurde, als es in Wirklichkeit war, wurden in diesem Modell 0,3 Score-Werte vom Risiko-Score abgezogen. Mit dem so modifizierten Risiko-Score wurde die Grundannahme überprüft, die zu 72,3 % zutraf. Die beabsichtigte Empfindlichkeitssteigerung in der Auswertung wurde nicht erreicht.

Das Ergebnis lag im Vergleich zum Modell I in derselben Größenordnung.

Behält man die Grundannahme bei, verwendet aber die ursprünglichen Risiko-Scores, sind nur 66,9 % der Risiko-Aussagen richtig. Vergleicht man dieses Ergebnis mit dem Ergebnis der modifizierten Risiko-Scores, ist eine Verbesserung der Risiko-Aussage um 6,4 % zu erkennen.

### Abstufung der Risiko-Scores

Die Abstufung der Risiko-Scores je nach Größe des Diagnose-Therapie-Scores sollte eine weitere Verbesserung der Risiko-Aussage bringen, sodass sie einen prognostischen Charakter bekommt.

War der Diagnose-Therapie-Score zum Zeitpunkt 1 größer als 0,6, wurde 0,4 vom Risiko-Score abgezogen. Je kleiner der Diagnose-Therapie-Score, desto kleiner auch der Score-Wert, der vom Risiko-Score abgezogen wurde.

Mit dem so modifizierten Risiko-Score und unter Annahme vom *Modell II* waren 79,1 % der Risiko-Aussagen richtig.

Unter der Annahme vom Modell I mit den so modifizierten Risiko-Score-Werten wären sogar 81,2 % der Aussagen richtig.

Bei dieser Art von Abstufung erfolgt aber die Verringerung des Diagnose-Therapie-Scores fast immer auf 0,2.

Die Ergebnisse sind zwar korrekter als bei den anderen Modifizierungen des Risiko-Scores, aber der Basis-Score zum Zeitpunkt 1 wird stärker gewichtet, als der Diagnose-Therapie-Score und die umfangreichen Fragen, die zu dessen Berechnung notwendig sind. Solche Abstufungen würden den Risiko-Score fast unnötig machen.

Eine andere Art der Abstufung erreicht man, wenn der Diagnose-Therapie-Score durch 2 geteilt wird und diese neuen Score-Werte zum Basis-Score addiert werden und den Risiko-Score bilden.

Der so gebildete Risiko-Score wird kleiner und die Angaben, die zur Diagnose und Therapie gemacht werden, bekommen eine größere Bedeutung. Unter der Grundannahme vom Modell II für die Bewertung des Risiko-Scores waren ebenfalls 79,1 % der Aussagen richtig.

### Abschließende Beurteilung des Risiko-Scores

Die verschiedenen Modelle und Grundannahmen zeigten die Grenzen der Risiko-Aussagen auf. Durch Modifizierungen der Risiko-Score-Werte konnten Verbesserungen der Aussagen erreicht werden, sodass der Risiko-Score einen prognostischen Charakter erhielt. Dennoch ist das Vorgehen, um den Risiko-Score zu errechnen, kritisch zu bewerten. Für die Festlegung der Score-Werte, die durch Addition, Subtraktion und Division den Diagnose-Therapie-Score ergeben, stehen keine publizierten Daten zur Verfügung. Aus diesem Grund wurde der Einfluss der Risiko-Parameter auf den Ernährungszustand des Patienten von Onkologen empirisch eingeschätzt.

Während für die Berechnung des Basis-Scores ein mathematisches Verfahren zu Grunde liegt, fehlt dem Risiko-Score die mathematisch abgesicherte Grundlage. Deswegen ist es auch kritisch, ob die Werte des Diagnose-Therapie-Scores zu den Werten des Basis-Scores addiert werden können.

Vielleicht ist damit auch die Überschätzung des Risikos für Mangelernährung zu erklären. Gleichwohl jeder Risiko-Parameter für sich wichtige prognostische Informationen über die Entwicklung des Ernährungszustands von Krebspatienten liefert, wird durch die empirische Gewichtung dessen Aussagekraft überbewertet.

### 5.6 BEWERTUNG DES RISIKO-SCORES

Der Risiko-Score lieferte bisher Ergebnisse, die das Risiko für eine Mangelernährung durchschnittlich überschätzte.

So hatten in Tübingen 69,1 % der Patienten laut Risiko-Score ein erhöhtes oder sehr hohes Risiko für eine Mangelernährung. Eine Verschlechterung des Ernährungsstatus trat aber nur in 2,9 % der Fälle auf. Bei 83,8 % der Patienten war der Ernährungsstatus gleichbleibend und bei 13,2 % trat sogar eine Verbesserung ein.

Bei den Patienten in Freiburg waren die Risiko-Scores besser. 82,7 % der Patienten hatten ein geringes Risiko für eine Mangelernährung und tatsächlich war der Ernährungszustand während der Therapie bei 70,4 % der Patienten gleichbleibend.

Für 17,3 % der Patienten wurde ein erhöhtes bzw. sehr hohes Risiko für eine Mangelernährung vorausgesagt, und bei 23,5% trat wirklich eine Verschlechterung des Ernährungszustands auf.

Diese unterschiedlichen Ergebnisse zwischen Tübingen und Freiburg dürfen nicht missverstanden werden. Die Diagnose-Therapie-Score-Werte in Freiburg waren niedriger, weil nicht jede Risiko-Frage anhand der Daten und Patientenakten beantwortet werden konnte. In Tübingen dagegen wurden die Patienten bewusst nach Symptomen gefragt und die Patientendaten gezielt für die Beantwortung dieser Risiko-Fragen aufgenommen.

### 5.7 MODIFIZIERUNG DES RISIKO-SCORES

Ähnlich wie beim Basis-Score wurden an die Parameter des Risiko-Scores und an den Risiko-Score selbst bestimmte Forderungen gestellt.

An die Parameter:

- in allen Datensätzen vorhanden
- reproduzierbar
- geringer Aufwand
- hohe Korrelation mit SGA

An den Risiko-Score:

- weniger Informationen zur Berechnung
- Verschlechterung und Verbesserung des Ernährungsstatus darstellbar
- unabhängig vom Basis-Score

Auf vier Parameter trafen diese Eigenschaften zu: Appetit, Portionsgröße, ECOG-PS und emetogenes Risiko.

In einer Varianz-Analyse konnte eine Signifikanz für zwei Parameter auf den Zielparameter Gewichtsveränderung gefunden werden, die sich bei multipler linearer Regression bestätigte.

Mit der Regressionsgeraden ist es möglich, den Weight-Change zu berechnen.

Die Auswertung der anderen Risiko-Scores zeigte, dass die Differenz zwischen den Basis-Scores zweier Untersuchungszeitpunkte in der Regel maximal 0,2 betrug.

Dieser Score-Wert wurde als größtmögliche Änderung des Diagnose-Therapie-Scores verwendet. Anderen Gewichtsveränderungen wurden die Score-Werte 0,1, 0,0 oder -0,1 zugeordnet. Die jeweiligen Score-Werte wurden zum Basis-Score addiert.

Wenn der so entstandene Risiko-Score als prognostischer Score behandelt und die Annahme vom Modell II zu Grunde gelegt wird, sind 87,8 % der Aussagen richtig.

Zur Berechnung der Spezifität und Sensitivität des prognostischen Scores wird dieser Score wie ein Basis-Score behandelt und das SGA zum Untersuchungszeitpunkt 2 als Vergleichsmethode herangezogen.

Die Sensitivität hat zwar einen Wert von 86,9 %, aber die Spezifität beträgt nur 61,2%.

Die Vorteile dieser Berechnung liegen eindeutig in dem mathematischen Ansatz des Modells. Diese Berechnung des prognostischen Scores bildet sowohl Verschlechterungen als auch Verbesserungen im Ernährungsstatus ab.

Die Parameter ECOG-PS und Portionsgröße korrelieren mit den SGA-Aussagen und mit dem Basis-Score. Außerdem sind sie leicht zu erheben.

Die Einfachheit dieser Parameter bietet allerdings Angriffsfläche für Kritik. Die Portionsgrößen wirken im ersten Moment unspezifisch, aber ihr sind verschiedene andere Parameter untergeordnet. Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, aber auch Schmerzen und Appetitverlust widerspiegeln sich in den Portionsgrößen der Patienten.

Isenring EA et al., 2009, Ravasco P et al., 2002 wiesen wie viele andere Wissenschaftler und Ernährungskommissionen auf die Veränderung der Nahrungszufuhr unter Chemotherapie hin. Sarhill N et al. 2003 bekräftigten, dass in Screening- und Assessmentmethoden zur Beurteilung des Ernährungsstatus Aussagen über die

Nahrungsaufnahme beinhaltet sein sollen. Martin L et al., 2010, die in ihrer Studie prognostische Aussagen von Parametern untersuchten, fanden heraus, dass Patienten mit geringer Nahrungsaufnahme geringere pg-SGA-Werte hatten und ein geringeres Überleben.

Die Frage nach den Portionsgrößen ist als sehr relevant einzustufen.

ECOG-PS ist ein Faktor, der neben dem Krankheitsstatus auch Aussagen über die Lebensqualität und Leistungsfähigkeit der Patienten trifft. Er spiegelt somit auch Veränderungen in der Konstitution wider, die vorher mit anderen Risiko-Fragen abgeklärt wurden. Schmerzen, abnehmende Aktivität, höhere Hilfsbedürftigkeit, die letztlich Auswirkungen auf die Ernährung und den Ernährungsstatus der Patienten haben, können mit dieser Performance-Scale berücksichtigt werden. In den Studien von Miner TJ et al, 2004 sowie Arrieta O et al., 2010 wurde darüber hinaus die prognostische Aussagekraft der ECOG-PS auf das Überleben bestätigt. (Miner TJ, 2004 ), (Arrieta O, 2010 ). Ein kürzeres Überleben geht oft auf einen schlechten Ernährungszustand zurück.

### Abschließende Beurteilung des prognostischen Scores

Mit der Konzentration auf nur zwei Parameter, die für die Berechnung des prognostischen Scores verwendet werden sollen, werden mehrere Bedingungen erfüllt.

Ein statistisches Modell dient der Vorhersage, es ist leicht reproduzierbar und bedarf keines zusätzlichen apparativen Aufwands. Die Bestimmung des Diagnose-Therapie-Scores ist losgelöst vom Basis-Score, und eine Verbesserung des Ernährungsstatus kann genauso abgebildet werden wie seine Verschlechterung.

Die Aussagen sind auf Grund der angewendeten Regression genauer als die bestehenden Risiko-Aussagen zur Mangelernährung.

Durch die Verwendung von nur zwei Parametern kann auf die ständige Aktualisierung der Listen von Chemotherapeutika sowie Antiemetika verzichtet werden.

Diese Parameter zu wählen ist sinnvoll, weil der ECOG-PS seit seiner Publikation 1982 international angewendet wird und zum Beispiel bei der Therapieauswahl eine entscheidende Rolle spielt. Die Portionsgröße ist leicht beim Patienten zu erfragen.

Zwar sind die Spezifität und das Bestimmtheitsmaß der Methode noch verbesserungswürdig, doch ist anzunehmen, dass die Spezifität bei einer größeren Stichprobe besser ausfallen würde. Deshalb sollte der prognostische Score dem Risiko-Score vorgezogen werden.

### 5.8 ABSCHLIEßENDE BETRACHTUNG

oncoMAT ist ein computergestütztes Programm, das mit hoher Sensitivität und Spezifität den aktuellen Ernährungszustand (Basis-Score) von Tumorpatienten berechnet. Darüber hinaus ermittelt es sensitiv einen prognostischen Score, der die Entwicklung des Ernährungszustands widerspiegelt. Beide Tools beruhen auf statistischen Verfahren.

Die Anwendung ist einfach und reproduzierbar. Die Vergleiche mit dem „Goldstandard“ SGA belegten vor allem die Funktionalität des Basis-Scores.

Für den prognostischen Score waren nur 166 Patientendaten vorhanden. Die Sensitivität dieses Scores war ebenfalls sehr gut, doch die Spezifität mit 61 % nur moderat. Zukünftige Studien zum prognostischen Score bieten durch eine Erhöhung der Datenmenge zur Berechnung des prognostischen Scores die Chance, den Weight-Change spezifischer durch die multiple lineare Regressionsanalyse abbilden zu können.

Die Vorteile liegen auf der Seite des prognostischen Scores. Während für den Risiko-Score bisher acht Angaben bezüglich der Diagnose und der Therapie gemacht werden mussten, genügen nun zwei.

Bisher konnte das Mangelernährungsrisiko für Patienten, die eine Hochdosis-Chemotherapie erhielten, nur unvollständig berechnet werden, weil die entsprechende Dosierung der Chemotherapeutika im Programm weder aufgeführt noch mit einem Score-Wert belegt war.

Durch die Verwendung der sekundär von der Diagnose und Therapie abhängiger Parameter ECOG-PS und Portionsgröße spielen die detaillierten Angaben zur Therapie keine Rolle mehr. Die Konstitution des Patienten und sein Essverhalten stehen im Mittelpunkt der Berechnung des prognostischen Scores. Beide Aspekte wurden bisher im Risiko-Score noch nicht einbezogen.

Darüber hinaus ist der Zeitaufwand für die Berechnung des prognostischen Scores wesentlich geringer als bei der bestehenden Methode.

Die zunehmende Technisierung mit digitalen Patientenakten und dem Einsatz von Tablet-Computern bei der Visite, die auch in Arztpraxen und Krankenhäusern Einzug hält, bekräftigt letztlich auch, eine computergestützte Methode zur Berechnung des Ernährungsstatus der konventionellen vorzuziehen.

### ZUSAMMENFASSUNG

*Hintergrund:* Mangelernährung ist ein ernstzunehmendes Problem bei der Behandlung von stationären und ambulanten Krebspatienten.

Gerade bei ambulanten Patienten sind wenige Informationen über deren Ernährungsstatus präsent, weil Ernährungsscreenings selten angewendet werden, obwohl verschiedene zugänglich sind. Zudem hält die Technisierung mit digitalen Patientenakten und dem Einsatz von Tablet-Computern bei Visiten und Patientengesprächen Einzug in Arztpraxen und Krankenhäusern. Diese Tatsachen bekräftigen den regelmäßigen Einsatz von computergestützten Methoden zur Beurteilung des Ernährungsstatus bei ambulanten und stationären Bedingungen. Die Arbeitsgruppe um Herrn Professor Biesalski entwickelte das PC-Programm oncoMAT, um den aktuellen und einen prospektiven Ernährungsstatus von Tumorpatienten zu berechnen.

*Methoden:* Patientendaten von Krebspatienten aus Tübingen und Freiburg wurden erhoben und ausgewertet, um das Programm zu testen. Als Vergleichsmethode wurde der Goldstandard SGA (Subjective Global Assessment) verwendet. Anthropometrie, BIA-Messungen, Blutuntersuchungen sowie Patientenbefragungen zu Nebenwirkungen wurden ebenfalls zur Beurteilung des Ernährungsstatus erhoben. Basis-Score-Ergebnisse wurden auf Sensitivität und Spezifität überprüft. Die Aussagen des Risiko-Scores wurden nach Wahrheitsgehalt unter verschiedenen Modellbedingungen beurteilt.

Für den prognostischen Score wurden patienten- und krankheitsbezogene Parameter mit univariater Analyse und multipler linearer Regression überprüft.

*Ergebnisse:* Bei 73,5 % der Patienten wurde mit SGA kein Zeichen einer Mangelernährung festgestellt, 21,1 % hatten einen Verdacht und 5,4 % waren mangelernährt. Die Basis-Scores lieferten ähnliche Ergebnisse, sie korrelierten mit den SGA-Bewertungen ( $p < 0,001$ ). Die Sensitivität des Basis-Scores betrug 90,2 %, seine Spezifität 84 %. Die Risiko-Scores gaben, je nach Methode der Beurteilung, 66,9 % bis 81,8 % richtige Ergebnisse aus. Mittels multipler linearer Regression wurden für den prognostischen Score ECOG-PS und Portionsgröße als aussagekräftig für die Gewichtsänderung identifiziert. 87,8 % der Aussagen des prognostischen Scores waren richtig. Seine Sensitivität betrug 86,9 % und seine Spezifität 61,2 %.

*Konklusion:* 26,5% der Patienten hatten den Verdacht mangelernährt zu sein bzw. waren mangelernährt. Die Ergebnisse zwischen Basis-Score und SGA korrelierten stark. Die Sensitivität und Spezifität sind über 80 %. Durch Konzentration auf patientenbezogene Parameter ECOG-PS und Portionsgröße konnte ein sensibles, statistisches Modell zur prospektiven Berechnung der Gewichtsveränderung als Prädiktor einer Mangelernährung konstruiert werden.

### SUMMARY

*Background:* Malnutrition is a serious problem in the health care of cancer in- and outpatients.

Especially for outpatients there is little information on their nutritional status available, because nutritional screenings are not often used, although there is plenty of them accessible.

In addition the modern technology finds its way into medical practices and hospitals with digital patient files and tablet computers for medical rounds and patients talk. This reinforces the regular use of computer-based nutrition screenings in order to assess the nutritional status in inpatient and ambulatory settings. The workgroup of Professor Biesalski developed a software, called oncoMAT, to calculate the current and the prospective nutritional status of tumour patients.

*Methods:* Patient data of cancer patients from Tübingen and Freiburg were collected and analysed to test the program. For comparison the gold standard SGA (Subjective Global Assessment) was used. Anthropometry, BIA, blood analysis and patient questioning about adverse events were used to evaluate the nutritional status as well.

Results of Basis-Score were checked for specificity and sensitivity. The Risk-Score statements were evaluated considering different model-conditions.

To calculate the prognostic score, patient- and illness-related parameters were proved by a variance analysis and a multiple linear regression.

*Results:* 73,5 % of the patients were found by SGA to be well nourished, 21,1 % were moderate malnourished and 5,4% were severely malnourished. The Basis-Score of oncoMAT calculated the same results as the SGA ( $p < 0,001$ ). The sensitivity of the Basis-Score was 90,2 %, its specificity was 84 %. The prospects delivered by the Risk-Score were correct in 66,9 % up to 81,8 % of the cases, depending on the hypothesis.

With the help of multiple linear regression ECOG-PS and serving size were identified for the prognostic score and were found to be convincing for weight change.

87,8 % of the prognostic score statements were correct. Its sensitivity was 86,9 % and its specificity was 61,2 %.

*Conclusion:* 26,5 % of the cancer patients were suspected to be malnourished or have been malnourished. The results of Basis-Score and SGA correlated strongly. Their sensitivity and specificity were over 80 %. Because of the concentration of patient related parameters ECOG-PS and serving size a sensitive and statically model was developed to calculate the weight change as predictor for malnutrition. It is used to calculate a prognostic score.

## LITERATURVERZEICHNIS

- Anthony PS. 2008.** Nutrition screening tools for hospitalized patients. *Nutr Clin Pract.* Aug-Sep 2008, 23(4):373-82.
- Argilés JM. 2005.** Cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurse.* 9 2005, Suppl 2:S39-50.
- Arrieta O, Michel Ortega RM, Villanueva-Rodríguez G, Serna-Thomé MG, Flores-Estrada D, Diaz-Romero C, Rodríguez CM, Martínez L, Sánchez-Lara K. 2010.** Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: a prospective study. *BMC Cancer.* 2010, 21(10).
- Barber MD, Ross JA, Fearon KC. 2000.** Disordered metabolic response with cancer and its management. *World J Surg.* 2000, 24(6):681-9.
- Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, Kris MG, Feyer PC, Somerfield MR, Chesney M, Clark-Snow RA, Flaherty AM, Freundlich B, Morrow G, Rao KV, Schwartz RN, Lyman GH und Oncology, American Society of Clinical. 2011.** Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2011, 29(31):4189-98.
- Bauer JM, Vogl T, Wicklein S, Trögner J, Mühlberg W, Sieber CC. 2005 .** Comparison of the Mini Nutritional Assessment, Subjective Global Assessment, and Nutritional Risk Screening (NRS 2002) for nutritional screening and assessment in geriatric hospital patients. *Z Gerontol Geriatr.* Oct 2005, 38(5):322-7.
- Bosy-Westphal A, Danielzik S, Dörhöfer RP, Later W, Wiese S, Müller MJ. 2006.** Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2006, 30(4).
- Bozzetti F, Mariani L, Lo Vullo S und The SCRINIO Working Group, Amerio ML, Biffi R, Caccialanza R, Capuano G, Correja I, Cozzaglio L, Di Leo A, Di Cosmo L, Finocchiaro C, Gavazzi C, Giannoni A, Magnanini P, Mantovani G, Pellegrini M, Rovera GM, Rovera L, Sa. 2012.** The nutritional risk in oncology: a study of 1,453 cancer outpatients. *Support Care Cancer.* 2012.

- Bozzetti F; SCRINIO Working Group. 2009.** Screening the nutritional status in oncology: a preliminary report on 1,000 outpatients. *Support Care Cancer*. 2009, 17(3):279-84.
- Burden ST, Hill J, Shaffer JL, Todd C. 2010.** Nutritional status of preoperative colorectal cancer patients. *J Hum Nutr Diet*. 2010, 23(4):402-7.
- Campos D, Austerlitz C, Allison RR, Póvoa H, Sibata C. 2009.** Nutrition and orthomolecular supplementation in lung cancer patients. *Integr Cancer Ther*. 2009, 8(4):398-408.
- Daudt HM, Cosby C, Dennis DL, Payeur N, Nurullah R. 2011.** Nutritional and psychosocial status of colorectal cancer patients referred to an outpatient oncology clinic. *Support Care Cancer*. 2011, 7.
- Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN. 1987 .** What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. . Jan-Feb;11(1):8-13. 1987, 11(1):8-13.
- Eickhoff A, Jakobs R, Riemann JF. 2004.** Ösophagus und Magenkarzinom. *Der Internist*. 2004, 45: 756-768.
- Frisancho AR. 1981.** New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr*. 1981, 34(11):2540-5.
- Glare P, Jongs W, Zafiroopoulos B. 2011.** Establishing a cancer nutrition rehabilitation program (CNRP) for ambulatory patients attending an Australian cancer center. *Support Care Cancer*. 2011, 19(4):445-54.
- Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, Burrows J, Lis CG, Grutsch JF. 2005.** Prognostic significance of Subjective Global Assessment (SGA) in advanced colorectal cancer. *Eur J Clin Nutr*. 2005, 59(1):35-40.
- Halpern-Silveira D, Susin LR, Borges LR, Paiva SI, Assunção MC, Gonzalez MC. 2010 .** Body weight and fat-free mass changes in a cohort of patients receiving chemotherapy. *Support Care Cancer*. . May 2010, 18(5):617-25. Epub 2009 Jul 21.
- Khalid U, Spiro A, Baldwin C, Sharma B, McGough C, Norman AR, Eisen T, O'Brien ME, Cunningham D, Andreyev HJ. 2007.** Symptoms and weight loss in patients with gastrointestinal and lung cancer at presentation. *Support Care Cancer*. 2007, 15(1):39-46.

- Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z und Group, Ad Hoc ESPEN Working. 2003.** Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr.* 2003, 22(3):321-36.
- Kyle UG, Kossovsky MP, Karsegard VL, Pichard C. 2006.** Comparison of tools for nutritional assessment and screening at hospital admission: a population study. *Clin Nutr.* 2006, 25(3):409-17.
- Kyle UG, Piccoli A, Pichard C. 2003.** Body composition measurements: interpretation finally made easy for clinical use. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2003, 6(4):387-93.
- Lis CG, Gupta D, Lammersfeld CA, Markman M, Vashi PG. 2012.** Role of nutritional status in predicting quality of life outcomes in cancer - a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J.* 2012 Apr 24;11(1):27. 2012, 11(1):27.
- Mariani L, Lo Vullo S, Bozzetti F und Group, on behalf of the SCRINIO Working. 2011 .** Weight loss in cancer patients: a plea for a better awareness of the issue. *Support Care Cancer.*, 2011 .
- Martin L, Lagergren P. 2009.** Long-term weight change after oesophageal cancer surgery. *Br J Surg.* 2009, 11:1308-14.
- Mattox, TW. 2005.** Treatment of unintentional weight loss in patients with cancer. *Nutr Clin Pract.* Aug 2005, 20(4):400-10.
- Mayer F, Kanz L, Zürcher G. 2008.** Gastrointestinale Nebenwirkungen und Ernährung bei Tumorthherapie. *Onkologe.* 2008, 14:58-64.
- McCallum PD. 2006.** Nutrition Screening and Assessment in Oncology. [Buchverf.] Molseed LL, McCallum PD, Grant B, Elliott L. *The Clinical Guide to Oncology Nutrition Second Edition.* Chicago, Illinois : Amer Dietetic Assn; Auflage: 0002, 2006.
- Meier R. 2007.** Pathogenese der Tumorkachexie. *Schweizer Zeitschrift für Ernährungsmedizin.* 4, 2007.
- Miner TJ, Brennan MF, Jaques DP. 2004.** A prospective, symptom related, outcomes analysis of 1022 palliative procedures for advanced cancer. *Ann Surg.* 2004, (4):719-26.

- Moehler M, Al-Batran SE, Andus T, Anthuber M, Arends J, Arnold D, Aust D, Baier P, Baretton G, Bernhardt J, Boeing H, Böhle E, Bokemeyer C, Bornschein J, Budach W, Burmester E, Caca K, Diemer WA, Dietrich CF, Ebert M, Eickhoff A, Ell C, Fahlke J, Feussner. 2011.** S3-Leitlinie „Magenkarzinom“ – Diagnostik und Therapie des Magens und des ösophagogastralen Übergangs. *Z Gastroenterol.* 2011, 49:461-531.
- Norman K, Stobäus N, Smoliner C, Zocher D, Scheufele R, Valentini L, Lochs H, Pirlich M. 2010 .** Determinants of hand grip strength, knee extension strength and functional status in cancer patients. *Clin Nutr.* . Oct 2010, 29(5):586-91. Epub 2010 Mar 17.
- Norman K, Stobäus N, Zocher D, Bosy-Westphal A, Szramek A, Scheufele R, Smoliner C, Pirlich M. 2010 .** Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and mortality in patients with cancer. *Am J Clin Nutr.* . Sep 2010, 92(3):612-9. Epub 2010 Jul 14.
- Oberholzer R, Blum D, Strasser F. 2011.** *Diet and Nutrition in palliative Care.* Boca Raton : CRC Press Taylor & Francis Group, 2011. 978-1-4398-1932-6.
- Peñalva A, San Martín A, Rosselló J, Pérez-Portabella C, Palacios A, Julià A, Planas M. 2009.** Oral nutritional supplementation in hematologic patients. *Nutr Hosp.* 2009, 1:10-6.
- Pirlich M, Schwenk A, Müller MJ. 2003.** DGEM Guidelines Enteral Nutrition: Nutritional Status. *Aktuelle Ernährungsmedizin.* 28, 2003, Bde. Supplement1: S10-S25.
- Pirlich, M. 2004.** Was ist Mangelernährung? *Wien Klin Wochenschr.* 2004, 116/17–18: 575–578.
- Preston T, Fearon KC, McMillan DC, Winstanley FP, Slater C, Shenkin A, Carter DC. 1995.** Effect of ibuprofen on the acute-phase response and protein metabolism in patients with cancer and weight loss. *Br J Surg.* 1995, (2):229-34.
- Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Camilo ME. 2003.** Does nutrition influence quality of life in cancer patients undergoing radiotherapy? *Radiother Oncol.* 2003, (2):213-20.
- Sarhill N, Mahmoud F, Walsh D, Nelson KA, Komurcu S, Davis M, LeGrand S, Abdullah O, Rybicki L. 2003.** Evaluation of nutritional status in advanced metastatic cancer. *Support Care Cancer.* 2003, (10):652-9.

- Sarhill N, Mahmoud FA, Christie R, Tahir A. 2003.** Assessment of nutritional status and fluid deficits in advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Care.* 2003, 20(6):465-73.
- Stratton RJ, Green CK, Elia M. 2003.** *Disease-related Malnutrition: an evidence-based approach to treatment.* Oxon : CABI Publishing, 2003.
- Sucak GT, Suyani E, Baysal NA, Altındal S, Çakar MK, Akı ŞZ, Yeğın ZA, Şanlier N. 2012.** The role of body mass index and other body composition parameters in early post-transplant complications in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation with busulfan-cyclophosphamide conditioning. *Int J Hematol.* 2012, (1):95-101.
- Tiernes AJ. 1996.** Undernutrition and elderly hospital patients: a review. *J Adv Nurs.* 1996, 23:228-46.
- Tisdale MJ. 2009.** Mechanisms of cancer cachexia. *Physiol Rev.* Apr 2009, 89(2):381-410.
- Van Cutsem E, Arends J. 2005.** The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs.* 2005, Suppl 2:S51-6.
- Williams ML, Torres-Duarte A, Brant LJ, Bhargava P, Marshall J, Wainer IW. 2004.** The relationship between a urinary cachectic factor and weight loss in advanced cancer patients. *Cancer Invest.* 2004, (6):866-70.
- Zürcher G. 2004.** Aureichende Energie- und Nährstoffzufuhr Ernährungsstrategien beim Tumorpatienten. *Klinikerzt.* 2004, Bd. 33, 12: 360-66.

### Online-Quellen

**<http://www.endokrinologikum.com>.**

[http://www.endokrinologikum.com/upload/files/PDF/z\\_pdfdateien\\_72\\_061106\\_Referenzbereiche\\_Basislabor\\_ENDOKRINOLOGIKUM.pdf](http://www.endokrinologikum.com/upload/files/PDF/z_pdfdateien_72_061106_Referenzbereiche_Basislabor_ENDOKRINOLOGIKUM.pdf). [Online] MediVision Betriebsgesellschaft mbH. [Cited: Mai 22, 2012.]

### DANKSAGUNG

Die vorliegende Studie wurde kooperativ an der *Universität Hohenheim* und der *Onkologischen Tagesklinik des Uniklinikums Tübingen* durchgeführt. Ich danke allen, die mir bei der Durchführung und Erstellung der Dissertation geholfen haben:

- meinem Doktorvater, **Herrn Prof. Dr. med. Hans Konrad Biesalski**, für die Überlassung des Themas und die wissenschaftliche, vertrauensvolle Betreuung während der Studiendauer
- **Frau Dr. rer. nat. Christine Lambert** für ihre engagierte und motivierende Betreuung, die zielführenden Hinweise bei der Erstellung der Arbeit sowie das abschließende Lektorat.
- **Herrn Prof. Dr. Dr. med. Frank Mayer** für die Möglichkeit, Patienten der Onkologischen Tagesklinik für die Studie zu rekrutieren, fachliche Hinweise während der gesamten Studiendauer und die Bereitstellung eines vollausgestatteten Arbeitsplatzes an der Universitätsklinik Tübingen
- **Herrn Dr. rer. nat. Paul Urbain** für die fachlichen Diskussionen und die Überlassung der Patientendaten der Uniklinik Freiburg
- **Herrn Ulrich Forster** für die Einarbeitung in SPSS®
- **Herrn Christian Widmer** für seine Arbeit bei der Umstrukturierung des Programms oncoMAT und fachliche Hinweise zu statistischen Verfahren
- **den Schwestern der Onkologischen Tagesklinik Tübingen** sowie **Frau Ute Berger** vom Zentrum für Gastrointestinale Onkologie für die kollegiale Integration in das Team
- **Frau Dr. med Susanne Kolodziej, Frau Dr. med Karin Keller-Matschke, Herrn Dr. med Stefan Eehalt** für fachliche Gespräche und private Motivation
- **meiner Familie** für die stete und liebe Unterstützung während meiner Promotion- vor allem **meiner Mutti** für die vielen aufmunternden Gespräche und das Lektorat meiner Arbeit
- **dem Zentrum für Ernährungsmedizin Tübingen - Hohenheim** und **day-med-concept GmbH/ Berlin** für die finanzielle Unterstützung
- **allen Teilnehmern dieser Studie**, die sich für die Befragungen und Untersuchungen zur Verfügung gestellt haben.

## ANHANG

ABBILDUNG 19: PATIENTENINFORMATION UND EINWILLIGUNG



In Zusammenarbeit von:

UNIVERSITÄT HOHENHEIM  
Institut für Biologische Chemie und  
Ernährungswissenschaft  
Emil-Wolff-Str. 14, 70599 Stuttgart  
Prof. Dr. H.K. Biesalski

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄTSKLINIK  
TÜBINGEN  
Innere Medizin II, Onkologie, Hämatologie,  
klinische Immunologie, Rheumatologie  
und Pulmologie  
Otfried-Müller-Straße 10 72076 Tübingen  
P.O.Dr., Dr. med. F. Mayer

### **Patienteninformation und Einverständniserklärung**

zur Teilnahme an einer Untersuchung zur Erfassung des Ernährungszustandes  
bei Krebspatienten vor und während der Therapie.

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie bitten als freiwilliger Teilnehmer an einer wissenschaftlichen  
Untersuchung zum Thema

**„Entwicklung eines neuen Systems zur Erfassung des  
Ernährungszustandes onkologischer Patienten“**

teilzunehmen.

Dieses Formular soll dazu dienen, Sie über diese Untersuchung aufzuklären und Ihr Einverständnis für eine Teilnahme zu erhalten. Bevor Sie sich entscheiden an der Studie teilzunehmen, lesen Sie bitte dieses Informationsblatt sehr sorgfältig durch. Am Ende dieser Patienteninformation befindet sich ein Formular für Ihr schriftliches Einverständnis, ohne das eine Aufnahme in diese Studie nicht möglich ist. Unterschreiben Sie die Einverständniserklärung nur, wenn Sie Art und Ablauf der Untersuchung vollständig verstanden, alle Fragen mit Ihrem Arzt geklärt haben, sich über Ihre Rechte und Pflichten als Teilnehmer im Klaren und bereit sind, der Teilnahme zuzustimmen.

### Worum geht es in dieser Untersuchung?

Onkologische Patienten sind oft mangelernährt. Die Angaben zur Häufigkeit liegen zwischen 30 und 90 %, je nach Art, Lokalisation und Stadium der Tumorerkrankung sowie der Tumorthherapie.

Bereits durchgeführte Studien deuten darauf hin, dass ein schlechter Ernährungszustand mit einer schlechten Therapieverträglichkeit und somit einer verminderten Lebensqualität verbunden ist. Im Umkehrschluss sollte ein guter Ernährungsstatus mit einer besseren Therapieverträglichkeit verbunden und dies gilt es zu überprüfen.

### Welche Daten werden eigentlich erhoben?

Es werden vorwiegend Daten erhoben, die zur Beurteilung des Ernährungszustandes und der Therapieverträglichkeit dienen und Aussagen zu Lebens- und Essgewohnheiten zulassen:

- Gewicht, Größe
- Blutwerte (C-reaktives Protein, Gesamteiweiß, Albumin)
- Diagnose und Therapie
- Beschwerden und Nebenwirkungen der Therapie
- Informationen zu Ernährungsgewohnheiten- Freiburger Ernährungsprotokoll
- Abfrage über künstliche Ernährung bei vergangenen Therapien
- evt. Bestimmung der Körperzusammensetzung mittels der sogenannten Bioelektrische Impedanzanalyse - BIA („Fettwaage“)
- evt. Hautfaltendicke im Bereich des Oberarms (Fettreserven)
- Oberarmumfang

### Welches Risiko bzw. Nutzen hat diese Untersuchung für Sie?

Alle Messmethoden sind absolut sicher und stellen keine Gefahr für Sie da. Die meisten Blutwerte, die wir erheben, werden ohnehin routinemäßig gemessen. Die zusätzlichen Blutwerte werden im Labor nachbestellt.

Durch die Untersuchung kommt es zu einer Beurteilung Ihres Ernährungszustandes, wodurch eine eventuell bestehende Mangelernährung und die Notwendigkeit einer Ernährungstherapie frühzeitig festgestellt werden kann.

Alle anfallenden Kosten werden von der Universität Hohenheim übernommen.

### Was wird während der Untersuchung zusätzlich auf Sie zukommen?

Da viele für die Studie notwendige Daten routinemäßig in der Klinik erhoben werden, werden keine weiteren Belastungen durch die Studienteilnahme auf Sie zukommen. Der Zeitaufwand für die Messung der Körperzusammensetzung bzw. der Hautfaltendicke beträgt max. 20 Minuten. Die Bestimmung Ihres Ernährungszustandes wird in der Regel monatlich durchgeführt. Sie benötigen keinen zusätzlichen Termin, sondern werden zum richtigen Zeitpunkt aufgesucht.

### Kann man aus der Studie vorzeitig ausscheiden?

Die Teilnahme an der Studie erfolgt auf freiwilliger Basis. Falls Sie nach dem Lesen dieses Informationsblattes oder nach dem Gespräch mit Herrn Renger nicht mehr an der Studie teilnehmen möchten, sagen Sie es bitte! Sie können jederzeit, auch während der laufenden Studie, Ihre Einwilligung ohne Angaben von Gründen zurückziehen.

### Wie vertraulich werden die ermittelten Daten behandelt?

Die im Rahmen der Untersuchung gewonnenen Daten werden unter einer Patientenidentifikationsnummer elektronisch gespeichert, ohne Namensnennung in Protokollbüchern dokumentiert und zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung verarbeitet. Die Vertraulichkeit Ihrer Daten ist gewährleistet und wird durch die Identifikationsnummern sichergestellt. Ihr Name wird daher in keinem Fall in Protokollen oder Datenbanken auftreten. Die Vorschriften der ärztlichen Schweigepflicht und die Bestimmungen des Datenschutzes werden eingehalten.

#### Verantwortlicher Stellvertreter:

PD. Dr. med. Dr. Frank Mayer  
Medizinische Universitätsklinik Tübingen  
Innere Medizin II, Abteilung Onkologie, Hämatologie, klinische Immunologie,  
Rheumatologie und Pulmologie

#### Durchführung der Studie:

Dipl.-Trophologe Sebastian Renger  
Universität Hohenheim  
Institut für Biologische Chemie und Ernährungswissenschaft  
Tel: 07071/ 29 85 99 8  
[Sebastian.Renger@med.uni-tuebingen.de](mailto:Sebastian.Renger@med.uni-tuebingen.de)

**Einverständniserklärung**

**Die Teilnahme an der Studie setzt Ihre schriftliche Einwilligung voraus.**

Sollten Sie weitere Fragen zur Untersuchung oder zu Ihren Rechten und Pflichten Als Studienteilnehmer haben, oder bestehen noch Unklarheiten, wenden Sie sich bitte an Herrn Sebastian Renger oder Ihren verantwortlichen Betreuer Herrn PD Dr. Dr. med. Frank Mayer.

**Diese schriftliche Information erfolgte im Zusammenhang einer ausführlichen mündlichen Aufklärung über die Studie.**

Ort/ Datum Tübingen, den .....

.....  
(Vorname und Name in Druckbuchstaben)

.....  
(Unterschrift des Patienten)

.....  
(Vorname und Name in Druckbuchstaben)

.....  
(Unterschrift des Prüfers)

TABELLE 18:CRF-TABELLE ZU NEBENWIRKUNGEN

■ BESCHWERDEN & NEBENWIRKUNGEN:				
MESSPUNKT	1	2	3	4
	MOMENTAN	MOMENTAN	MOMENTAN	MOMENTAN
VERMINDERTER APPETIT <sup>S</sup>	*			
ÜBELKEIT <sup>S</sup>				
ERBRECHEN <sup>S</sup>				
GESCHMACKSVERÄNDERUN GEN				
MUNDTROCKENHEIT				
MUKOSITIS + GRAD				
SCHLUCKBESCHWERDEN				
KAUPROBLEME				
ABDOMINELLE SCHMERZEN				
DURCHFALL <sup>S</sup>				
OBSTIPATION				
ERSCHÖPFUNG				
FIEBER				
SCHMERZEN				
SCHWINDEL				
SCHLAFPROBLEME				

\* Codierung der Stärke & Häufigkeit der Nebenwirkungen:

+ leicht   ++ mittel   +++ stark   - nicht aufgetreten

## Anhang

TABELLE 19: BESCHREIBUNG DER ECOG-PS

Karnofsky-Index	ECOG-PS	Beschreibung
100 %	0	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit.
90 %		Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome
80 %	1	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich, deutliche Symptome
70 %		Selbstversorgung, normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich
60 %	2	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen
50 %		Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen
40 %	3	Behindert, Qualifizierte Hilfe benötigt
30 %		Schwerbehindert, Hospitalisation erforderlich
20 %	4	Schwerkrank, intensive medizinische Maßnahmen erforderlich
10 %		Moribund, unaufhaltsamer körperlicher Verfall
0 %	5	Tod

TABELLE 20: EMETOGENES RISIKO VON BESTIMMTEN WIRKSTOFFEN NACH BASCH ET AL., 2011

Emetogenes Risiko	Häufigkeit von Erbrechen	Score-Wert	Wirkstoff	
hoch	> 90 %	3	Cisplatin Cyclophosphamid $\geq 1.500$ mg/m <sup>2</sup> Carmustin Lomustin	Dacarbazin Streptozotocin Dactinomycin
moderat	30 – 90 %	2	Azacitidin Alemtuzumab Bendamustin Carboplatin Clofarabin Cyclophosphamid < 1.500 mg/m <sup>2</sup> Cytarabin > 1 g/m <sup>2</sup> Daunorubicin Doxorubicin	Epirubicin Idarubicin Ifosfamid Methotrexat > 1.000 mg/m <sup>2</sup> Melphalan > 50 mg/m <sup>2</sup> Irinotecan Oxaliplatin Procarbacin (oral) Temozolamid
niedrig	10 – 30 %	1	Topotecan Asparaginase Cytarabin < 1.000 mg/m <sup>2</sup> Paclitaxel Docetaxel Etoposid	Cabazitaxel Liposomales Doxorubicin Mitomycin C Mitoxantron Capecitabin

## Anhang

---

			5-Fluorouracil Methotrexat > 50 mg/m <sup>2</sup> < 250 mg/m <sup>2</sup> Pemetrexed	Gemcitabin Bortezomib Trastuzumab
minimal	< 10 %	0	Bleomycin Busulfan Hydroxyurea Chlorambucil (oral) Cladribin Fludarabin Pralatrexat	Vinorelbin Vinblastin Vincristin Rituximab Gemtuzumab Bevacizumab

# Curriculum Vitae

---

## Persönliche Angaben

Name Sebastian Renger  
Geburtsdatum 18. Juni 1984  
Familienstand ledig

## Ausbildung und berufliche Tätigkeit

04/2009- 10/2012 **Doktorand**  
*Universität Hohenheim, Stuttgart-Hohenheim*  
- Prädiktion und Behandlung einer Mangelernährung bei  
Tumorpatienten in der onkologischen Ambulanz der  
Universitätsklinik Tübingen

10/2008 **Abschluss als Diplom-Ernährungswissenschaftler (Note 2,2)**  
(Diplom-Trophologe)  
*Friedrich-Schiller-Universität, Jena*

10/2003-10/2008 **Studium der Ernährungswissenschaft/ Trophologie**  
*Friedrich-Schiller-Universität, Jena*

**Diplomarbeit (Note 1,7)**  
„Nachweis von Allergenen in Lebensmitteln: Vergleich zwischen  
DNA-analytischen und immunologischen Verfahren“  
*Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin*

06/2003 **Abitur (Note 1,5)**  
*Staatliches Gymnasium Georgianum, Hildburghausen*

## Publikation

05/2011 **Renger S, Mayer F. An Overview of Gastrointestinal Side Effect  
Tumour Therapy: Implications for Nutrition; The Handbook of  
Nutrition and Diet in Palliative Care. V.R.Preedy, King's College  
London, UK**

## Fortbildungen/ Kongresse

05/2012 **Qualitätszirkel „Elektronische Tumorkonferenz für  
Zuweisende Fachärzte“ – Seminar des „Zentrums für  
Gastrointestinale Onkologie“**  
Technische Betreuung des Seminars

11/2011 **Teilnahme und Durchführung des Moduls  
„Ernährungsabhängige Erkrankungen – molekulare  
Mechanismen“**  
Betreuung von Studenten bei deren Präsentationen  
Moderation der Diskussion

10/2010 **Teilnahme am Expertentreffen zu onkoMAT in Alzey**  
Vortrag und Diskussion

## Curriculum Vitae

---

- 10/2010 **Teilnahme am Investigator-Meeting Abbott in Madrid**
- 07/2010 **Fortbildung zum Prüfarzt GCP nach AMG**
- 06/2010 **„Ernährung 2010 Mitten in der Medizin“ Leipzig**  
Gemeinsame Tagung von DGEM, AKE, GESKES und VDOE
- Abstract
  - Posterpräsentation
- 02/2010 **29. Deutscher Krebskongress 2010 Berlin**  
Kongress der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft)
- Abstract
  - Vortrag
- 11/2009 **„Krebs und Outcome: Wie ist die Evidenz?“ Bad Homburg**  
Symposium der Deutschen Krebsgesellschaft und der Stiftung Leben mit Krebs
- Programm-Vorstellung/ Posterpräsentation
- 11/2009 **Präventionskonzepte in der Ernährungsmedizin**  
2. Kongress des Zentrums für Ernährungsmedizin (ZEM)
- Posterpräsentation
- 10/2007-08/2008 **Diplomand am Bundesinstitut für Risikobewertung Berlin**
- Immunologischer Nachweis von Allergenen mittels *Elisa-Test*
  - *Real-time PCR* zum Nachweis von DNA

## **Eidesstattliche Erklärung**

---

### **Erklärung gemäß §8 Absatz 2 Aufzählungspunkt 2 der Promotionsordnung zum Dr. rer. nat. der Universität Hohenheim**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorgelegte Dissertation selbständig angefertigt und nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe. Wörtlich oder inhaltlich übernommene Stellen sind als solche gekennzeichnet.

Stuttgart, den 05.07.2012

.....  
Sebastian Renger