

Aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A

- Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. M. Lerch -

der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

**L-Carnitin Supplementierung in der Behandlung des
fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms
(CARPAN-Studie)**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Wissenschaften in der Medizin

(Dr. rer. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

2011

vorgelegt von: Kathleen Kraft

geb. am: 06.01.1979

in: Wolfen

Dekan: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. M. M. Lerch

2. Gutachter: Prof. Dr. med. A. Weimann

Tag der Disputation:20.09.2011

Meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG	4
1.1 Das Pankreaskarzinom	4
1.1.1 Epidemiologie	4
1.1.2 Risikofaktoren	4
1.1.3 Pathophysiologie und Histologie	5
1.1.4 Klassifikation und Stadieneinteilung	6
1.1.5 Klinik	7
1.1.6 Diagnostik	7
1.1.7 Therapie	8
1.1.9 Tumorkachexie	10
1.1.10 Tumorassoziertes Fatigue-Syndrom	11
1.1.11 Ernährungstherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreas- karzinom	12
1.2 L-Carnitin	13
1.2.1 Biochemie und Physiologie des L-Carnitins	13
1.2.2 Funktion von L-Carnitin im Stoffwechsel	14
1.2.3 weitere Aufgaben von L-Carnitin	15
2 FRAGESTELLUNG	17
3 METHODEN	18
3.1 Studiendesign	18
3.1.1 Studientyp und Prüfzentren	18
3.1.2 Dauer der Datenerhebung	18
3.1.3 Ziele der Studie	18
3.1.4 Einschluss- und Ausschlusskriterien	19

3.1.5 Randomisierung.....	20
3.1.6 Studienablauf.....	20
3.2 Messung der klinisch relevanten Parameter.....	21
3.2.1 Laborparameter	21
3.2.2 Ernährungszustand.....	22
3.2.3 Lebensqualität und tumorassoziiertes Fatigue-Syndrom	25
3.2.4 Überlebensdauer und Krankenhausaufenthalt	26
3.2.5 Begleittherapien	27
3.2.6 Abbruch der Behandlung.....	27
3.2.7 Studienmedikation	27
3.2.8 Statistische Analyse.....	28
3.2.9 Ethik und Datenschutz.....	29
3.2.10 Versicherung.....	29
4 ERGEBNISSE	30
4.1 Visitenteilnahme und Studienablauf.....	30
4.2 Abbruchgründe	31
4.3 Demographie	31
4.4 Studienzentren	33
4.5 Diagnose des Pankreaskarzinoms	33
4.6 Chemotherapie	34
4.7 Lebensgewohnheiten	34
4.8 Unerwünschte Ereignisse (AE) und schwere unerwünschte Ereignisse (SAE).....	37
4.9 Überlebensdauer und Krankenhausaufenthalt.....	39
4.10 Laborwerte.....	42
4.10.1 Proinflammatorische Zytokine	42

4.10.2 Standardlaborparameter.....	42
4.11 Ernährungszustand	45
4.11.1 Gewichtsveränderungen.....	45
4.11.2 Parameter der BIA - Messung.....	46
4.11.3. Ernährungstherapie	49
4.12 Lebensqualität	51
4.12.1 EORTC-QLQ-C 30 und PAN 26.....	51
4.12.2 Brief Fatigue Inventory (BFI)	58
5 DISKUSSION	61
5.1 Demographische Daten	61
5.2 Nebenwirkungen.....	61
5.3 Laborparameter	62
5.4 Ernährungszustand	63
5.5 Lebensqualität	64
5.6 Überlebensdauer und Krankenhausaufenthalte	65
5.7 Einschränkungen und Bias	66
6 ZUSAMMENFASSUNG	68
7 ANHANG	69
8 LITERATURVERZEICHNIS	75
9 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	81
10 ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	83
11 TABELLENVERZEICHNIS.....	85
12 EIDESSTAATLICHE ERKLÄRUNG.....	87
13 LEBENSLAUF.....	88
14 DANKSAGUNG.....	92

1 EINLEITUNG

1.1 Das Pankreaskarzinom

1.1.1 Epidemiologie

In Deutschland beläuft sich die Inzidenz des Pankreaskarzinoms auf etwa 11 800 bis 13 500 Neuerkrankungen pro Jahr [1, 2]. Das Pankreaskarzinom rangiert in der Gesamttumorstatistik beim Mann an sechster, bei der Frau an achter Stelle. Es ist nach dem Kolon- und dem Magenkarzinom der dritthäufigste Tumor des Gastrointestinaltraktes [3]. Pankreaskarzinome machen insgesamt etwa 3% aller Krebserkrankungen aus. Von allen Krebstodesfällen werden 5% durch Pankreaskarzinome verursacht. Damit sind sie die vierthäufigste Krebstodesursache bei Männern und Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt für Männer bei 67 Jahren, für Frauen bei 74 Jahren und ist entsprechend jeweils höher als für Karzinome anderer Organe. Im europäischen Vergleich bewegen sich in Deutschland die geschätzten Erkrankungsraten im oberen Bereich und werden nur noch von denen in Finnland, Österreich, Italien und Dänemark übertroffen. Die niedrigsten Inzidenzen finden sich in Spanien und Frankreich. Die geschätzten Neuerkrankungsraten an Pankreaskarzinomen sowie die Sterblichkeit bleiben in Deutschland seit den 90er Jahren konstant [1].

1.1.2 Risikofaktoren

Eindeutige Risikofaktoren für das Pankreaskarzinom sind das Rauchen, ein hoher Body Mass Index (BMI) und eine positive Familienanamnese [4, 5]. Entgegen den Ergebnissen früherer Publikationen [6] scheint starker Kaffeeconsum kein signifikanter Risikofaktor zu sein [5]. Als gesichert disponierende Faktoren gelten Diabetes mellitus, chronische Pankreatitis – insbesondere in Kombination mit Rauchen - und eine fettreiche Ernährung. Risiko mindernd kann eine Ernährungsweise sein, die durch einen hohen Anteil an Gemüse und Obst gekennzeichnet ist [1]. Die in organischen Lösungsmitteln enthaltenen Nitrosaminverbindungen induzieren im Tierexperiment Pankreaskarzinome [7]. In den letzten Jahren gibt es immer mehr Hinweise darauf, dass genetische Faktoren, insbesondere die hereditäre Pankreatitis, die Inzidenz des Pankreaskarzinoms erhöhen [8]. Diese folgt einem autosomal dominanten Erbgang und geht mit einem 50 bis 100-fach erhöhtem Risiko einher, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken. In 70 % der Fälle werden Mutationen am kationischen Trypsinogen-Gen

gefunden. Bei Rauchern mit entsprechender Mutation besteht ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko [9]. Bei Patienten mit idiopathischer Pankreatitis sind zudem Mutationen im Gen des CFTR (cystic fibrosis conductance regulator) beschrieben, einem Chloridkanal, dessen genetische Veränderungen bisher nur mit der klassischen Mukoviszidose in Verbindung gebracht wurden. Mutationen im Gen des Proteaseninhibitors SPINK-1 spielen bei der Entstehung ebenfalls eine Rolle [10].

Auch familiäre Syndrome wie das Peutz-Jeghers Syndrom oder das vererbare nicht-polypöse kolorektale Karzinom erhöhen das Risiko des Pankreaskarzinoms. Eine familiäre Häufung des Mamma-Karzinoms (mit BRCA₂ Mutationen) oder des atypischen multiplen Melanom Syndroms konnte ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Pankreaskarzinoms in Verbindung gebracht werden [11].

1.1.3 Pathophysiologie und Histologie

Den größten Teil der bösartigen Pankreastumore stellt das vom Pankreasgangepithel ausgehende duktale Adenokarzinom dar. Dieses befindet sich zu 70% im Kopf, zu 20% im Corpus und zu 10% im Schwanzbereich [12]. Makroskopisch erscheinen die Pankreaskarzinome derb-weißlich und sind häufig gekennzeichnet durch zentrale Gewebnekrosen und perifokale Bindegewebsneubildungen, welche sowohl im Primärtumor wie auch in dessen Metastasen auftreten. Die dukталen Adenokarzinome des Pankreas weisen nach histologischer Einteilung verschiedene Grade der Gewebsausreifung auf. Gut differenzierte Tumore bilden dicht gelagerte Tumordrüsenschläuche. Für die weniger ausgereiften Karzinome ist das Nebeneinander von hoch differenzierten und weniger ausgereiften Drüsenformationen typisch. Histologisch lassen sich vier Sonderformen des dukталen Adenokarzinoms unterscheiden: das muzinöse Adenokarzinom, das Siegelringkarzinom, das adenosquamöse Adenokarzinom und das pleomorph-riesenzellige Karzinom. Immunhistochemisch exprimieren die dukталen Pankreaskarzinome CEA und Ca 19-9 [3]. Sehr selten auftretende Sarkome machen 1% aller malignen Pankreastumore aus und treten bevorzugt im Kindesalter auf. Das Azinuszellkarzinom geht von den Drüsenazini aus und macht ebenfalls lediglich einen Anteil von 1% aller Pankreaskarzinome aus.

1.1.4 Klassifikation und Stadieneinteilung

Tabelle 1 und 2 zeigen die Klassifikation und die Stadieneinteilung des Pankreaskarzinoms. Sie erfolgen nach dem Tumor-Nodus-Metastase-System der Union internationale contre le cancer (UICC) [13] und der Stadiengruppierung der American Joint Committee on Cancer [14]. Die pT -, pN -, und pM - Kategorien (Pathologische Klassifikation) entsprechen den T-, N- und M- Kategorien. Die präoperative Stadieneinteilung erfolgt endosonographisch (uTNM) sowie radiologisch (cTNM) und ist Grundlage für das weitere therapeutische Vorgehen.

Tab. 1: Klassifikation nach dem TNM-System (UICC, 7. Auflage 2009)

T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor begrenzt auf Pankreas, 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor begrenzt auf Pankreas, mehr als 2 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor breitet sich in Duodenum, D. choledochus und/oder peripankreatischen Gewebe aus
T4	Tumor breitet sich in Magen, Milz, Kolon und/oder benachbarte große Gefäße aus
N	Regionäre Lymphknoten
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
N1a	Metastase in einem einzelnen regionären Lymphknoten
N1b	Metastasen in mehreren regionären Lymphknoten
M	Fernmetastasen
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tab. 2: Stadiengruppierung nach dem TNM-System (7. Auflage 2009)

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium Ib	T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium III	T4	jedes N	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

Oft durchbricht das Pankreaskarzinom ab einer Größe von etwa 2 cm die Pankreaskapsel, ohne dass zu diesem Zeitpunkt bereits Symptome bestehen. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung überschreitet es meist die Organgrenze und bricht in das peripankreatische Gewebe und in die Lymphgefäße ein. Sehr häufig und frühzeitig weist das Pankreaskarzinom eine perineurale Infiltration auf, welche für die Prognose entscheidend ist.

1.1.5 Klinik

Die duktaalen Adenokarzinome des Pankreas werden meist erst im fortgeschrittenen Stadium symptomatisch und weisen dann eine deutlich schlechtere Prognose auf. Zu den typischen ersten Symptomen zählen eine progrediente Gewichtsabnahme und gürtelförmige Oberbauchbeschwerden im Sinne eines Druckgefühles oder ein schmerzloser Ikterus [15]. Heftige Schmerzen weisen meist schon auf ein fortgeschrittenes Stadium mit Infiltration der Nervengeflechte oder Kompressions-symptomatik hin. Dies beinhaltet auch eine Kompression des benachbarten Duodenums mit konsekutiver Übelkeit und Erbrechen. Unter allen gastroenterologischen Tumorerkrankungen ist das Pankreaskarzinom mit dem höchsten Ausmaß an Tumorkachexie assoziiert [16]. Das Ausmaß derselbigen ist, nach einer Studie von Bachmann et al., mit einer schlechteren Prognose in Verbindung zu bringen [13] (siehe Kapitel 1.1.9).

1.1.6 Diagnostik

Zum Fehlen typischer Frühsymptome, zumindest beim duktaalen Pankreaskarzinom, kommt das Fehlen von wirksamen Screening Methoden. Eine Erhöhung der Amylase

oder ein weiterer Parameter einer akuten Pankreatitis kann auf eine Tumorobstruktion hinweisen. Häufig sind Laborparameter im Sinne einer Tumoranämie verändert. Tumormarker wie das carcinoembryonale Antigen (CEA) oder Ca 19-9 können lediglich im Rahmen der Verlaufskontrolle eingesetzt werden, tragen jedoch nicht zur Frühdiagnostik bei [17]. Die schlechte Prognose des Pankreaskarzinoms beruht im Wesentlichen auf der Metastasenfreudigkeit, die meist in keiner Beziehung zur Größe des Primärtumors steht. Sie metastasieren primär lymphogen, zunächst in die regionären Lymphknoten aber auch hämatogen, in erster Linie in Leber und Lunge. Deshalb ist der Nachweis von Fernmetastasen in der Leber (Ultraschall, Computertomographie, Laparoskopie) oder der Lunge (Röntgen-Thorax), sowie der Nachweis einer ausgedehnten Lymphknotenmetastasierung häufig erstes Indiz für einen Primärtumor im Pankreas. Große Bedeutung kommt bei der Früherkennung der Sonographie zu. Mit dem endoskopischen Ultraschall steht eine Methode zur Verfügung, über die eine hochauflösende Darstellung der Pankreasregion möglich ist. Hier können auch kleine Tumore von unter einem Zentimeter mit hoher Sensitivität (>90%) diagnostiziert werden [18]. Da 95% aller Pankreaskarzinome vom Gangepithel ausgehen, war früher die Endoskopische Retrograde Cholangio-Pancreatikographie (ERCP) das aussagekräftigste Verfahren, jedoch nicht beweisend und indirekt. In der heutigen Zeit wird die ERCP immer mehr von weniger invasiven Bildgebungen z.B. der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) und der Computer-Tomographie (CT) verdrängt. Die CT des Abdomens wird als erste diagnostische Abklärung empfohlen [19]. Die Diagnose kann durch eine Endosonographie- gestützte Feinnadelpunktion gesichert werden. Bei papillennahen Tumoren sowie infiltrierendem Wachstum in die Gallenwege kann im Rahmen der Diagnosesicherung eine präoperative Biopsie im Zuge einer ERCP hilfreich sein. Bei einem negativen histologischen Ergebnis besteht bei klinischem Verdacht und Operabilität immer eine Operationsindikation [7].

1.1.7 Therapie

Die einzige kurative Behandlung des Pankreaskarzinoms besteht in der vollständigen Resektion. Eine Operation ist jedoch nur in 10 bis 20% der Fälle durchführbar, eine R0 Situation wird davon wiederum nur bei 50% der Patienten erreicht. Das klassische Resektionsverfahren für Pankreaskopfkarcinome stellt die partielle Duodeno-pankreatektomie mit subtotaler Magenresektion dar (Operation nach Kausch-Whipple) [20]. Alternativ wurde die pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie nach

Traverso als operatives Verfahren beim Pankreaskopfkarzinom beschrieben und wird zunehmend als operativer Standard betrachtet, da der gesamte Magen einschließlich Pylorus erhalten bleibt [21]. Die Pankreaslinksresektion mit oder ohne Splenektomie wird bei Pankreaskarzinomen im Schwanz und Korpusbereich durchgeführt [22].

Trotz Operation in kurativer Absicht ist eine definitive Heilung nur in etwa 10 bis 15 % der Fälle möglich. Oft findet sich innerhalb der ersten 2 bis 3 Jahre ein Rezidiv des Tumors. Die Hauptursache stellen die sogenannten residuellen Tumorzellen dar, sodass trotz R0 Situation eine frühe Metastasierung entlang der Perineuralscheiden auftritt [17]. Dann, und in primär nicht kurativ zu operierenden Fällen (bei Gefäßinvasion oder Metastasierung), bleibt eine palliative Chemotherapie die einzige Option. Zu den zentralen Problemen der Chemotherapie zählen eine hochgradige Resistenz des Pankreaskarzinoms gegenüber vielen verwendeten Therapeutika sowie die mit einer Hochdosis-Chemotherapie verbundenen Nebenwirkungen. Der palliative Vorteil muss bei diesen Patienten sorgfältig gegenüber den toxischen Effekten einer Chemotherapie abgewogen werden. Für die Erstlinientherapie des metastasierten Pankreaskarzinoms stehen zwei zugelassene Substanzen zur Verfügung: Gemcitabine und der Inhibitor der EGFR-assoziierten Tyrosinkinase Erlotinib, wobei eine Kombination aus beiden Substanzen als Behandlungsstandard empfohlen wird, wenn eine Hautreaktion auf Erlotinib nachweisbar ist [23]. Nach Versagen der Erstlinientherapie kann laut aktuellen Leitlinien eine Zweitlinientherapie durchgeführt werden, da Studien auf eine relevante Lebensverlängerung verweisen [24]. In verschiedenen Studien konnte auch einer adjuvanten Chemotherapie ein deutlicher Überlebensvorteil zugeschrieben werden (Conko-001 Studie, Espac-3 Studie). Diese wird vorzugsweise mit Gemcitabine, bei Unverträglichkeit mit 5-Fluorouracil durchgeführt und kann die 5-Jahresüberlebensrate auf 20 bis 25 % verdoppeln [17, 25].

1.1.8 Prognose

Die Heilungschancen für Patienten mit der Diagnose Pankreaskarzinom sind gering. Etwa 90% der Patienten sterben im ersten Jahr nach Diagnosestellung. Insgesamt ist von einer 5-Jahres-Überlebensrate von höchstens 3 bis 4 % auszugehen [2, 26]. Die mittlere Überlebenszeit für Patienten mit Metastasen beträgt 3 bis 6 Monate [19]. Etwa 20% der Patienten haben die Chance auf eine kurative Resektion, von denen aber wiederum nur 15 bis 20% die nächsten 5 Jahre überleben [27]. Prognostisch günstige Faktoren sind eine geringe Tumorausdehnung, möglichst ohne Beteiligung der

regionären oder anderer Lymphknoten sowie fehlende Metastasen. Die mittlere Überlebenszeit für Patienten nach Operation beträgt 15 bis 19 Monate [2, 28]. Bei 80% der Patienten beschränkt sich die medizinische Vorgehensweise auf eine rein palliative Behandlung. Fast alle Pankreaskarzinome nehmen einen fatalen Verlauf, da es sich vor allem um duktale Adenokarzinome handelt, welche meist erst nach Metastasierung in die regionären Lymphknoten und in andere Körpergebiete diagnostiziert werden. Inzidenz und Mortalität sind praktisch gleich. Deshalb hat eine effektive palliative Versorgung mit größtmöglicher Lebensqualität für die Patienten den höchsten Stellenwert im Rahmen der Behandlung des Pankreaskarzinoms.

1.1.9 Tumorkachexie

Der Begriff der Kachexie leitet sich aus dem Griechischen ab (*kakos* = „schlecht“ und *hexis* = „Zustand“). Er bezeichnet somit ursprünglich ganz allgemein einen schlechten körperlichen Zustand. Eine 2007 vorgestellte Definition beschreibt Kachexie als ein mit einer zugrundeliegenden Erkrankung einhergehendes, komplexes metabolisches Syndrom, das durch Muskelverlust mit oder ohne Rückgang der Fettmasse charakterisiert ist [29].

Die Ursachen der Kachexie bei Tumorpatienten lassen sich im Wesentlichen durch zwei Faktoren erklären: Gastrointestinale Funktionsstörungen führen über Malassimilation zu einer Verschlechterung des Ernährungszustandes, zum anderen führen tumorinduzierte Mediatoren Stoffwechselveränderungen herbei, die mit einer vermehrten Proteinabbaurate und einer gesteigerten Lipolyse im Fettgewebe einhergehen [30]. Pro-inflammatorische Zytokine wie der Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Interleukin-1, Interleukin-6 und Interferon- γ sind in der Lage, die Freisetzung von Leptin, einem in den Fettzellen produzierten anorexigenen Hormon, langfristig zu stimulieren [31, 32]. Dies führt zu einer Verminderung des Hungergefühls und fördert die tumorassoziierte Anorexie. In Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass das Neuropeptid γ , das im Thalamus das Hungergefühl stimuliert und die Nahrungsaufnahme beeinflusst, bei Patienten mit Karzinomkrankungen vermindert ist. Im Harn von Karzinompatienten wurde des Weiteren der Lipid-Mobilizing-Factor (LMF) gefunden, der über die Hemmung der Lipoproteinlipase zu einem gesteigerten Fettabbau führt [33]. Durch den in der Skelettmuskulatur gefundenen Proteolysis-Inducing-Factor (PIF) wird die Proteinsynthese gehemmt und die Proteinabbaurate deutlich erhöht [34].

Fast jeder Pankreaskarzinompatient hat zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits signifikant an Gewicht verloren und nimmt außerdem im Laufe der Erkrankung bis zu 25 % des Körpergewichts ab. Die Kachexie erhöht die Morbidität, die Mortalität, die chemotherapeutischen Ansprechraten und verstärkt andere Symptome wie Fatigue, Schwäche und Depression [35]. Diese katabole Stoffwechsellage wird durch eine Operation, Strahlentherapie, Chemotherapie oder durch körperliche Inaktivität verstärkt. Eine verminderte oder nicht ausreichende Nährstoffaufnahme durch Behinderung der Nahrungspassage bei einer Obstruktion oder einer Infektion im oberen Gastrointestinaltrakt, Beschwerden wie Völlegefühl, Verlust des Geschmacksempfindens, Mundtrockenheit, Appetitlosigkeit, Schmerzen, depressive Verstimmungen oder therapieinduzierte Übelkeit stellen weitere Ursachen dar. Dieser Symptomkomplex wird auch als tumorinduzierte Anorexie bezeichnet, weshalb auch von einem Anorexie-Kachexie-Syndrom gesprochen wird [36].

1.1.10 Tumorassoziertes Fatigue-Syndrom

Neben der Kachexie gibt es eine weitere zu berücksichtigende Komponente eines Tumorleidens, die die Lebensqualität maßgeblich beeinflusst – das Tumorassozierte-Fatigue-Syndrom. Dessen Behandlung wird mehr und mehr Bedeutung beigemessen. Das Fatigue-Syndrom wird bei Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden, insbesondere bei Pankreaskarzinomen und im Zuge einer Chemotherapie regelhaft gefunden. Es führt zu einer dramatischen Beeinträchtigung des physischen Status, wird jedoch häufig unterschätzt und nur selten adäquat therapiert [37-39]. Das Fatigue-Syndrom manifestiert sich auf verschiedenen Ebenen. Ursachen sind zum einen Anämie, metabolische Störungen, Mangelernährung, Depression, Schlafentzug sowie eine Tumor bedingte Zytokin-Sekretion [40]. Viele Patienten berichten auch wenige Tage nach Beginn einer Chemotherapie über erste klinische Fatigue-Symptome [39]. Dieser Tatsache wird jedoch wenig Beachtung geschenkt, da häufig andere Ursachen im Vordergrund stehen [40]. Vor dem Hintergrund einer regelhaft durchgeführten Chemotherapie und neuen Therapiekonzepten muss berücksichtigt werden, dass es in vielen Fällen zu einer Depletion von Mikronährstoffen im Körper kommt, die selten erkannt wird. Eine Chemotherapie verändert insbesondere die Funktion des Carnitin-Systems [41, 42].

1.1.11 Ernährungstherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom

Der Verlust an Körpergewicht ist ein häufiges Symptom bei der Erstdiagnose von Pankreaskarzinompatienten. Viele Studien konnten zeigen, dass ein schlechter Ernährungszustand bei Tumorpatienten mit einer eingeschränkten Prognose, verminderter Lebensqualität, begrenzter Leistungsfähigkeit und signifikant verkürzter Überlebenszeit verbunden ist. Eine ernährungstherapeutische Intervention sollte bereits bei Diagnosestellung erfolgen [43]. Erfolge durch eine vollwertige individuelle Normalkost sowie eine hochkalorische enterale Ernährungstherapie sind eher nicht überzeugend [44]. Aus diesem Grunde sollte nur über einen kurzen Zeitraum ein Interventionsversuch mit diesen Ernährungsformen versucht werden und bei ausbleibendem Erfolg frühzeitig auf die Möglichkeit einer parenteralen Ernährung zurück gegriffen werden. Indikationen hierfür sind:

- orale Nahrungsaufnahme < 500 kcal/Tag [Nahrungskarenz]
 - erwartet für 5 bis 7 Tage - Ernährungstherapie bei schwerer Mangelernährung
 - erwartet für mehr als 7 Tage - immer Ernährungstherapie
- orale Nahrungszufuhr < 60% des errechneten Bedarfs [unzureichende Energieaufnahme]
 - erwartet für mehr als 10 Tage - immer Ernährungstherapie
- die erkrankungsabhängig erwartete Überlebenszeit liegt bei mehr als vier Wochen
- es wird eine Stabilisierung oder Verbesserung des Allgemeinzustandes oder Parameter der Lebensqualität erreicht
- und der Patient wünscht die parenterale Ernährungstherapie [43].

Bei der Mehrzahl der Patienten kann mit einer adäquaten Ernährungstherapie das Gewicht stabilisiert und häufig eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden. Sie stellt zudem eine Säule der integrativen Tumorthherapie dar. Eine frühzeitig begonnene unterstützende Ernährungstherapie führt zu einer Verbesserung der Therapieeffektivität, der subjektiven Lebensqualität und der Lebenserwartung [45, 46].

1.2 L-Carnitin

1.2.1 Biochemie und Physiologie des L-Carnitins

Bei dem L-Isomer des Carnitins handelt es sich um γ -Trimethyl-amino- β -hydroxybutyrat (Abbildung 1). Es ist eine am Stickstoff-Atom alkylierte Hydroxycarbonsäure [47, 48].

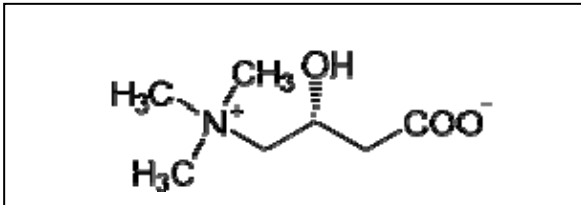


Abb. 1: Strukturformel von L-Carnitin

Der menschliche Körper kann auf zwei Wegen seinen täglichen Bedarf an L-Carnitin decken. Der Körper ist in der Lage, L-Carnitin aus den essentiellen Aminosäuren Lysin und Methionin endogen zu synthetisieren. Alle hierfür erforderlichen Enzyme sind ubiquitär im Körper verteilt. γ -Butyrobetainhydroxylase, das letzte Enzym der Syntheseriehe, ist beim Menschen jedoch nur in der Leber, in den Nieren und im Gehirn nachweisbar, nicht aber in Skelettmuskel oder Herzmuskel [49, 50]. Zur endogenen Synthese bedarf es weiterer Cofaktoren: Vitamin C, B3, B6, sowie Eisen [48, 49]. Die endogene Syntheserate wird auf 1 bis 2 μmol pro kg Körpergewicht pro Tag geschätzt, womit der Körper etwa 25% des täglichen L-Carnitin Bedarfs deckt [50]. Aufgrund der endogenen Synthesemöglichkeit für L-Carnitin wird es nicht als ein essentieller Nahrungsbestandteil angesehen. Die zweite L-Carnitin Quelle für den Körper ist die Aufnahme von L-Carnitin mit der täglichen Nahrung [48]. Vor allem Muskelfleisch ist besonders reich an L-Carnitin. Etwa 54 bis 87% des mit der Nahrung zugeführten L-Carnitins wird im Duodenum und im Jejunum über aktive und passive Transportmechanismen resorbiert [51, 52]. Von dort gelangt L-Carnitin über die Pfortader in die Leber, wo es entweder gespeichert oder über den Blutweg zu Organen transportiert wird, die nicht zur Synthese befähigt sind. Insbesondere Skelett- und Herzmuskulatur speichern mehr als 96% des Gesamtkörpercarnitinbestands [53]. In diese Gewebe wird L-Carnitin durch einen aktiven, natriumabhängigen Transporter (sodium dependent organic cation transporter: OCTN2) geschleust. Dieser Transporter ist auch mit verantwortlich für die renale Reabsorption von L-Carnitin [50, 54]. L-Carnitin wird hauptsächlich über die Nieren als freies oder verestertes L-Carnitin

ausgeschieden. Allerdings wird unter normalen Bedingungen nur etwa 5% des filtrierten L-Carnitins renal eliminiert, der Rest wird erfolgreich durch den oben schon erwähnten Transporter OCTN2, der in dem Bürstensaum des proximalen Tubulus lokalisiert ist, reabsorbiert. Beim Menschen beträgt die tägliche renale Carnitinausscheidung 100 bis 300 μmol [51].

1.2.2 Funktion von L-Carnitin im Stoffwechsel

Eine der Hauptaufgabe von L-Carnitin ist der Transport von aktivierten langkettigen Fettsäuren durch die innere Mitochondrienmembran in die Mitochondrienmatrix, um sie dort der β -Oxidation zuzuführen. Für diesen Prozess werden drei Enzyme benötigt [48]:

- Carnitinpalmityltransferase I (CPT I)
- Carnitin-Acylcarnitin-Translokase (CACT)
- Carnitinpalmityltransferase II (CPT II)

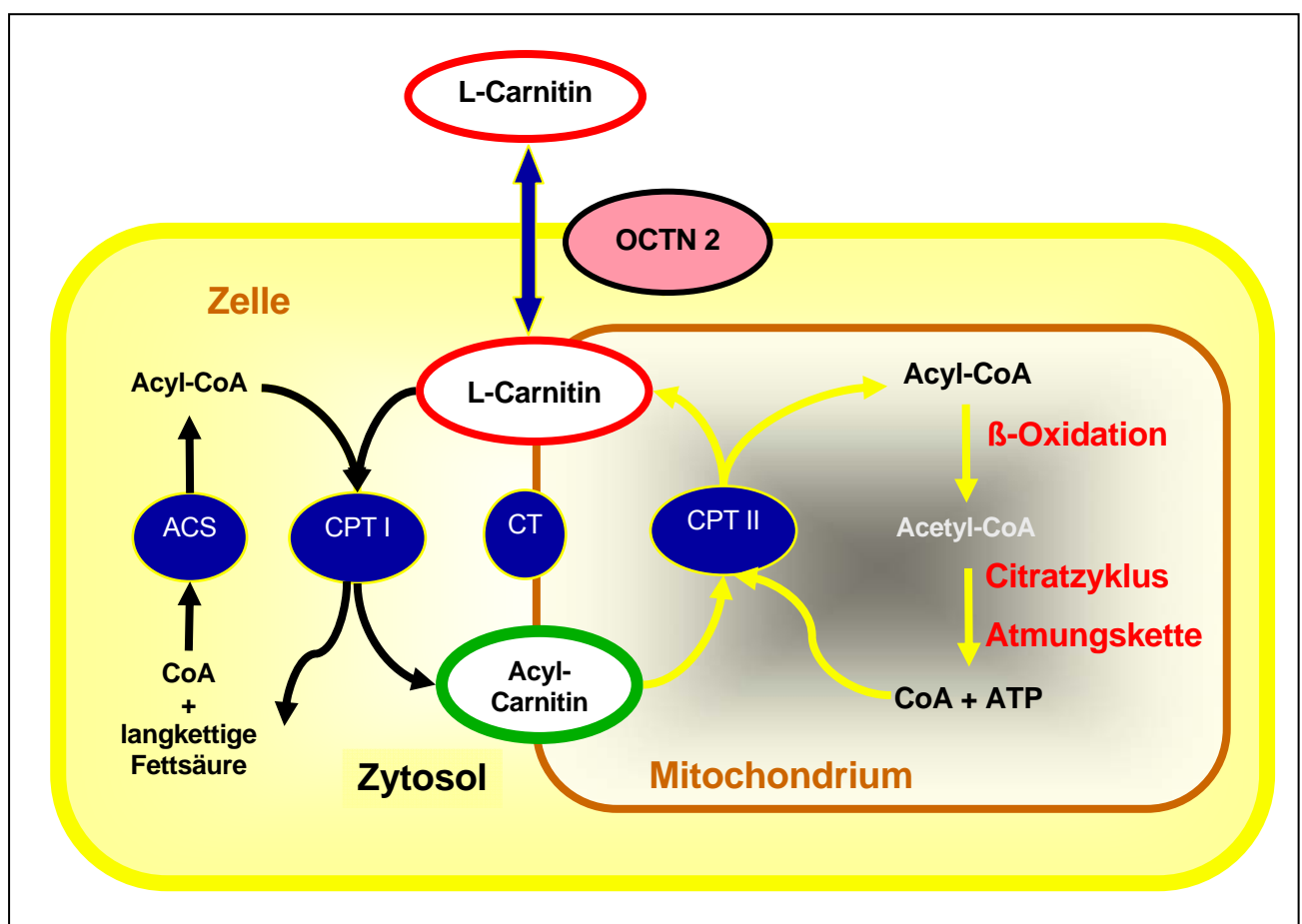


Abb 2: Aktivierung langkettiger Fettsäuren und Transport über die innere Mitochondrienmembran

Im Cytosol werden die langkettigen Fettsäuren durch die Acyl-CoA-Synthetase aktiviert. Das so entstandene Acyl-CoA dringt durch die äußere Mitochondrienmembran. Das Durchdringen der inneren Mitochondrienmembran wird durch das Carnitinsystem ermöglicht. An der Innenseite der äußeren Mitochondrienmembran ist die Carnitin-Palmitoyltransferase I (CPT I) lokalisiert. Sie spaltet das Coenzym A ab und verestert den Acyl-Rest mit L-Carnitin. Der Transport des so entstandenen Acyl- Carnitins durch die innere Mitochondrienmembran wird durch den Carnitin-Acylcarnitin-Transporter CACT oder auch CT im Austausch mit freiem Carnitin ermöglicht. In der Mitochondrienmatrix erfolgt dann durch die membrangebundene Carnitin-Palmitoyltransferase II (CPT II) die Umkehrreaktion der CPT I. Das Carnitin wird abgespalten und der entstandene Acyl-Rest wird wieder mit Coenzym aktiviert und als Acyl-CoA der β -Oxidation zugeführt [55].

1.2.3 weitere Aufgaben von L-Carnitin

Die Beobachtung, dass L-Carnitin in erhöhter Konzentration auch in Leukozyten und Monozyten nachweisbar ist, führte früh zu der Vermutung, dass diese Aminosäure eine modulierende Rolle im Zytokin-gesteuerten Netzwerk der zellulären Immunantwort spielt. Der Hintergrund liegt in der Funktion der Carnitin-abhängigen Energiegewinnung aus freien Fettsäuren und der zentralen Rolle bei der Aufrechterhaltung der Integrität von Zellmembranen und der Lebensfähigkeit von Zellen. Es konnte bereits überzeugend gezeigt werden, dass ein Mangel an L-Carnitin zu einer Störung des Immunsystems führt und eine Supplementierung die chemotaktische und phagozytäre Funktion von Granulozyten und Makrophagen wiederherzustellen vermag [56]. Neueste biochemische Untersuchungen haben gezeigt, dass ein L-Carnitin Mangel eine Rolle bei der Entwicklung des durch die Chemotherapie hervorgerufenen Fatigue-Syndroms spielt. Chemotherapien verursachen Störungen des Carnitin-Systems, was zu einer Beeinträchtigung des Energiestoffwechsels beiträgt. Ifosfamid und Cisplatin verändern die wichtigsten enzymatischen Wege und sie verursachen einen sekundären Carnitin-Mangel aufgrund einer Erhöhung der Ausscheidung des Moleküls. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass eine L-Carnitin Supplementierung zu einer Normalisierung der Serum L-Carnitin Spiegel führte und somit Defizienzsymptome lindern konnte [57-59].

Auch in der peripheren Neuropathie, die durch Schädigungen der verschiedenen Anteile des peripheren Nervensystems durch die neurotoxischen Eigenschaften

medikamentöser Tumorthherapie auftritt, spielt L-Carnitin eine Rolle. Eine italienische Arbeitsgruppe um Pisano konnte mit natürlich vorkommendem Acetyl-L-Carnitin die Häufigkeit einer chemotherapie-assoziierten Neuropathie signifikant reduzieren. Die Arbeitsgruppe vermutet, dass die positiven Effekte von Acetyl-L-Carnitin mit einem wirkstoffinduzierten Anstieg der Konzentration des Zytokins NGF (Nerve growth factor) in Verbindung zu bringen sind [60]. Die Abnahme der Konzentration dieses spezifischen Zytokins steht in engem Zusammenhang mit dem Ausmaß zytostatika-induzierter peripherer Neuropathien (z.B. durch Cisplatin, Paclitaxel). Nach den Ergebnissen einer Pilotstudie von Maestri et al. führten 1000 mg Acetyl-L-Carnitin pro Tag (i.v. Infusion über 1 bis 2 Stunden über 10 Tage) bei Patienten mit Neuropathie zu einer Reduktion um einen Schweregrad [61]. Weitere Studien hierzu laufen derzeit.

Die durch pro-inflammatorische Zytokine hervorgerufene unregulierte Apoptose von immunkompetenten Zellen, sowie wahrscheinlich auch der von Parenchymzellen, wird durch L-Carnitin beeinflusst. Dies betrifft insbesondere die Aktivierung des Fas-Fas Liganden Systems und nachgeschaltet die vermehrte Aktivierung von Caspasen, sowie des weiteren eine verminderte Ceramid-Produktion. Obgleich die Tumorkachexie bei Pankreaskarzinomen einen ähnlichen pathophysiologischen Hintergrund aufweist, liegen diesbezügliche Studien derzeit noch nicht vor [62].

2 FRAGESTELLUNG

Mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 3 bis 4 % weist das Pankreaskarzinom eine sehr schlechte Prognose auf. Supportive Therapiestrategien sind aus diesem Grunde ein wesentlicher Therapieansatz. Dies gemäß dem Leitsatz nicht nur „Monate dem Leben“, sondern „Leben den verbleibenden Monaten“ hinzuzufügen. Aus diesem Grunde sollte im Rahmen einer palliativen Tumorthherapie neben dem Ziel der Lebensverlängerung ein zentrales Augenmerk auf die Lebensqualität, den Ernährungsstatus, das Anorexie-Kachexie-Syndrom sowie das Fatigue-Syndrom gelenkt werden.

Da L-Carnitin sowohl zu einer Hemmung pro-inflammatorischer Zytokine, zu einer Hemmung der Skelettmuskelapoptose sowie zu einer vermehrten Energiebereitstellung aus der β -Oxidation führt und es im Rahmen einer Chemotherapie zu einer Verstärkung der ohnehin schon nachweisbaren L-Carnitin Defizienz kommt, erscheinen Untersuchungen zur Wirksamkeit von L-Carnitin in der Vermeidung von Tumorkachexie, Anorexie sowie Fatigue angezeigt. Welche Rolle L-Carnitin im Rahmen der Tumorthherapie spielt, ist bislang noch nicht hinreichend untersucht worden. Das Ziel der vorliegenden Studie, welche als prospektive, randomisierte, doppelt-verblindete, plazebokontrollierte Studie initiiert wurde, war es, wichtige Erkenntnisse zum Einfluss von L-Carnitin bei der Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms mit höchster Evidenz zu erlangen.

3 METHODEN

3.1 Studiendesign

3.1.1 Studientyp und Prüfzentren

Die CARPAN Studie (L-CARNitin bei fortgeschrittenem PANcreaskazinom) ist eine randomisierte, prospektive, doppelt-verblindete, Plazebo-kontrollierte Studie und wurde mit Zustimmung der Ethikkommission der Universität Greifswald (Reg.Nr. III UV 73/05) und gemäß den Prinzipien der Deklaration von Helsinki durchgeführt. In die multizentrisch angelegte Studie wurden Patienten aus der Universitätsklinik Greifswald, der Veramed Klinik Brannenburg, der Universitätsklinik Magdeburg, dem Virchow Klinikum der Charite Berlin sowie der Universitätsklinik Heidelberg eingeschlossen. Die Leitung und Organisation der Studie lag beim Studienzentrum der Klinik für Innere Medizin A des Universitätsklinikums Greifswald unter der Leitung von Prof. M.M. Lerch.

3.1.2 Dauer der Datenerhebung

In einem Zeitraum von dreieinhalb Jahren (von Mai 2006 bis Oktober 2009) wurden 152 Patienten mit Verdacht auf ein fortgeschrittenes Pankreaskarzinom untersucht. Nach statistischen Berechnungen sollten insgesamt 90 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Da sich die Rekrutierung als sehr schwierig erwies, wurde eine Fallzahladjustierung durchgeführt, und von einem unabhängigen Komitee eine partielle Entblindung nach 72 eingeschlossenen Patienten befürwortet.

3.1.3 Ziele der Studie

Ziel der CARPAN Studie war es, den Einfluss einer L-Carnitin-Supplementierung bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom zu evaluieren.

Primärer Zielparameter:

- Senkung des Serum- Spiegels des pro- inflammatorischen Zytokins TNF- α

Sekundäre Zielparameter

- Senkung der Serum- Spiegel von Interleukin(IL)-1 β , IL-6, IL-8, IL-12p70 und des C-reaktiven Proteins (CRP)
- Untersuchung der Körperzusammensetzung (BIA)

-
- Untersuchung der Lebensqualität
 - Ermittlung der Anzahl der Tage im Krankenhaus und der Überlebensdauer
 - Beeinflussung des tumorbedingten Fatigue-Syndroms

3.1.4 *Einschluss- und Ausschlusskriterien*

Alle eingeschlossenen Patienten litten an einem fortgeschrittenen Pankreaskarzinom, wobei die Diagnose wie folgt gestellt wurde:

- bei metastasiertem Grundleiden durch histologische Gewebeentnahme und weiterführende Bildgebung
- bei lokal inoperablem Befund durch histologische Gewebeentnahme und weiterführende Bildgebung
- durch intraoperative histologische Sicherung (gleichzeitig Nachweis einer fehlenden Resektabilität)

Einschlusskriterien:

- Vorliegen eines fortgeschrittenen Pankreaskarzinom
- Karnofski-Index > 60
- Alter > 18 Jahre
- Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung nach ausführlicher Aufklärung

Ausschlusskriterien:

- Umstände, die eine regelmäßige Einnahme von L-Carnitin nicht gewährleisten
- fehlende Einverständniserklärung
- Lebenserwartung < 6 Wochen, Karnofski-Index < 60
- Therapie mit Omega-3-Fettsäuren, Thalidomid oder Infliximab
- anderes Malignom
- voraussichtliche Incompliance
- Psychische/physische Abhängigkeit z.B. fortgesetzter Alkoholabusus
- Leberinsuffizienz Child B oder C

3.1.5 Randomisierung

Zum Zeitpunkt der Materialgewinnung für die histologische Diagnosebestätigung wurde jedem Studienteilnehmer ein Identifikationscode zugeordnet. Dieser wurde in der Zentrale in Greifswald durch die Universitätsapotheker registriert und der Patient dann randomisiert. Weder Patient noch Untersucher kannten den Behandlungsarm. Die Therapieart wurde in einem Notfallkuvert an unabhängiger Stelle hinterlegt um im Notfall eine Entblindung zu erlauben.

3.1.6 Studienablauf

Jedem Patient wurde die Studie vorgestellt und die Patienteninformation ausgehändigt. Die Patienten hatten genug Zeit Fragen zu stellen, bevor die Einverständniserklärung zur Unterschrift vorgelegt wurde. Die Fragen des Case Report Forms (CRF) wurden den Patienten gestellt, es wurden Blutproben entnommen, eine Bioelektrische Impedanzanalyse durchgeführt und Fragebögen zur Lebensqualität vom Patienten ausgefüllt. Die Untersuchungen der standardmäßig aus dem Blut ermittelten Parameter erfolgten in den einzelnen Zentren. Die CRF der auswärtigen Zentren wurden im Studienzentrum auf Richtigkeit überprüft und kopiert. Alle von den Patienten erhobenen Daten wurden in eine Access Datenbank eingegeben. Die Untersuchungen erfolgten im Rahmen der Screening-Visite, nach 6 Wochen und nach 12 Wochen. Es wurde mit den Patienten Folgetermine vereinbart, für welche sie ambulant einbestellt wurden. Tabelle 3 zeigt die erhobenen Parameter zu den entsprechenden Zeitpunkten.

Tab. 3: Ablauf der Studie

Studienablauf	Screening-Visite	Woche 6	Woche 12
Klinische Untersuchung	•		
Patientenaufklärung	•		
Größen- und Gewichtsmessung	•	•	•
Randomisierung	•		
Einschlusskriterien	•		
Ausschlusskriterien	•	•	•
Studienmedikation	•	•	•
BIA-Messung	•	•	•
Blutabnahme	•	•	•
Fragebögen	•	•	•

3.2 Messung der klinisch relevanten Parameter

3.2.1 Laborparameter

3.2.1.1 Werte der klinischen Chemie

Die Bestimmung der für die Studie relevanten Routinelaborparameter gehört zu den Standardlaboruntersuchungen und erfolgte durch das Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikums Greifswald. Folgende Werte wurden bestimmt:

- Kreatinin
- Albumin
- Präalbumin
- CRP
- Leukozyten

3.2.1.2 proinflammatorische Zytokine

Die Analyse der pro-inflammatorischen Zytokine TNF- α , IL-6, IL-8 und IL-12 erfolgte durchflusszytometrisch (FACS) mittels des Becton Dickinson Cytometric Bead Array-Systems (BD Heidelberg, Deutschland). Diese Methode erlaubte es, verschiedene Serum-Zytokine parallel zu bestimmen. Grundlage der Messung ist die Antigen-Antikörper-Reaktion, welche mit fluoreszenz-markierten Antikörpern durchgeführt wurde. Zur Analyse wurde das Serum der Patienten mit markierten Antikörpern gegen die löslichen Zytokine versetzt, die Antigen-Antikörperkomplexe durch hydrodynamische Fokussierung aneinandergereiht und an einem gebündelten Laserstrahl geeigneter Wellenlänge vorbeigeleitet. Bei Anregung des Fluoreszenzfarbstoffes durch einen monochromatischen Laserstrahl wurde dieser auf ein höheres Energieniveau gehoben und fällt unter Abgabe von Energie (in Form von Photonen) auf sein Ursprungsniveau zurück. Die emittierte Photonenkonzentration, die durch einen Photodetektor registriert wurde, verhält sich proportional zur Menge der entstandenen Antigen-Antikörper Produkte und erlaubte somit eine Aussage über die Konzentration der Zytokine im Serum.

3.2.1.3 L-Carnitin-Status

Der L-Carnitin Status im Blut wurde durch das Neugeborenencreening-Zentrum Greifswald mittels einem Tandem Massenspektrometer bestimmt. Der dafür verwendete Kit (NeoGram Amino Acids and Acylcarnitines Non-derivatized Tandem Mass Spectrometry Kit) diente zur Messung der L-Carnitin Konzentrationen mit auf Filterpapier getrockneten Blutproben. Dafür wurde ein Tropfen Blut auf das Filterpapier gegeben und zum Neugeborenencreening-Zentrum geschickt. Zur Auswertung wurden nur die Werte des freien L-Carnitins berücksichtigt, da dieses mit 75 bis 80 % den größten Anteil ausmacht. Der Referenzbereich lag für freies Carnitin zwischen 5 und 60 $\mu\text{mol/l}$.

3.2.2 Ernährungszustand

3.2.2.1 Größe, Gewicht und Body-Mass-Index (BMI)

Die aktuelle Größe und das aktuelle Gewicht wurde mit Hilfe einer kalibrierten Messlatte bzw. Waage (Seca 701, Firma Seca Hamburg, Deutschland) gemessen und daraus der BMI ermittelt. Der BMI ist ein von der WHO zur Einschätzung des Ernährungszustandes empfohlenes und international häufig verwandtes Maß [64]. Er ist definiert nach der Formel:

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \text{Körpermasse (kg)} / [\text{Körperhöhe (m)}]^2.$$

Die WHO definiert Untergewicht als BMI unter 20, Übergewicht als BMI über 25, Adipositas als BMI über 30. Dabei gibt es sowohl geschlechter- als auch altersspezifische Unterschiede. Demnach findet man BMI-Tabellen mit unterschiedlichem Detailgrad, wie die folgende Tabelle zeigt [65]:

Tabelle 4: BMI-Klassifikation (nach DGE, Ernährungsbericht 1992):

Klassifikation	männlich	weiblich
Untergewicht	<20	<19
Normalgewicht	20-25	19-24
Übergewicht	25-30	24-30
Adipositas	30-40	30-40
massive Adipositas	>40	>40

3.2.2.2 Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)

Die Messungen erfolgten mit einem Multifrequenz-Body-Composition-Analyser BIA 2000-M der Firma DATA-Input (Darmstadt, Deutschland). Die BIA ist die am weitesten verbreitete nicht invasive Methode zur Analyse der Körperzusammensetzung und des Ernährungszustandes, welche auf den unterschiedlichen elektrischen Leitfähigkeiten der verschiedenen Gewebetypen beruht. Über Elektroden wird ein homogenes elektrisches Wechselstromfeld mit konstanter Stromstärke (800 μA) sowie definierter Frequenz (50 kHz) erzeugt. Messwerte sind die Resistance (R), die Reactance (X_c), die Impedanz (Z) sowie der Phasenwinkel (α). Die Messung des Phasenwinkels ist in modernen BIA-Geräten mit einer phasensensitiven Elektronik möglich. Er beruht auf der Tatsache, dass bei einer Anordnung von Kondensatoren in einem Wechselstromfeld eine zeitliche Phasenverschiebung Δt auftritt: das Strommaximum eilt dem Spannungsmaximum voraus. Da der Wechselstrom den Verlauf einer Sinuskurve beschreibt, wird diese Verschiebung in Grad ($^\circ$) gemessen und als Phasenwinkelverschiebung $\Delta\phi$ bezeichnet. Eine reine Zellmembran hätte einen Phasenwinkel von 90° , reines Elektrolytwasser von 0° . Damit ist der Phasenwinkel direkt proportional zur Körperzellmasse.

Die Messung der bioelektrischen Impedanz erfolgte nach 10 minütiger Ruhephase auf einer Liege in entspannter horizontaler Lage auf dem Rücken mit vom Körper abgespreizten Armen und Beinen. Auf dem rechten Hand- und Fußrücken der Patienten wurden je zwei selbstklebende Hautelektroden nach Anleitung des Herstellers befestigt (Gebrauchsanleitung BIA 2000-M) [66].

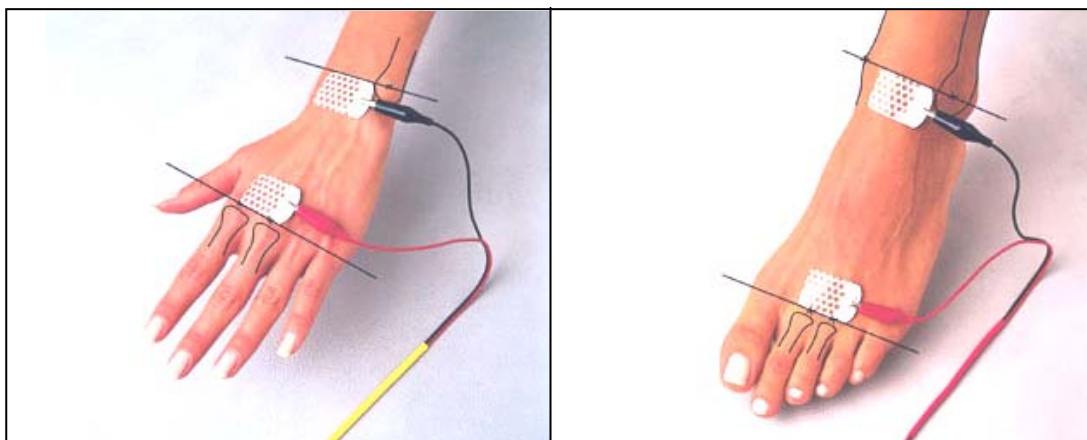


Abb. 3: BIA Messung: Platzierung der Elektroden an Hand und Fuß (nach Gebrauchsanleitung BIA 2000-M, Data Input)

Die Messparameter der BIA und ihre Bedeutung sollen im Folgenden erläutert werden:

Magermasse (LBM – Lean Body Mass)

Die Magermasse ist der "Ergänzungswert" zur gemessenen Fettmenge des Körpers. Da sie einen Wassergehalt von ca. 73% hat, wird die Magermasse auf der Grundlage des bestimmten Körperwassers errechnet. Die Magermasse wird in Körperzellmasse und Extrazelluläre Masse unterteilt:

- Körperzellmasse (BCM - Body Cell Mass)

Die BCM ist die zentrale Größe bei der Beurteilung des Ernährungszustandes, da sie alle Zellen umfasst, die für den Stoffwechsel verantwortlich sind. Norm- bzw. Idealwerte für Männer liegen bei 53 bis 60 % der Magermasse, für Frauen bei 51 bis 58 % der Magermasse.

- extrazelluläre Masse (ECM - Extra Cellular Mass)

Die ECM umfasst den "Rest" der Magermasse. Bestandteile der ECM sind v.a. bindegewebige Strukturen wie Collagen, Elastin, Haut, Sehnen, Knochen sowie interstitielles Wasser (Aszites, Ergüsse).

- ECM / BCM Index

Der ECM / BCM - Index ist bei gesunden Menschen deutlich kleiner als 1, da die Körperzellmasse (BCM) stets größer als die extrazelluläre Masse (ECM) ist. Ein steigender ECM / BCM – Index ist daher ein frühzeitiger Warnhinweis auf eine Verschlechterung des Ernährungszustandes.

- Phasenwinkel

Der Phasenwinkel dient zur Unterscheidung der beiden Komponenten Resistance und Reactance. Er lässt Aussagen über den Zustand der Zelle und den Gesundheitszustand des Organismus zu. Ein hoher Phasenwinkel spricht für gut ernährte Zellen, ein niedriger für schlecht ernährte Zellen. Normwerte liegen zwischen $5,0^\circ$ bis $9,0^\circ$.

- % Zellanteil

Der Anteil der Zellmasse innerhalb der BCM wird als eigene Größe angegeben. Bei einer Veränderung der Zellmasse kann mit Hilfe dieser Größe unterschieden

werden, ob eine Wasserverschiebung oder Stoffwechselforgänge diese Veränderung hervorgerufen haben.

Ganzkörperwasser (TBW – Total Body Water)

Das in den Geweben enthaltene Wasser wird bei der Impedanzmessung sehr genau bestimmt. Eingelagerte Flüssigkeit und Wasser, das noch nicht vom Körper resorbiert wurde, wird durch die Messung nicht erfasst. Normalerweise sind 43% des TBW extrazellulär und 57% intrazellulär verteilt. Normalwerte liegen bei Männern zwischen 50 und 60 %, bei Frauen zwischen 55 bis 65 %.

Körperfett (BF – Body Fat)

Auf Grund seiner Dichte von $0,9 \text{ g/cm}^3$ wirkt das Fett als Isolator für den Wechselstrom. Die Fettmasse errechnet sich aus der Differenz von Magermasse und Körpergewicht. Normalwerte für Männer liegen zwischen 10 und 15 % bei Frauen zwischen 20 und 25 % des Gesamtkörpergewichtes.

3.2.3 Lebensqualität und tumorassoziiertes Fatigue-Syndrom

3.2.3.1 EORTC QLQ-C30 und PAN26

Der EORTC QLQ-C30 und PAN26 wurde von der EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) evaluiert, welche eine gemeinnützige Organisation für Studien zur Krebstherapie ist und ihren Sitz in Brüssel hat. Er wurde der Universitätsklinik Greifswald freundlicherweise zur Verfügung gestellt. In Europa ist die EORTC eine der wichtigsten Organisationen auf dem Gebiet der forschenden Onkologie und für ihre hohen Qualitätsstandards bekannt. Der EORTC QLQ-C30 (siehe Anhang) ist ein multidimensionaler Fragebogen, der die Lebensqualität von Krebspatienten erfasst. Dieser setzt sich aus 6 Teilskalen zusammen, die die Leistungsfähigkeit abfragen, sowie 3 Teilskalen und 6 Items, die einzelne Symptome abfragen. Als Subskalen lassen sich physische Beeinträchtigungen, Rollenverhalten, kognitive Auswirkungen, emotionale Auswirkungen, soziale Beeinträchtigungen, globale Lebensqualität, Erschöpfung, Erbrechen und Übelkeit, Schmerzen sowie weitere symptombezogene Items verwenden [67]. Der QLQ-PAN26 (siehe Anhang) ist ein speziell auf den Pankreastumor ausgerichtete Modul der EORTC von 26 Fragen bezüglich Schmerzen, Ernährungsveränderungen, veränderten Darmgewohnheiten,

Ikterus, emotionalen Problemen verbunden mit dem Pankreastumor und anderen Symptomen (Kachexie, Verdauungsstörungen, Blähungen, trockener Mund oder Geschmacksveränderungen). Die Fragen sind von den Patienten nach dem Grad ihres Zutreffens zu beantworten: von „trifft überhaupt nicht zu“ bis „trifft sehr zu“; den Fragen zur Bewertung der allgemeinen Lebensqualität liegt eine 7-stufige Antwortskala von „sehr schlecht“ bis „ausgezeichnet“ zugrunde. Alle Skalen und Einzelfragen erstrecken sich nach einer logarithmischen Transformation mit Messwerten von 0 bis 100. Den Funktionsskalen sowie der Skala zur allgemeinen Lebensqualitätseinschätzung zufolge entspricht ein hoher Wert sowohl einem hohen Maß an Funktionalität als auch einem hohen Maß an Lebensqualität [68]. Die Auswertung und Berechnung der Studienergebnisse wurde schon in verschiedenen Studien beschrieben [68-70] und erfolgte strikt nach dem *EORTC-Scoring-Manual* unter Verwendung eines von der European Organization for Research and Treatment of Cancer bereitgestellten Computer-Programms (Makro/Syntax). Dieses Programm ist mit den gängigen Statistikprogrammen wie SPSS oder SAS kompatibel.

3.2.3.2 Brief Fatigue Inventory (BFI)

Der BFI hat sich als ein kurzer aber umfassender Fragebogen zur Einschätzung der Fatigue bzw. der Fatigue assoziierten Schwäche von Tumorpatienten bewährt (siehe Anhang). Die Arbeitsgruppe um Radbruch [71] hat die deutsche Version des BFI validiert und der Nutzung innerhalb der CARPAN Studie zugestimmt. Der Fragebogen besteht aus 9 Items zur Müdigkeit bzw. deren Auswirkungen auf Aktivität und Stimmung. Die Darstellung im BFI erfolgt in einer numerischen Rangskala in ganzen Zahlen von 0 bis 10, wobei 0 kein Symptom und 10 die größtmöglich vorstellbare Symptomausprägung bedeutet [71]. Der Mittelwert der 9 Items ergibt den Gesamt BFI Score. Dieser ist in die Kategorien wenig(0-3), mittelmäßig (4-6) oder schwer (7-10) eingeteilt [72].

3.2.4 Überlebensdauer und Krankenhausaufenthalt

Das Überleben und die Krankenhausaufenthalte der Patienten wurden während der Studie dokumentiert. Zur weiteren Verlaufskontrolle der Patienten, die meist in die ambulante Betreuung der Hausärzte entlassen wurden, erfolgte im Juli 2010 eine

telefonische Kontaktierung der behandelnden Hausärzte um Todesdatum und weitere Krankenhausaufenthalte zu erfassen.

3.2.5 Begleittherapien

Eine begleitende Chemotherapie bzw. eine supportive Ernährungstherapie (ausgenommen Omega-3 Fettsäuren) stellten kein Ausschlusskriterium für die Studie dar, da diese derzeit Standard in der Therapie des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms sind. Eine Supplementierung mit Mikronährstoffen und Spurenelementen stellte ebenfalls kein Ausschlusskriterium dar. Eine Medikation mit homöopathischen Substanzen und unspezifischen Immunmodulatoren, wie z. B. Mistel-Lektinen konnte durchgeführt werden, musste jedoch besonders ausgewiesen werden.

3.2.6 Abbruch der Behandlung

Die Studie konnte unter folgenden Umständen abgebrochen werden:

- Wunsch des Patienten – der Patient konnte zu jedem Zeitpunkt frei entscheiden die Studienteilnahme oder Behandlung zu beenden.
- wenn ein Studienleiter die Auffassung vertrat, es wäre nachteilig für den Patienten die Behandlung fortzuführen

Der Patient hatte das Recht sowohl von der gesamten Studie, als auch von bestimmten Teilen, zurückzutreten. Wenn der Abbruch aufgrund eines bestimmten Ereignisses stattfand, wurde dieses sorgfältig dokumentiert. Alle unerwünschten Ereignisse oder schweren unerwünschten Ereignisse wurden der Studienzentrale gemeldet und dokumentiert.

3.2.7 Studienmedikation

Die Studienmedikation wurde von der Firma Lonza (Basel, Schweiz) zur Verfügung gestellt und in der Universitätsapotheke Greifswald nach GCP/GMP Richtlinien zu Kapseln bzw. Saft verarbeitet. Die Prüf- und Kontrollgruppe des Studienkollektivs setzten sich wie folgt zusammen:

- Prüfgruppe: L-Carnitin 4 g pro Tag oral
- Kontrollgruppe: äußerlich sowie geschmacklich identische Kapseln bzw. Saft in gleicher Menge

Das verwendete L-Carnitin Präparat L-Carnitin-L-Tartrat bestand aus 68 % L-Carnitin und 32% Weinsäure. L-Carnitin-L-Tartrat zerfällt im Gastrointestinaltrakt rasch in L-Carnitin und L-Weinsäure. In Untersuchungen am Menschen wurde bestätigt, dass die Bioverfügbarkeit von L-Carnitin aus L-Carnitin-L-Tartrat mit der von in reiner Form aufgenommenem L-Carnitin vergleichbar ist [60].

Aufgrund der Molekülstruktur von L-Carnitin konnten pro Kapsel nur 266,7 mg L-Carnitin (entspricht 389,3 mg L-Carnitin-L-Tartrat) verarbeitet werden. Dies ergab eine Menge von 3 x 5 Kapseln pro Tag. Aufgrund der Problematik der hohen einzunehmenden Kapselanzahl kam es initial zu Compliance Problemen bei den Patienten, sodass im Dezember 2007 eine Änderung der Darreichungsform des L-Carnitins vorgenommen wurde. Die Apotheke der Universitätsklinik Greifswald stellte eine Trinklösung her (3 x 20 ml Lösung), die geschmacklich akzeptabel war und außerdem mit anderen Flüssigkeiten gemischt werden konnte. Die Patienten der Kontrollgruppe bekamen ein Placebo in gleicher Menge, welches in Aussehen, Geschmack und Geruch mit dem Verum übereinstimmte.

3.2.8 Statistische Analyse

Studien, die den Einfluss von L- Carnitin auf Immunstatus, Ernährungszustand und Lebensqualität bei Pankreaskarzinomen untersuchen, sind rar. TNF- α spielt eine zentrale Rolle bei tumorbedingten Entzündungsreaktionen und hat einen wesentlichen Einfluss auf die Tumorkachexie. Aus diesem Grunde wurde dieser Parameter als primärer outcome-Parameter gewählt. Darüber hinaus konnte im Rattenmodell (Sarkome) eine signifikante Senkung des TNF- α Spiegels im Serum unter der Zufuhr von L-Carnitin versus Placebo nachgewiesen werden [73]. Für den Entzündungsparameter CRP belegt eine klinische Studie ebenfalls eine Senkung des Spiegels nach Gabe von L-Carnitin [74]. Auf der Grundlage dieser Daten wurde unter der Voraussetzung einer Power von 90 % und einem Signifikanzniveau von $p=0,05$ eine Anzahl von 45 Patienten pro Gruppe also insgesamt 90 Patienten bestimmt.

Bei der Auswertung der Daten wurden 2 Auswertungsverfahren unterschieden:

- Intention-to-treat-Analyse (ITT): Alle randomisierten Patienten, die die Studienmedikation mindestens einmal erhalten haben, auch wenn sie während der laufenden Studie ausschieden.

- Per-Protokol Analyse (PP): Alle randomisierten Patienten, von denen alle erforderlichen Daten erhoben wurden, die nicht die Ein- oder -Ausschlusskriterien oder das Studienprotokoll verletzt haben oder die die Studie abbrachen und die vollständige Therapie erhielten.

In der Literatur existiert für die Datenauswertung kein Goldstandard, beide Möglichkeiten in die Auswertung einzubeziehen hält die statistische Verzerrung gering und wird von verschiedenen Autoren empfohlen [75].

Für alle Variablen wird eine beschreibende Statistik erstellt. Der Median der Überlebenszeit von Patienten mit Pankreaskarzinom wurde mit der Methode nach Kaplan-Meier berechnet [76]. Mittelwerte und Standardabweichungen wurden für viele demographischen Messwerte sowie Fragestellungen zum Ernährungszustand berechnet. Statistische Analysen wurden mit Hilfe des zweiseitigen Students-T-Tests und dem χ^2 -Test durchgeführt. Nichtparametrische Tests wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Die Ergebnisse wurden ab einem Signifikanzlevel von $\alpha=0,05$ als statistisch signifikant angegeben. Statistische Berechnungen erfolgten mit dem Statistikprogramm *Statistical Package for the Social Sciences* für Windows Version 18.0 (SPSS Inc, Chicago, USA).

3.2.9 Ethik und Datenschutz

Die elektronische Speicherung der Daten erfolgte pseudoanonymisiert unter einem Identifikationscode. Alle Daten der Materialsammlung wurden kennwortgeschützt auf einem Computer des Studienzentrums der Inneren Medizin A der Uniklinik Greifswald zentral gespeichert. Zugriff auf nicht anonymisierte Daten hatten nur die an der Studie beteiligten Mitarbeiter.

3.2.10 Versicherung

Da es sich um einen freiverkäuflichen Nahrungsbestandteil handelt wurde die Studie nicht nach Arzneimittelgesetz (AMG) durchgeführt, sodass eine Patientenversicherung nicht erforderlich war. Ethikvotum, Patientenaufklärung, Zustimmung und Durchführung der Studie entsprachen jedoch den Anforderungen des AMG.

4 ERGEBNISSE

4.1 Visitenteilnahme und Studienablauf

Die CARPAN Studie wurde im Zeitraum von Mai 2006 bis Oktober 2009 durchgeführt. Abbildung 4 veranschaulicht das Ablaufschema der Studie. 152 Patienten mit Verdacht auf ein fortgeschrittenes Pankreaskarzinom wurden gescreent. Davon konnten 72 Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, in die Studie eingeschlossen werden (Screening Visite). Nach 6 Wochen befanden sich noch 41 Patienten und nach 12 Wochen 29 Patienten in der Studie. Drei Patienten, die die Studie beendeten, konnten aufgrund fehlender Beachtung der Einschlusskriterien nicht in die Auswertung der Daten einbezogen werden. Die Gründe hierfür waren bei zwei Patienten eine Supplementation mit Omega-3-Fettsäuren (die erst im Nachhinein bekannt wurde) sowie bei einem Patient eine fehlerhafte Einnahme der Studienmedikation. Somit beendeten 26 der 72 eingeschlossenen Patienten die Studie regulär, davon waren 14 Patienten in der Verumgruppe und 12 Patienten in der Plazebogruppe.

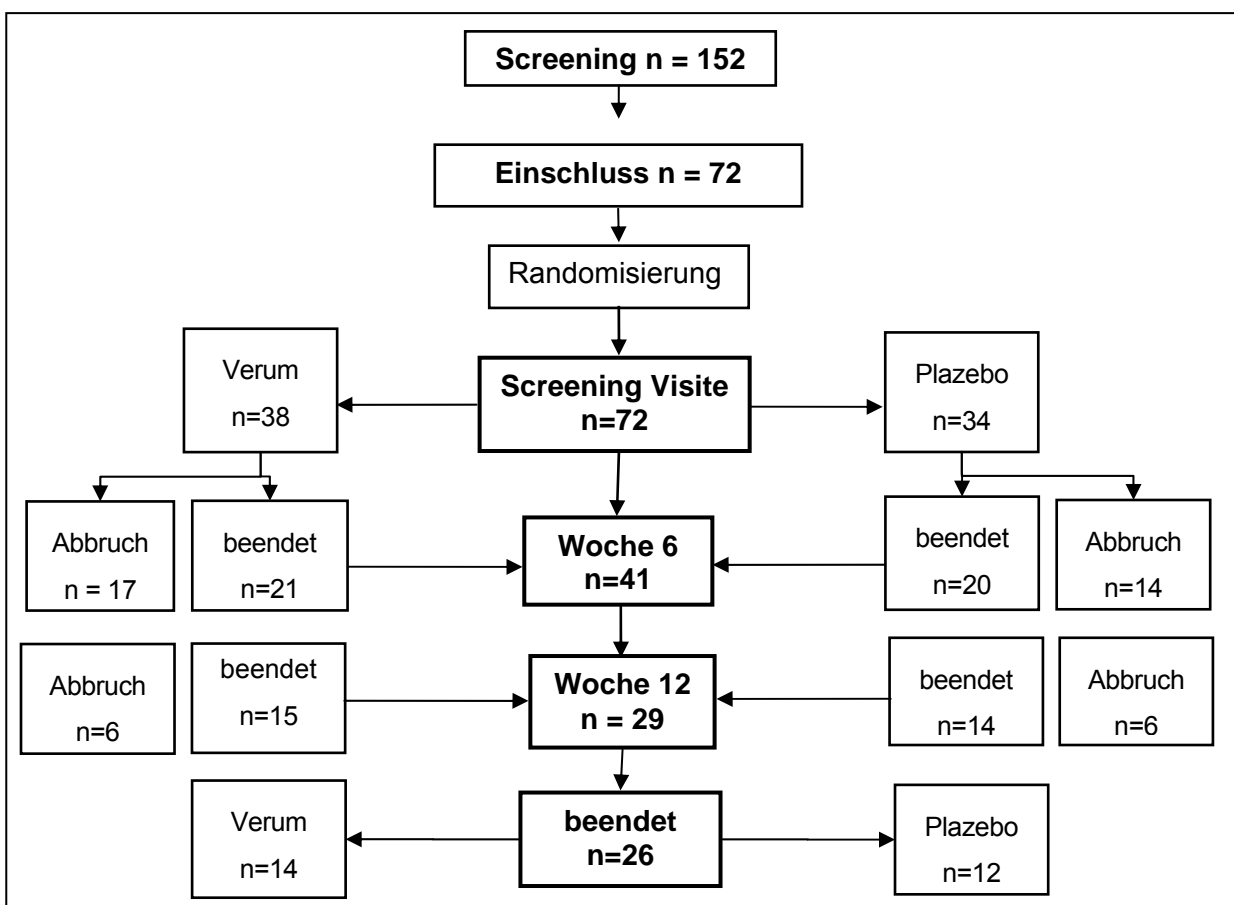


Abb. 4: Ablaufschema der CARPAN-Studie

Die Auswertung von Überleben, Krankenhausverweildauer, Ernährungszustand, Laborparametern und der Lebensqualität wurde aufgrund der hohen Abbruchrate mit zwei verschiedenen statistischen Verfahren durchgeführt. Zum einen mit der Intention-to-treat-Analyse (ITT), die alle eingeschlossenen Patienten berücksichtigt, zum anderen mit der per-Protokol-Analyse (PP), die nur die Patienten berücksichtigt, die die Studie regulär beendet hatten.

4.2 Abbruchgründe

Bei der Analyse der Gründe für die hohe Abbruchrate fand sich in der vorliegenden Studie als wesentlicher Faktor die hohe und frühzeitige Mortalität der Patienten. Als weitere Ursachen konnte eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes sowie das tumorbedingte Auftreten von Übelkeit und Erbrechen definiert werden (siehe Abb. 5).

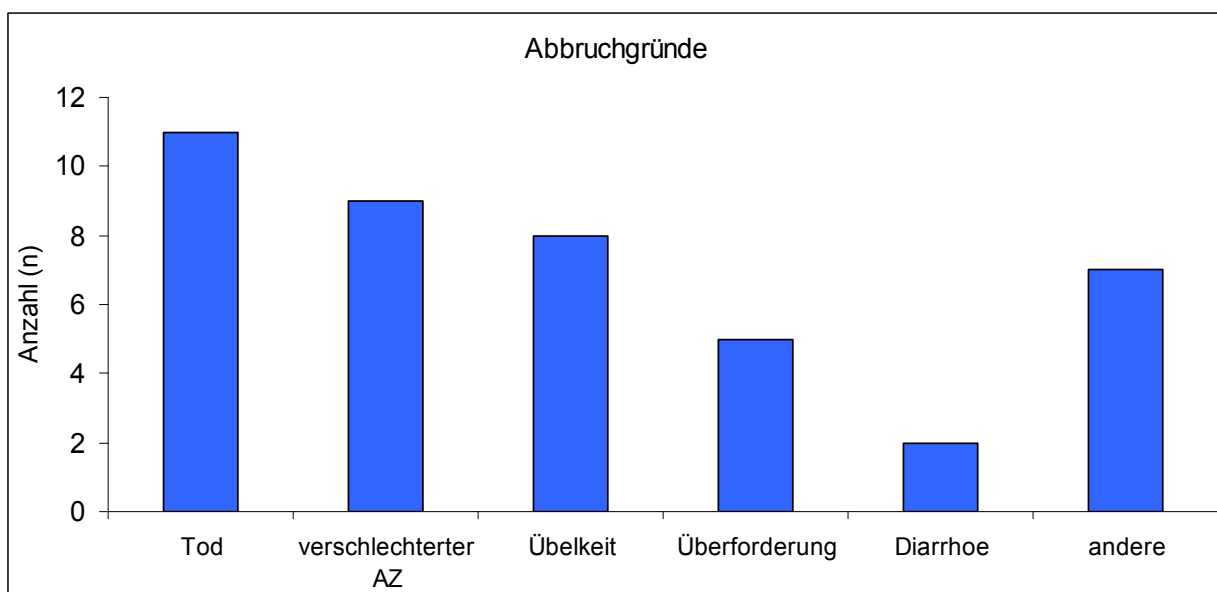


Abb. 5: Abbruchgründe der Studienteilnehmer

4.3 Demographie

Tabelle 5 zeigt demographische Daten der 72 eingeschlossenen Patienten zu Beginn der Studie. Die Studienpopulation zeigte mit einer Geschlechterverteilung von 18 Frauen in der Verum Gruppe und 11 Frauen in der Plazebo Gruppe sowie 20 Männern in der Verum- Gruppe und 23 Männern in der Plazebogruppe eine leichte Dominanz des männlichen Geschlechts. Der Altersdurchschnitt der Studienpopulation lag bei 64

Jahren. Der Karnofski Index lag in der Verumgruppe mit 76,9 nur gering unter der Plazebogruppe (80,0). Statistisch unterschieden sich diese Wert nicht signifikant.

Tab. 5: MW und SD der demographischen Daten aller Patienten zu Studienbeginn (ITT-Analyse)

		L-Carnitin (n=38)	Plazebo (n=34)
Geschlecht	männlich	20 (52,6 %)	23 (67,6 %)
	weiblich	18 (47,4 %)	11 (32,4 %)
Alter		64,4 ± 10,3	64,0 ± 9,6
Karnofski Index		76,9 ± 11,5	80,0 ± 12,6

Tabelle 6 zeigt die demographischen Werte der Patienten zu Studienbeginn, die die Studie regulär beendet haben (PP-Analyse). Hierbei fällt eine starke Imbalance der Geschlechtsverteilung auf. Während in der Verumgruppe der Anteil der Frauen überwiegt (9 versus 3), sind in der Plazebogruppe wesentlich mehr männliche Patienten (9 versus 5). Dies führt zu starken Unterschieden im absoluten BMI, da dieser geschlechtsspezifisch variiert. Der Karnofski Index variiert auch hier nicht wesentlich, liegt jedoch Erwartungsgemäß über dem Wert der ITT Analyse.

Tab. 6: MW und SD der demographischen Daten der Studienteilnehmer, die die Studie regulär beendeten (PP-Analyse)

		L-Carnitin (n=14)	Plazebo (n=12)
Geschlecht	männlich	5 (35,7 %)	9 (75 %)
	weiblich	9 (64,3 %)	3 (25 %)
Alter		59,5 ± 10,3	60,3 ± 8,6
Karnofski Index		82,1 ± 11,2	89,2 ± 10,0

4.4 Studienzentren

Die Patientenrekrutierung erfolgte an 5 Studienzentren (Tab.7). Am Universitätsklinikum Greifswald konnte mit 52 Patienten der Hauptanteil der Patienten rekrutiert werden.

Tab. 7: Studienzentren

Zentrum	L-Carnitin (n=38)	Plazebo (n=34)
Greifswald	26	26
Magdeburg	5	4
Berlin	5	2
Brannenburg	2	1
Heidelberg	0	1

4.5 Diagnose des Pankreaskarzinoms

Die Diagnosestellung des Pankreaskarzinoms erfolgte bei 70 der eingeschlossenen Patienten durch eine histologische Sicherung, welche in allen Fällen ein Adenokarzinom beschrieb. Bei zwei Patienten konnte keine histologische Sicherung erfolgen. Hier wurde die Diagnose aufgrund durchgeführter bildgebender Untersuchungen gestellt. Nur wenn ein metastasiertes Karzinom bzw. ein lokal fortgeschrittener Befund oder ein Rezidiv nach Operation vorlag, erfolgte ein Einschluss in die Studie. Tabelle 8 zeigt, dass die nahezu 2/3 der Studienteilnehmer (61,1 %) bereits bei Diagnosestellung ein metastasiertes Grundleiden aufwiesen.

Tab 8.: Diagnosestellung des Pankreaskarzinoms

	Anzahl (n)	Prozent (%)
metastasiertes Grundleiden	44	61,1
intraoperativer Befund	22	30,6
lokal fortgeschritten	2	2,8
Lokalrezidiv nach OP	2	2,8
lokal fortgeschrittener Befund	2	2,8

4.6 Chemotherapie

Bei 92 % der Studienteilnehmer in der Verumgruppe, sowie 88 % der Plazebogruppe wurde aufgrund des metastasierten Grundleidens eine palliative Chemotherapie durchgeführt. Abbildung 6 zeigt die verschiedenen Schemata, die die Patienten erhielten. Gemcitabine, Erlotinib und die Kombination aus Gemcitabine und Capecitabine (Gem/Cap) stellten die am häufigsten eingesetzten Substanzen dar. Zwischen den Behandlungsarmen lassen sich keine signifikanten Unterschiede aufzeigen.

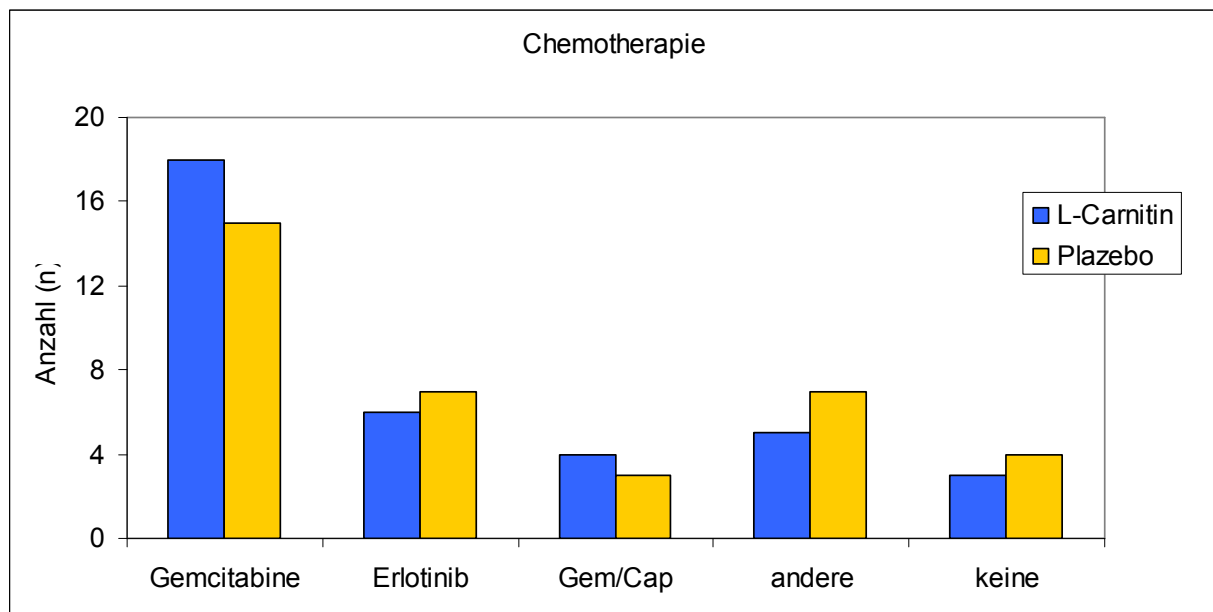


Abb. 6: Wirkstoffe der Chemotherapie

4.7 Lebensgewohnheiten

Ein hoher Alkoholkonsum, Nikotinabusus und Kaffeekonsum stellen Indikatoren einer ungesunden Lebensweise dar beeinflussen den Verlauf der Erkrankung. Aus diesem Grund erfolgte hierzu die Befragung der Studienteilnehmer. Die Abbildungen 7 bis 9 geben einen Überblick über die Lebensgewohnheiten der Studienteilnehmer in Abhängigkeit des Studienarmes. Es finden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die Mehrheit der Patienten konsumiert „selten“ Alkohol (50 %), was mit maximal einem Glas Bier (0,2l) oder Wein pro Tag definiert wird. Weitere 25 % der Patienten gaben an, „nie“ Alkohol zu konsumieren. Als „problematisch“ werden mehr als 2 Gläser Bier bzw. Wein definiert, mehr als 3 Gläser

und ein Kontrollverlust gelten als „exzessiv“. Insgesamt geben 25% der Studienteilnehmer einen „problematischen“ bzw. „exzessiven“ Alkoholkonsum an.

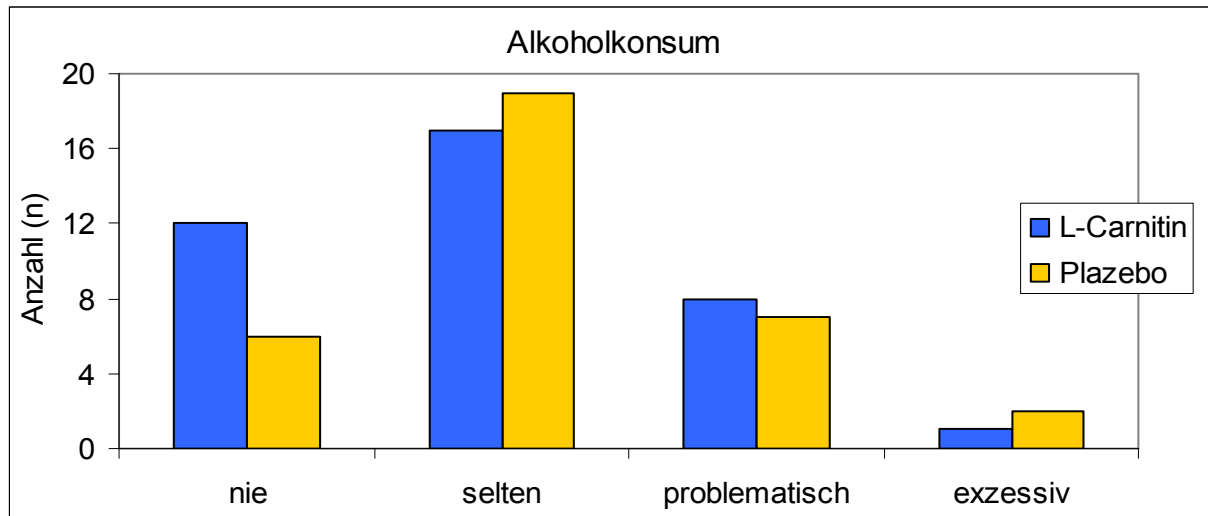


Abb. 7: Alkoholkonsum der Studienteilnehmer

Abbildung 8 zeigt, dass nur wenige der Studienpatienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses aktive Raucher waren (6 Patienten pro Gruppe). Viele der Patienten waren jedoch Ex-Raucher (15 L-Carnitin behandelte Patienten und 13 Patienten der Plazebogruppe). Nichtraucher stellen mit 16 Patienten in der Verumgruppe und 14 Patienten in der Plazebogruppe einen wesentlichen Anteil der Studienpopulation dar.

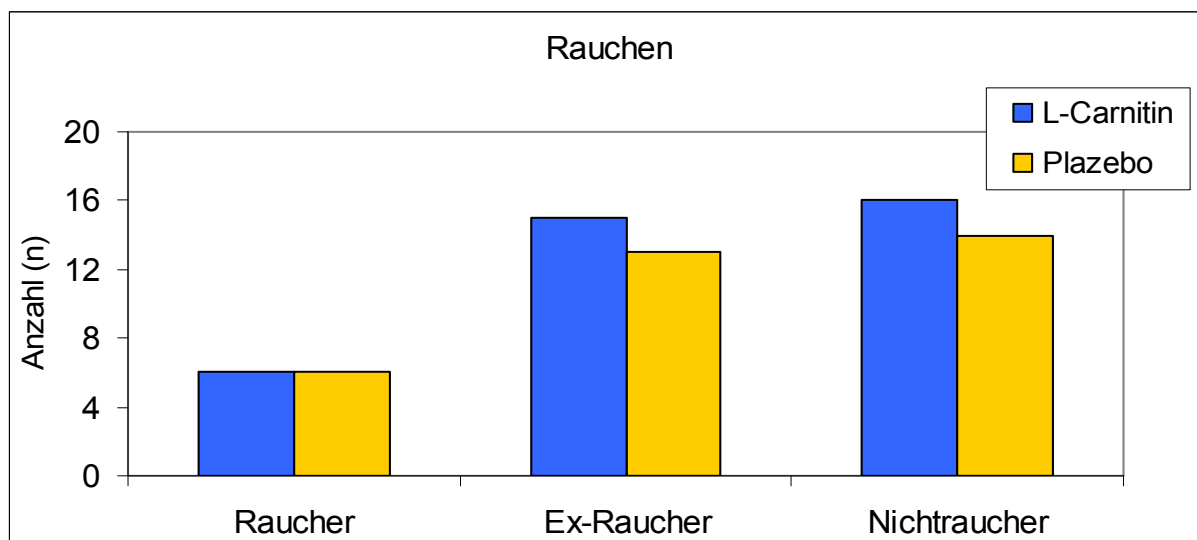


Abb. 8: Nikotinabusus der Studienteilnehmer

Der Großteil der Studienpatienten gab einen moderaten Kaffee Konsum von täglich 1 bis 3 Tassen Kaffee an (31 Patienten der Verum und 29 Patienten der Plazebogruppe). Ein exzessiver Kaffee Konsum (mehr als 6 Tassen Kaffee pro Tag) wurde hingegen nur von einem Patienten angegeben (siehe Abb.9).

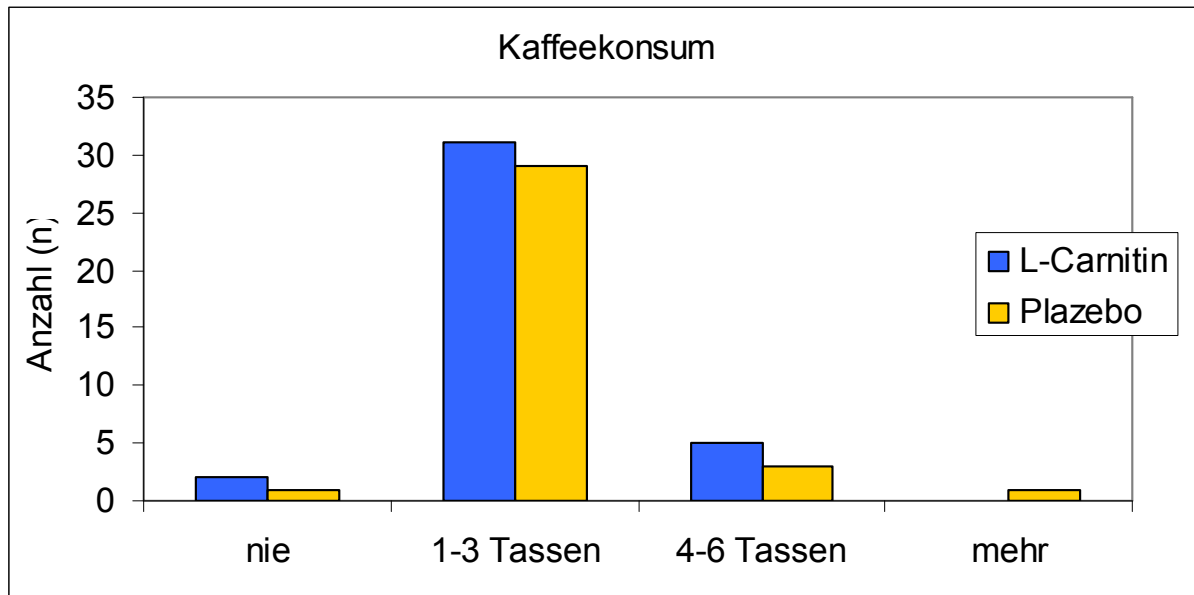


Abb.9: Kaffee Konsum der Studienteilnehmer

Alle Patienten mit einem BMI >30 wurden hinsichtlich Alkohol- und Nikotinabusus untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass 65,2 % der Adipösen (23 Patienten) Raucher oder Ex-Raucher waren. Ein nur geringer Anteil (26 %) an Patienten mit „problematischem“ bzw. „exzessivem“ Alkoholkonsum hatte einen BMI von >30 kg/m².

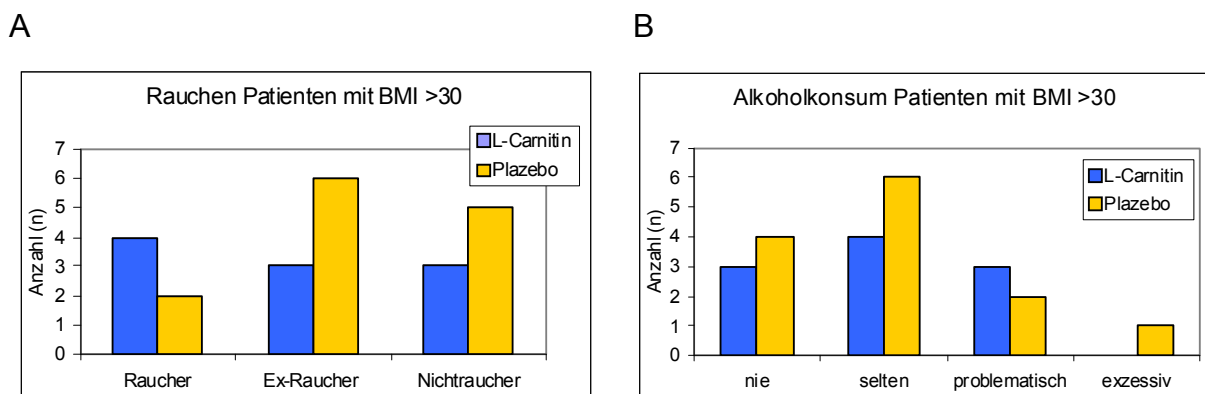


Abb. 10 a: Nikotinabusus und b: Alkoholkonsum aller Studienteilnehmer mit BMI > 30 kg/m² (n=23)

4.8 Unerwünschte Ereignisse (AE) und schwere unerwünschte Ereignisse (SAE)

Traten bei den Patienten unerwünschte Ereignisse (adverse events-AE) oder schwere unerwünschte Ereignisse (severe adverse events–SAE) auf, wurden diese dokumentiert und ausgewertet (siehe Tab. 9). Der Tod als AE bzw. SAE wurde bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Es zeigt sich, dass in der Plazebogruppe insgesamt weniger AE auftraten (74 in der Verumgruppe versus 60 in der Plazebogruppe), während bei den mit L-Carnitin behandelten Patienten weniger SAE (11 versus 17) dokumentiert wurden. Da sehr viele verschiedene unerwünschte Ereignisse genannt wurden, sind in der Zeile „andere“ alle AE bzw. SAE aufgezählt, die nur einmal angegeben wurden.

Bei der Auswertung der AE fällt auf, dass in der Verumgruppe häufiger Schmerzen sowie Neutropenie genannt werden, während in der Plazebogruppe Übelkeit/Erbrechen, Ikterus/Cholestase sowie Fatigue von größerer Bedeutung sind.

Gründe für SAE sind in den meisten Fällen die „Grunderkrankung“ (78,6 %), seltener die Begleitmedikation wie die Chemotherapie (14,3 %), die zu Beschwerden führten. Schmerzen, Übelkeit/Erbrechen sowie Ikterus/Cholestase sind die häufigsten SAE von denen die Studienteilnehmer berichten. Es fällt auf, dass letzteres besonders in der Plazebogruppe auftritt. Jedoch kann angenommen werden, dass dies nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang steht.

Tab.9: Anzahl und Art der AE und SAE aller Patienten (n=72)

		L-Carnitin	Plazebo
AE	Anzahl (n=134)	n=74	n=60
Art des AE	Schmerzen	17	6
	Infektion/Fieber	9	8
	Übelkeit/Erbrechen	4	11
	Gewichtsverlust/Inappetenz	3	1
	Lungenerkrankungen	3	4
	Ikterus/Cholestase	0	7
	Diarrhoe	5	3
	Fatigue	0	3
	Neutropenie	5	2
	verminderter Allgemeinzustand	4	4
	andere	24	11
SAE	Anzahl (n=28)	n=11	n=17
Gründe	Grunderkrankung	9	13
	Begleitmedikation	2	2
	andere	0	2
Ausscheiden aus der Studie		3	7
Art des SAE	Schmerzen	3	2
	Infektion/Fieber	1	2
	Übelkeit/Erbrechen	2	2
	Lungenerkrankungen	1	1
	Ikterus/Cholestase	1	5
	Ileus/Stenose	1	1
	verminderter Allgemeinzustand	2	2
	Diabetes Entgleisung	0	1

Um nach Nebenwirkungen der Studienmedikation zu suchen, wurde dokumentiert, ob es einen Zusammenhang der unerwünschten Ereignisse mit der Studienmedikation geben könnte. Tabelle 10 zeigt, dass die Studienmedikation nebenwirkungsarm ist.

Für die meisten der unerwünschten Ereignisse ist ein Zusammenhang mit der Studienmedikation unwahrscheinlich. Als gesicherter Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde von einem Patienten der L-Carnitin Gruppe Übelkeit angegeben. Als „möglich“ oder „wahrscheinlich“ wurde von den Patienten Durchfall, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Würgereiz aber auch Cholestase und Fieber angegeben, wobei hier ebenso von einem Progress der Grunderkrankung oder Nebenwirkungen der Chemotherapie ausgegangen werden kann. Im Vergleich zu anderen Medikationen ist bei der L-Carnitintherapie von einem geringen Nebenwirkungsprofil auszugehen.

Tab.10: Zusammenhang unerwünschter Ereignisse mit der Studienmedikation

Zusammenhang	L-Carnitin (n=38)	Plazebo (n=34)
unwahrscheinlich	64	50
möglich	7	9
wahrscheinlich	2	1
sicher	1	0

4.9 Überlebensdauer und Krankenhausaufenthalt

Zum Zeitpunkt der Datenauswertung bzw. Kontaktierung der Hausärzte im Juli 2010 waren alle in die CARPAN Studie eingeschlossenen Patienten verstorben.

Von allen 72 eingeschlossenen Patienten wurde das mediane Überleben und die Krankenhausaufenthalte der Studienpopulation ermittelt (Tabelle 11). Es zeigt sich ein deutlicher Unterschied im medianen Überleben ($400 \pm 75,4$ Tage in der Verumgruppe und $245 \pm 34,6$ Tage in der Plazebogruppe) wenngleich der Unterschied nicht statistisch signifikant ist. Die Krankenhausaufenthaltsdauer ist in der Verumgruppe geringer als in der Plazebogruppe (39,9 Tage versus 43,6 Tage), auch hier jedoch ohne statistisch signifikanten Unterschied.

Tab. 11: MW und SD des medianen Überleben und der Krankenhausaufenthalte nach ITT-Analyse. Zwischen den Gruppen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Parameter	L-Carnitin (n=38)	Plazebo (n=34)	p-Wert
Medianes Überleben (Tage)	400 ± 75,4	245 ± 34,6	p=0,180
Krankenhausaufenthalte (Tage)	39,9 ± 16,4	43,6 ± 30,3	p=0,538

Abbildung 11 zeigt die Unterschiede im Überleben aller Studienpatienten in einer Kaplan-Meier-Überlebenskurve (p=0,18).

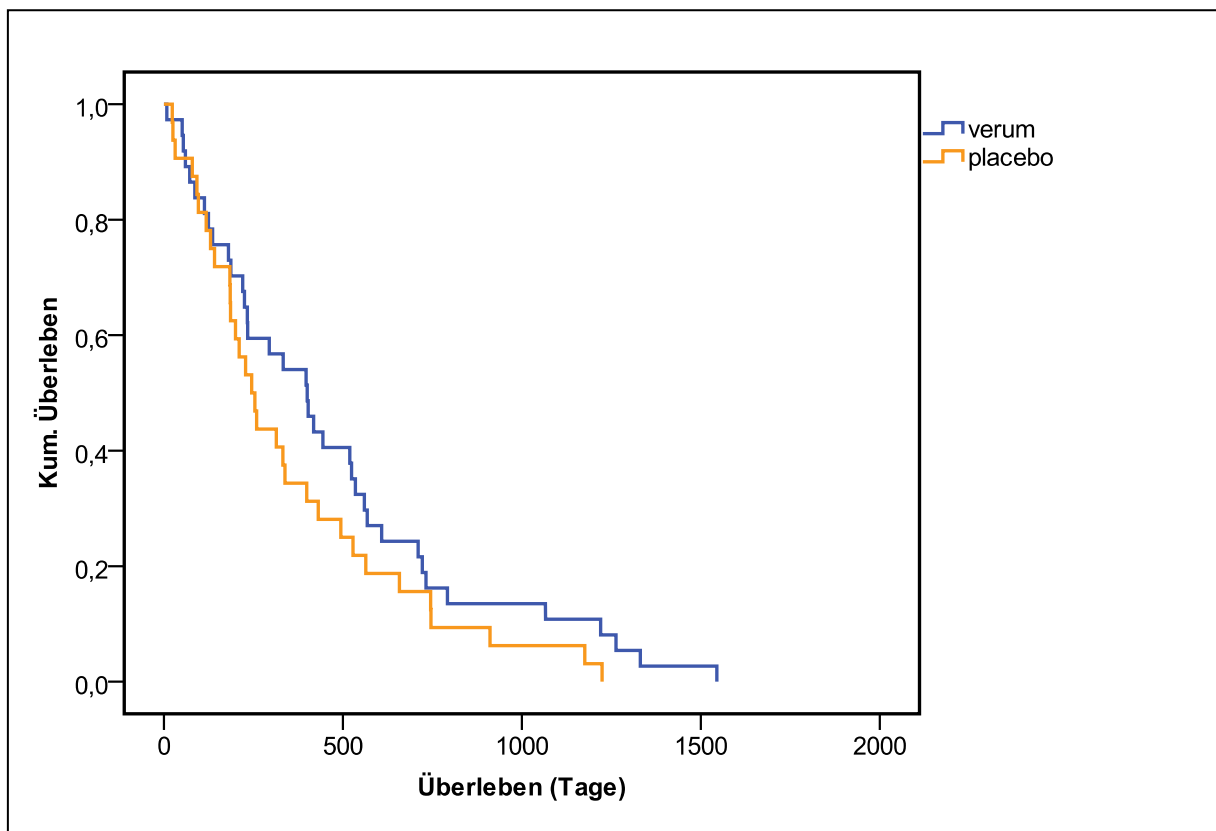


Abb. 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach ITT-Analyse, n=72 (Verumgruppe n=38, Placebogruppe n=34) Zwischen den Gruppen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,180)

Aus Tabelle 12 wird deutlich, dass auch nach PP-Analyse die Krankenhausaufenthaltsdauer der mit L-Carnitin behandelten Patienten geringer als die der Patienten in der Placebogruppe ist, auch wenn der Unterschied auch hier nicht

signifikant ist. Das mediane Überleben aller Patienten die die Studie regulär beendet haben (PP-Analyse) ist unter L-Carnitinbehandlung deutlich erhöht aber ebenfalls nicht statistisch signifikant.

Tab 12.: MW und SD des medianen Überleben und der Krankenhausaufenthalte nach PP-Analyse. Zwischen den Gruppen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Parameter	L-Carnitin (n=14)	Plazebo (n=12)	p-Wert
Medianes Überleben (Tage)	693,9 ± 136,1	551,6 ± 117,6	p=0,261
Krankenhausaufenthalte	35,7 ± 15,8	40,8 ± 32,4	p=0,611

Abbildung 12 zeigt die Unterschiede im Überleben der beendeten Patienten in einer Kaplan-Meier-Überlebenskurve (p=0,262).

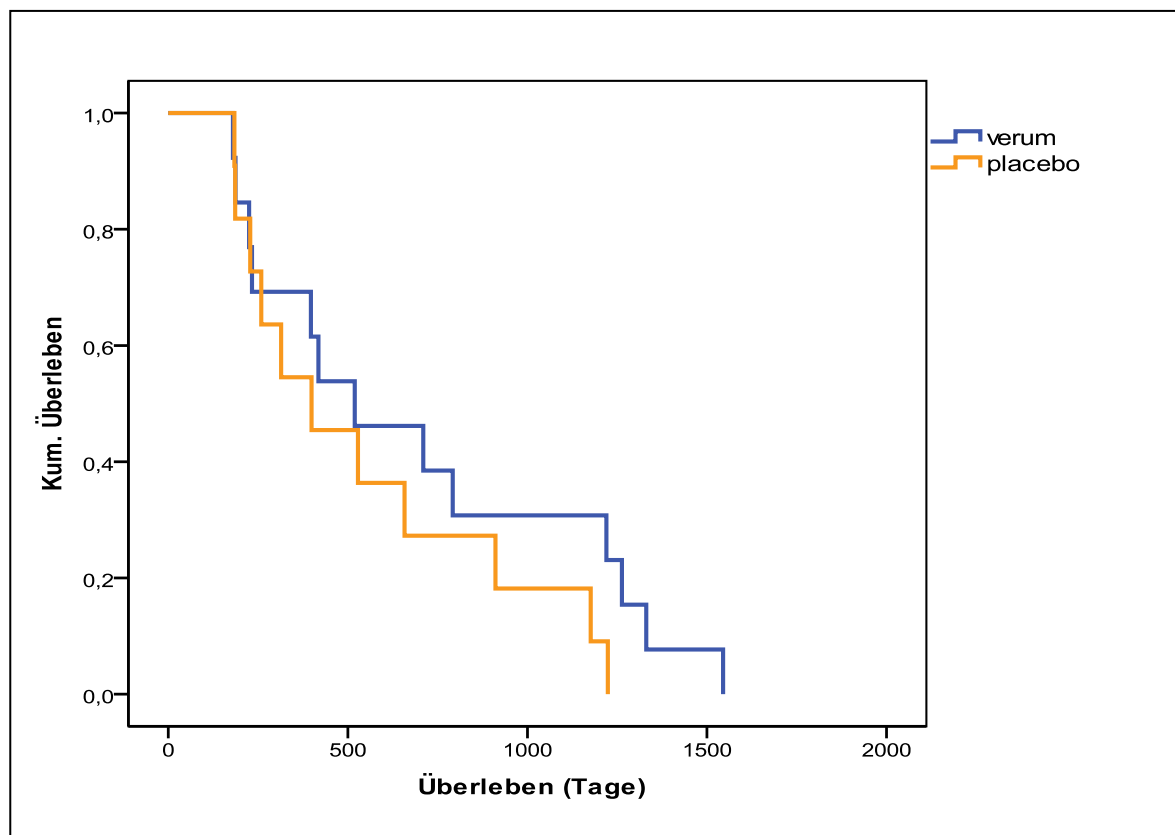


Abb. 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach PP-Analyse, n=26 (Verumgruppe n=14, Placebogruppe n=12). Zwischen den Gruppen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,261).

4.10 Laborwerte

4.10.1 Proinflammatorische Zytokine

Die Analyse der pro-inflammatorischen Zytokine gestaltete sich als problematisch. So konnten trotz mehrmaliger Messreihen keine validen Daten für TNF- α ermittelt werden. Die Ergebnisse für IL-6, IL-8 und IL-12 sind in Tabelle 13 dargestellt. Aufgrund der fehlenden Werte (auswärtige Zentren stellten oft kein Blut zur Analyse der Messwerte zur Verfügung) und der großen Differenzen, die eine valide Aussagekraft verhinderten, werden die pro-inflammatorischen Zytokine in der weiteren Auswertung nicht weiter berücksichtigt.

Tab. 13: MW und SD der proinflammatorischen Zytokine zu Studienbeginn

Proinflammatorische Zytokine	L-Carnitin (n=26)	Plazebo (n=29)
TNF- α	-	-
IL-6	20,4 \pm 26,4	19,4 \pm 18,7
IL-8	71,3 \pm 72,7	165,8 \pm 231,5
IL-12	2,2 \pm 3,1	3,0 \pm 5,9

4.10.2 Standardlaborparameter

Tabelle 14 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der ermittelten Werte des freien L-Carnitins, Albumin, Präalbumin, CRP sowie der Leukozyten zur Screeningvisite unterschieden nach ITT und PP-Analyse. Zu Studienbeginn unterschieden sich die L-Carnitin Spiegel in beiden Gruppen nicht signifikant (24,0 \pm 13,1 μ mol/l in der Verumgruppe und 25,6 \pm 13,2 μ mol/l in der Plazebogruppe) und lagen im Referenzbereich. Während die Werte für Albumin zu Studienbeginn im Normbereich waren, lagen die Präalbuminspiegel nach ITT-Analyse unterhalb der Norm. Dies kann ein Hinweis auf eine bereits zu Studienbeginn vorliegende, beginnende Fehl- oder Mangelernährung sein. Die CRP Spiegel waren in beiden Gruppen unwesentlich erhöht, während die Mittelwerte der Leukozyten im Normbereich lagen. Alle Werte unterschieden sich nicht signifikant.

Tab 14.: MW und SD der Laborparameter unter Berücksichtigung der ITT und PP-Analyse zur Screeningvisite

Parameter	Normwerte	Studienarm	Screeningvisite	
			ITT	PP
L-Carnitin-spiegel ($\mu\text{mol/l}$)	5-60	Verum	24,0 \pm 13,1 (n=35)	21,9 \pm 13,8 (n=14)
		Plazebo	25,6 \pm 13,2 (n=32)	20,3 \pm 7,6 (n=11)
Albumin (g/l)	32-48	Verum	32,2 \pm 7,2 (n=34)	35,2 \pm 4,8 (n=14)
		Plazebo	33,7 \pm 7,7 (n=33)	36,9 \pm 5,0 (n=12)
Präalbumin (g/l)	0,2-0,4	Verum	0,16 \pm 0,07 (n=32)	0,20 \pm 0,07 (n=13)
		Plazebo	0,16 \pm 0,07 (n=31)	0,21 \pm 0,05 (n=10)
CRP (mg/l)	< 10	Verum	47,0 \pm 61,5 (n=37)	28,7 \pm 50,7 (n=14)
		Plazebo	38,7 \pm 44,3 (n=31)	15,2 \pm 15,3 (n=12)
Leukozyten (Gpt/l)	4,3-10	Verum	7,8 \pm 4,4 (n=38)	7,0 \pm 4,4 (n=14)
		Plazebo	8,1 \pm 4,5 (n=34)	6,3 \pm 3,2 (n=12)

Tabelle 15 und 16 zeigen die Laborwerte im Studienverlauf. Bereits nach Woche 6 der Behandlung zeigen sich in der Verumgruppe statistisch signifikant höhere freie L-Carnitinwerte im Plasma, was für eine gute Resorption der Studienmedikation spricht. Alle anderen Laborparameter verändern sich nicht signifikant.

Nach Woche 12 zeigen sich weiterhin deutlich höhere, statistisch signifikante L-Carnitin-Spiegel in der Verumgruppe. Alle anderen Laborparameter unterscheiden sich zum Ende der Studie nicht signifikant (Tab. 16). Es fallen jedoch weiterhin verminderte Präalbuminspiegel sowie leicht erhöhte CRP Werte in beiden Gruppen auf.

Tab 15.: MW und SD der Labor-Parameter unter Berücksichtigung der ITT und PP Analyse nach Woche 6.

Parameter	Studien-arm	Woche 6			
		ITT	p-Wert	PP	p-Wert
L-Carnitin Spiegel($\mu\text{mol/l}$)	Verum	34,5 \pm 14,9 (n=19)	0,003*	33,1 \pm 14,7 (n=14)	0,014*
	Plazebo	21,5 \pm 8,0 (n=16)		20,7 \pm 5,4 (n=11)	
Albumin (g/l)	Verum	34,1 \pm 7,1 (n=21)	0,64	36,6 \pm 5,2 (n=14)	0,762
	Plazebo	32,9 \pm 9,1 (n=19)		37,2 \pm 5,3 (n=12)	
Präalbumin (g/l)	Verum	0,16 \pm 0,06 (n=18)	0,488	0,17 \pm 0,06 (n=14)	0,268
	Plazebo	0,17 \pm 0,06 (n=18)		0,19 \pm 0,05 (n=12)	
CRP (mg/l)	Verum	33,6 \pm 55,8 (n=20)	0,545	21,9 \pm 42,9 (n=13)	0,352
	Plazebo	24,7 \pm 34,1 (n=20)		9,9 \pm 9,1 (n=12)	
Leukozyten (Gpt/l)	Verum	7,0 \pm 3,5 (n=21)	0,833	7,2 \pm 3,6 (n=14)	0,603
	Plazebo	6,8 \pm 3,6 (n=20)		6,4 \pm 4,1 (n=12)	

Tab. 16: MW und SD der Laborparameter unter Berücksichtigung der ITT und PP Analyse nach Woche 12.

Parameter	Studien-arm	Woche 12			
		ITT	p-Wert	PP	p-Wert
L-Carnitin Spiegel($\mu\text{mol/l}$)	Verum	30,7 \pm 7,2 (n=10)	0,003*	31,2 \pm 7,4 (n=9)	0,004*
	Plazebo	20,1 \pm 7,3 (n=12)		19,9 \pm 7,6 (n=11)	
Albumin (g/l)	Verum	35,2 \pm 5,5 (n=13)	0,58	34,9 \pm 5,6 (n=12)	0,881
	Plazebo	33,8 \pm 7,7 (n=13)		34,5 \pm 6,3 (n=11)	
Präalbumin (g/l)	Verum	0,17 \pm 0,07 (n=12)	0,949	0,17 \pm 0,07 (n=12)	0,807
	Plazebo	0,16 \pm 0,07 (n=13)		0,17 \pm 0,06 (n=12)	
CRP (mg/l)	Verum	27,1 \pm 57,8 (n=13)	0,789	29,3 \pm 59,8 (n=12)	0,443
	Plazebo	22,2 \pm 33,6 (n=14)		15,3 \pm 17,1 (n=12)	
Leukozyten (Gpt/l)	Verum	7,1 \pm 5,0 (n=15)	0,632	6,8 \pm 5,0 (n=14)	0,462
	Plazebo	8,0 \pm 5,1 (n=14)		8,3 \pm 5,5 (n=12)	

Die Veränderung der L-Carnitinspiegel im Verlauf der Studie zeigt Abbildung 13. Die Unterschiede zwischen Verum- und Plazebogruppe sind dabei, wie aus den Tabellen 15 und 16 deutlich wird, statistisch signifikant.

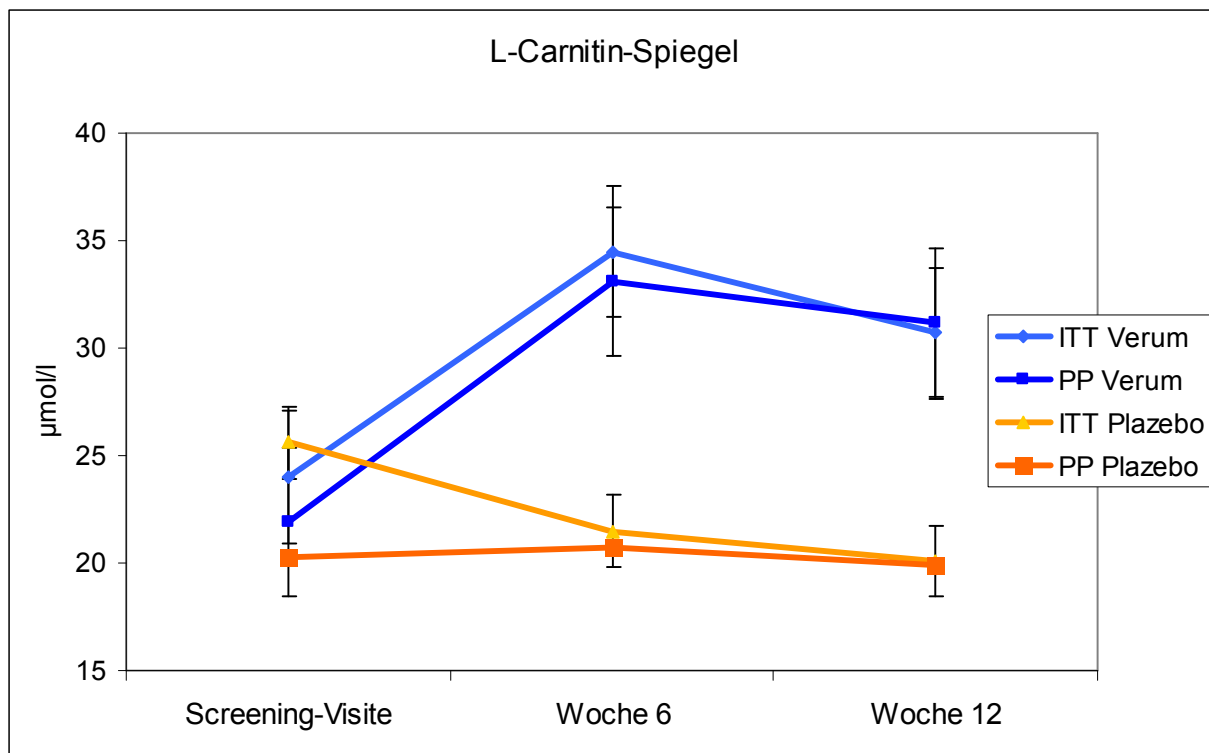


Abb. 13: L-Carnitin Spiegel im Studienverlauf nach ITT und PP Analyse. Zwischen den Gruppen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied.

4.11 Ernährungszustand

4.11.1 Gewichtsveränderungen

Gewicht, BMI sowie Gewichtsverlust der Patienten zu Studienbeginn sind in Tabelle 17 dargestellt. In beiden Gruppen zeigt sich ein deutlicher Gewichtsverlust ($11,4 \pm 7,9$ kg in der L-Carnitingruppe, $12,3 \pm 9,1$ kg in der Plazebogruppe), der fast alle eingeschlossenen Patienten betrifft. Gewichtsveränderungen im Studienverlauf werden anhand des BMI dargestellt und zusammen mit den Parametern der BIA Messung im Folgenden ausgewertet.

Tab. 17: MW und SD von Gewicht, BMI und Gewichtsverlust zur Screeningvisite bei Studienbeginn (ITT-Analyse)

Ernährungszustand	L-Carnitin (n=38)	Plazebo (n=34)
Normalgewicht vor Erkrankung (kg)	79,3 ± 20,5	86,8 ± 15,6
Gewicht zur Screeningvisite (kg)	67,9 ± 17,5	74,5 ± 14,2
BMI vor Erkrankung (kg/m ²)	27,9 ± 6,2	30,0 ± 4,8
BMI zur Screeningvisite (kg/m ²)	24,2 ± 5,0	25,7 ± 4,1
Gewichtsverlust (Anzahl)	34 (89,5%)	31 (91,2%)
Gewichtsverlust (kg)	11,4 ± 7,9	12,3 ± 9,1

4.11.2 Parameter der BIA - Messung

Die ermittelten Werte der BIA-Messung (Tabelle 18) zeigen zu Beginn der Studie im Vergleich zu den Normwerten (siehe Material und Methoden) verminderte Werte, die als Indiz für eine manifeste Mangelernährung angesehen werden können. Der Unterschied zwischen den Gruppen war zu Studienbeginn nicht statistisch signifikant.

Tab. 18: MW und SD der Parameter der BIA-Messung unter Berücksichtigung der ITT und PP Analyse zur Screeningvisite.

Parameter	Studien-arm	Screeningvisite	
		ITT	PP
BMI (kg/m ²)	Verum	24,2 ± 5,0 (n=38)	21,3 ± 2,7 (n=14)
	Plazebo	25,7 ± 4,05 (n=34)	25,8 ± 4,4 (n=12)
Phasenwinkel (°)	Verum	4,2 ± 0,95 (n=38)	4,43 ± 0,9 (n=14)
	Plazebo	4,47 ± 1,13 (n=34)	4,9 ± 0,9 (n=12)
BCM (kg)	Verum	21,9 ± 6,2 (n=38)	20,3 ± 5,8 (n=14)
	Plazebo	24,7 ± 7,4 (n=34)	28,1 ± 9,1 (n=12)
Zellanteil (%)	Verum	41,02 ± 7,2 (n=38)	42,6 ± 6,0 (n=14)
	Plazebo	42,4 ± 8,3 (n=34)	42,8 ± 7,2 (n=12)
ECM/BCM Index	Verum	1,53 ± 0,52 (n=38)	1,39 ± 0,36 (n=14)
	Plazebo	1,49 ± 0,76 (n=34)	1,22 ± 0,27 (n=12)
Fettanteil (%)	Verum	19,5 ± 11,1 (n=38)	18,2 ± 7,7 (n=14)
	Plazebo	21,2 ± 11,1 (n=34)	21,0 ± 6,5 (n=12)

Die wichtigsten Parameter zur Ermittlung des Ernährungszustandes wurden im Verlauf sowohl nach ITT Analyse wie auch nach PP-Analyse ausgewertet (Tabellen 19 und 20). Insbesondere die Körperzusammensetzung, welche in der BIA gemessen wird, differiert sehr stark zwischen Männern und Frauen, sodass bei der per-Protokol Analyse die in Woche 6 und Woche 12 ermittelten Werte als Differenzen zum Ausgangswert angegeben wurden (Wert Woche 6 bzw. Woche 12 minus Wert Screening).

Bereits zur Untersuchung in Woche 6 zeigt sich ein verbesserter Ernährungszustand in der Verumgruppe im Vergleich zu Plazebo (Tab. 21). Die Körperzellmasse (BCM) der Studienteilnehmer nimmt nach PP-Analyse statistisch signifikant zu ($p=0,004$), auch alle anderen Werte verbessern sich stark, wenn auch ohne statistische Signifikanz.

Tab 19.: MW und SD der Parameter des Ernährungszustandes unter Berücksichtigung der ITT und PP Analyse nach Woche 6 der Behandlung.

Parameter	Studien-arm	Woche 6 (Differenz)			
		ITT	p-Wert	PP	p-Wert
BMI	Verum	$-0,28 \pm 2,1$ (n=21)	0,59	$0,23 \pm 0,8$ (n=14)	0,396
	Plazebo	$-0,67 \pm 2,4$ (n=20)		$-0,07 \pm 0,9$ (n=12)	
Phasenwinkel	Verum	$0,12 \pm 0,65$ (n=20)	0,075	$0,015 \pm 0,6$ (n=13)	0,147
	Plazebo	$0,49 \pm 0,61$ (n=19)		$-0,36 \pm 0,6$ (n=12)	
BCM	Verum	$-0,19 \pm 3,1$ (n=20)	0,078	$0,82 \pm 1,7$ (n=13)	0,004
	Plazebo	$-1,72 \pm 2,1$ (n=19)		$-0,94 \pm 1,0$ (n=12)	
Zellanteil (%)	Verum	$-1,66 \pm 4,3$ (n=20)	0,14	$-0,36 \pm 3,9$ (n=13)	0,178
	Plazebo	$-3,9 \pm 4,9$ (n=19)		$-2,48 \pm 3,7$ (n=12)	
ECM/BCM Index	Verum	$0,12 \pm 0,29$ (n=20)	0,089	$0,03 \pm 0,24$ (n=13)	0,201
	Plazebo	$0,33 \pm 0,46$ (n=19)		$0,16 \pm 0,24$ (n=12)	
Fettanteil (%)	Verum	$-1,4 \pm 4,2$ (n=20)	0,797	$-0,54 \pm 2,8$ (n=13)	0,686
	Plazebo	$-1,78 \pm 5,0$ (n=19)		$-0,95 \pm 2,1$ (n=12)	

Nach Woche 12 zeigt die PP-Auswertung eine statistisch signifikante Verbesserung des BMI ($p=0,02$) in der Verumgruppe, welcher nach ITT Analyse mit $p=0,072$ nicht signifikant aber dennoch deutlich erhöht ist. Der Fettanteil der Patienten nimmt in der

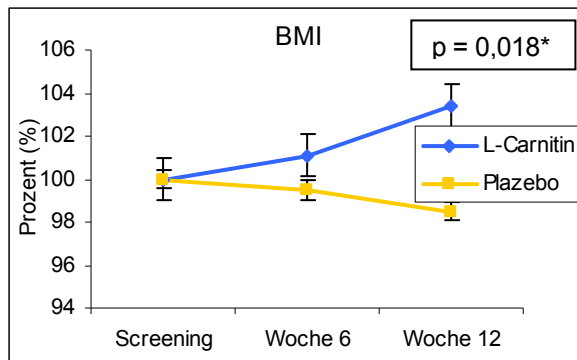
Verumgruppe nach 12 Wochen Behandlung signifikant zu ($p=0,018$ nach PP-Analyse). Auch die Werte von Phasenwinkel, BCM, Zellanteil und BCM/ECM-Index zeigen eine Verbesserung bei den mit L-Carnitin behandelten Patienten, wenn auch nicht statistisch signifikant (siehe Tab. 20).

Tab. 20: MW und SD der Parameter des Ernährungszustandes unter Berücksichtigung der ITT und PP Analyse nach Woche 12 der Behandlung.

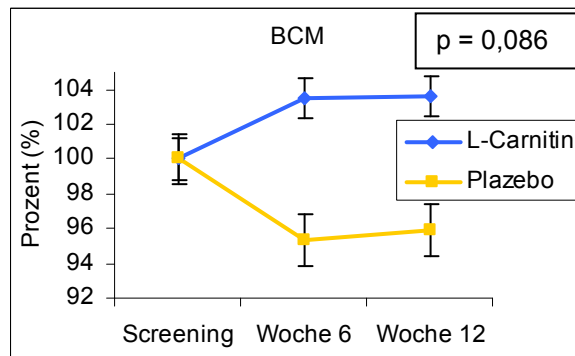
Parameter	Studien-arm	Woche 12 (Differenz)			
		ITT	p-Wert	PP	p-Wert
BMI	Verum	0,67 ± 1,1 (n=15)	0,072	0,75 ± 1,1 (n=14)	0,02*
	Plazebo	-0,18 ± 1,3 (n=14)		-0,42 ± 1,3 (n=12)	
Phasenwinkel	Verum	-0,07 ± 0,64 (n=15)	0,11	-0,14 ± 0,6 (n=14)	0,138
	Plazebo	0,32 ± 0,54 (n=12)		0,36 ± 0,6 (n=11)	
BCM	Verum	0,85 ± 2,4 (n=15)	0,069	0,97 ± 2,4 (n=14)	0,058
	Plazebo	-0,79 ± 2,0 (n=12)		-0,86 ± 2,1 (n=11)	
Zellanteil (%)	Verum	-0,57 ± 4,3 (n=15)	0,32	-0,37 ± 4,4 (n=14)	0,214
	Plazebo	-2,18 ± 3,9 (n=12)		-2,51 ± 3,9 (n=11)	
ECM/BCM Index	Verum	0,074 ± 0,29 (n=15)	0,53	0,072 ± 0,3 (n=14)	0,44
	Plazebo	0,14 ± 0,27 (n=12)		0,16 ± 0,27 (n=11)	
Fettanteil (%)	Verum	0,79 ± 2,7 (n=15)	0,107	1,07 ± 2,6 (n=14)	0,018*
	Plazebo	-1,48 ± 4,3 (n=12)		-2,2 ± 3,8 (n=11)	

Zur besseren Veranschaulichung wurden die nach der PP-Analyse ermittelten Werte für BMI, BCM, Phasenwinkel Zellanteil und Fettanteil prozentual in den folgenden Abbildungen dargestellt (Abb. 14 A bis E). Die ermittelten Werte zu Studienbeginn wurden dabei als 100 Prozent angegeben. Auch hier wird deutlich, dass die mit L-Carnitin behandelten Patienten im Vergleich zur Plazebogruppe einen tendenziell verbesserten Ernährungszustand aufwiesen, wenngleich auch hier nur die Ergebnisse des BMI sowie des Fettanteil statistisch signifikant waren.

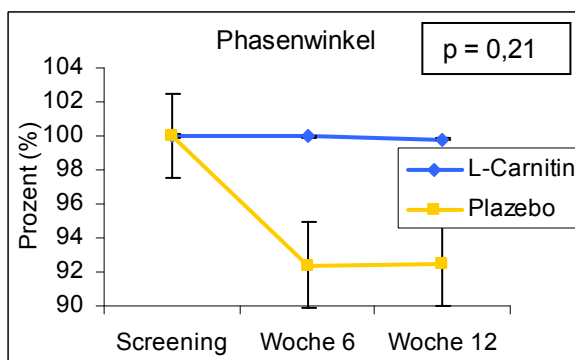
A



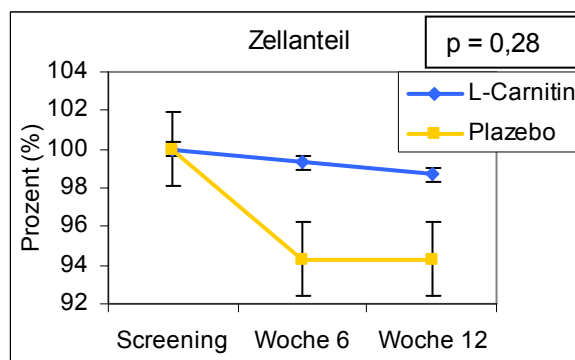
B



C



D



E

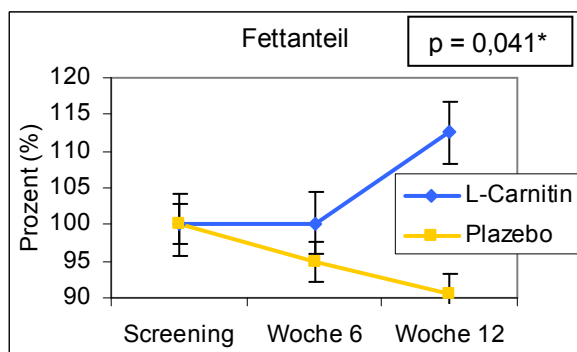


Abb. 14: Parameter des Ernährungszustandes nach PP-Analyse: A: BMI, B: BCM, C: Phasenwinkel, D: Zellanteil, E: Körperfett. Die Werte von Woche 6 und 12 beziffern die Abweichungen hinsichtlich der Screeningwerte in Prozent.

4.11.3. Ernährungstherapie

Eine zusätzliche Ernährungstherapie (sofern sie erfolgte) wurde bei allen Studienteilnehmern dokumentiert. Trotz des schlechten Ernährungszustandes bekamen viele der

Patienten zu Studienbeginn keine Ernährungstherapie - weder oral in Form von Trinknahrung, noch parenteral (siehe Abb. 15 und 16). Beide Gruppen zeigten im Wesentlichen eine Gleichverteilung. Vergleicht man alle eingeschlossenen Patienten mit denen, die die Studie beendeten, sind die Auswertungen ähnlich.

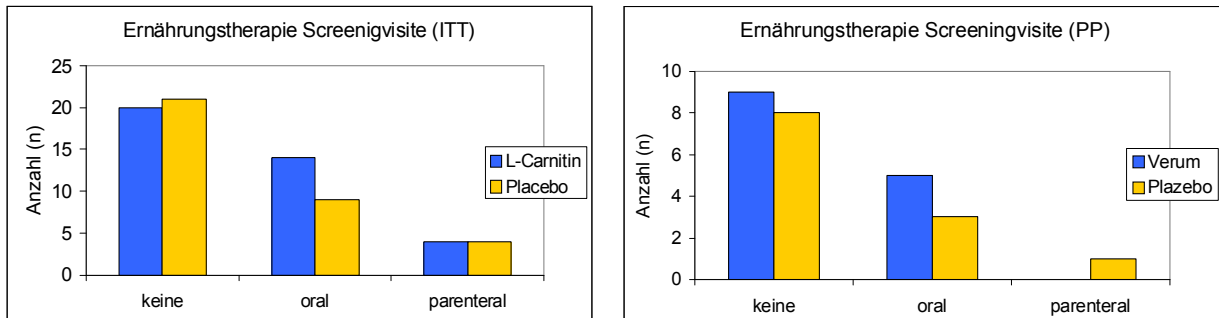


Abb.15 und 16: Ernährungstherapie zu Studienbeginn nach ITT- und PP-Analyse

Betrachtet man nur die Patienten, die die Studie beendet haben, wurde auch hier in den wenigsten Fällen eine Ernährungstherapie durchgeführt (Abbildungen 17 und 18). Nach Woche 6 bekam lediglich ein Patient der Placebogruppe eine parenterale Ernährung. In der Verumgruppe bekamen 35,7 % der Patienten eine orale Zusatznahrung, während 25 % der Patienten der Placebogruppe oral supplementiert wurden. Diese Daten zeigen, dass einer Mangelernährung zwar erfasst, eine therapeutische Konsequenz jedoch nur unzureichend umgesetzt wird.

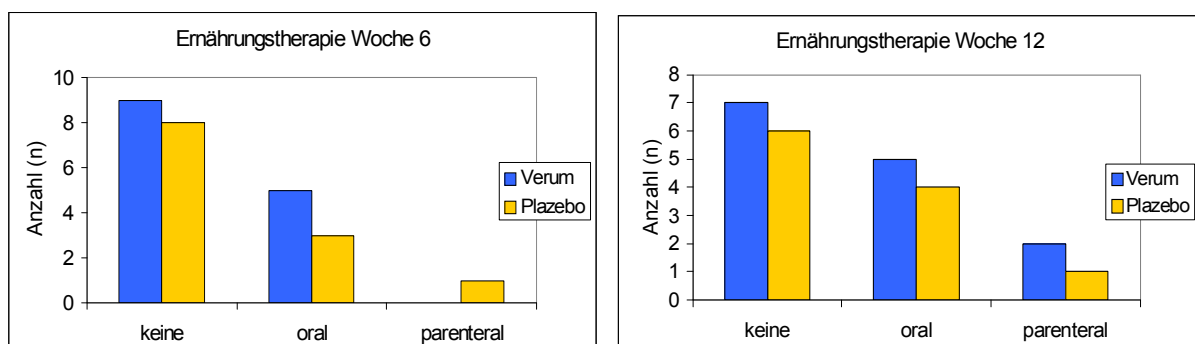


Abb.17 und 18: Ernährungstherapie der Studienteilnehmer nach Woche 6 und 12 (PP-Analyse)

4.12 Lebensqualität

4.12.1 EORTC-QLQ-C 30 und PAN 26

Der EORTC-QLQ-C 30 Fragebogen zur Lebensqualität mit dem dazugehörigen Pankreasmodus wurde hinsichtlich seiner Subskalen ausgewertet (Tabelle 20 und 21). Den Funktionsskalen sowie der Skala zur Zufriedenheit mit dem Befinden entspricht ein hoher Wert sowohl einem hohen Maß an Funktionalität als auch einem hohen Maß an Lebensqualität (mit # gekennzeichnet). Bei allen anderen Werten zeigt ein hoher Wert eine verschlechterte Lebensqualität.

Zu Studienbeginn unterscheiden sich die Werte der Funktionsskalen zwischen den Gruppen nicht wesentlich voneinander (siehe Tabelle 20). Während die Werte des globalen Gesundheitszustandes (GZ), der sozialen Funktion (SF) und der emotionalen Funktion (EF) als eher niedrig einzuschätzen sind, wird von den Patienten in beiden Gruppen eine relativ gute körperliche Funktion (KÖRF), neue Rollenfunktion (RF) und auch kognitive Funktion (KOGF) angegeben. Es fällt auf, dass nach PP-Analyse (Abbildung 19) generell höhere Werte, das heißt eine bessere Lebensqualität nachgewiesen werden kann, was aber mit einem vermutlich besseren Allgemeinzustand der Patienten, die die Studie beendet haben, zu begründen ist.

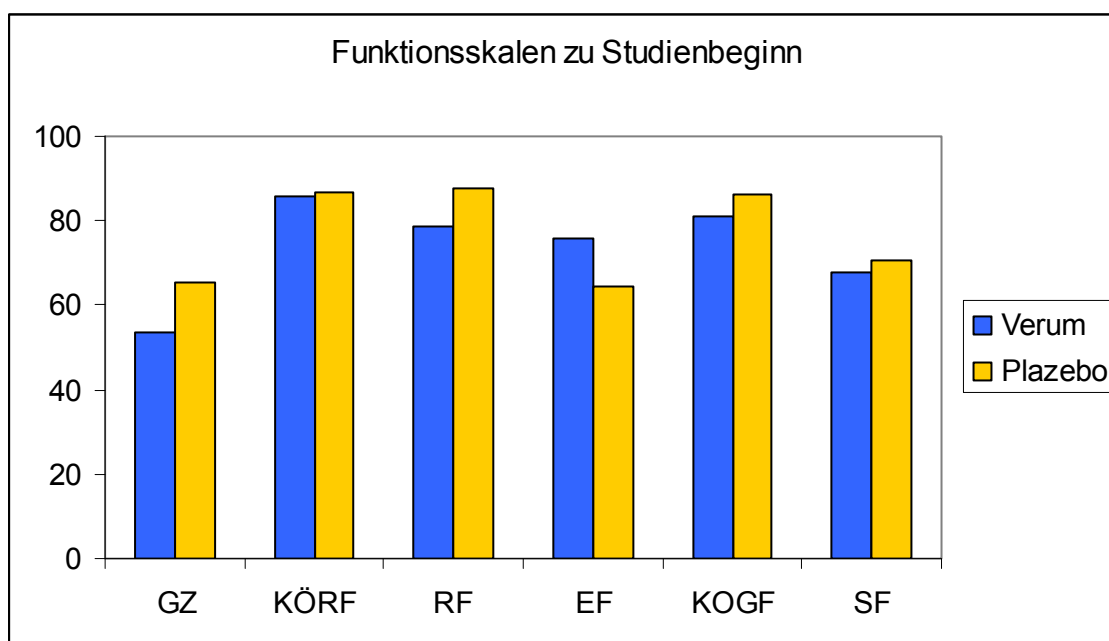


Abb. 19: MW der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 zu Studienbeginn, PP-Analyse

Im Behandlungsverlauf wird jedoch aus den Daten ersichtlich, dass die Verumgruppe deutlich von einer Therapie profitiert (Abb. 20 und 21). Die kognitive Funktion ist nach 6 Wochen Behandlung signifikant verbessert. Auch die Werte des globalen Gesundheitszustandes nach 12 Wochen sind erhöht. Körperfunktion, neue Rollenfunktion und soziale Funktion zeigen ebenfalls den Trend zur Besserung. Lediglich die Werte für die Emotionale Funktion unterscheiden sich nicht voneinander.

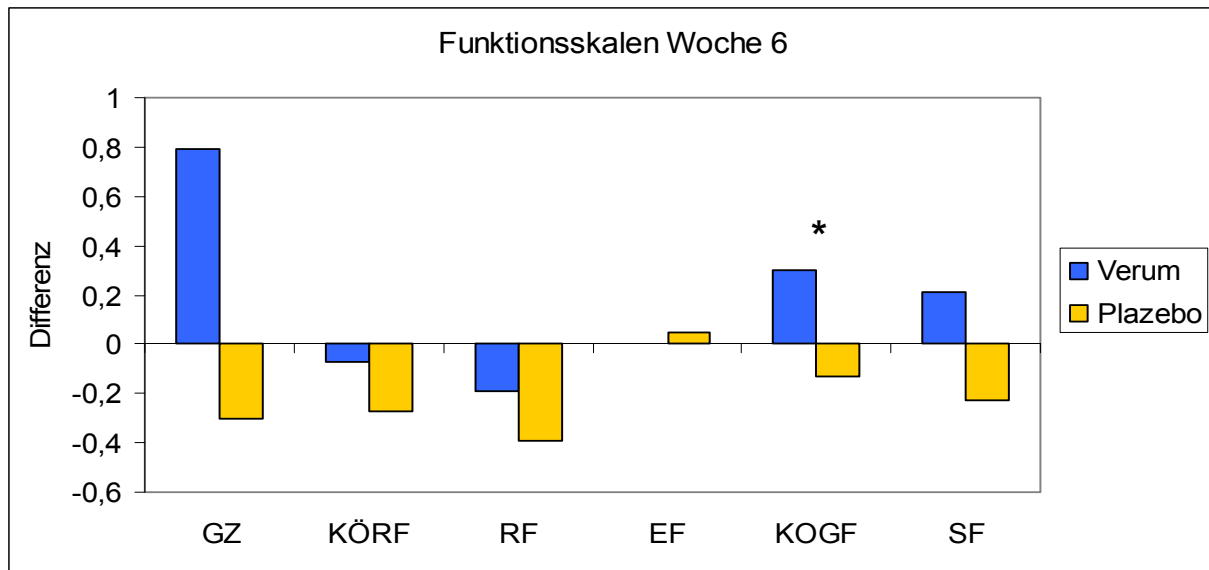


Abb. 20: MW der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 (Differenz) nach Woche 6, PP-Analyse

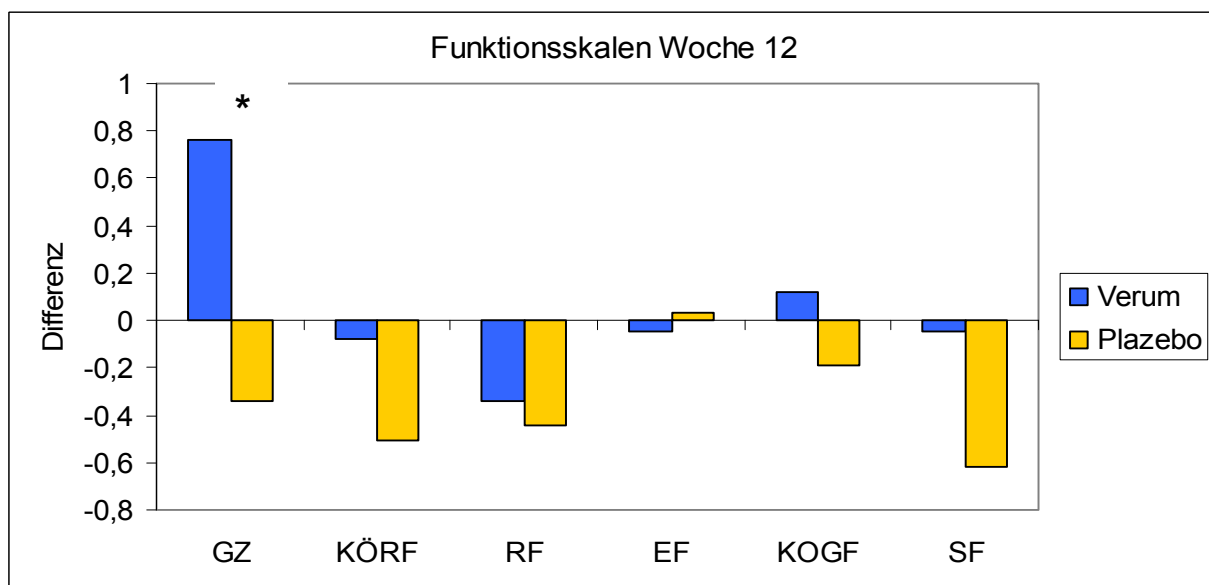


Abb. 21: MW der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 (Differenz) nach Woche 12, PP-Analyse

Auch die klinischen Symptomskalen zeigen zu Studienbeginn keine signifikanten Unterschiede. Die Werte für „Fatigue“, „Schmerzen“, „Schlafstörungen“ und „Appetitmangel“ sind in beiden Gruppen sehr hoch, was auf starke Beeinträchtigungen vital bedrohlicher Funktionsstörungen schließen lässt. Die niedrigen Werte in den Items „Übelkeit/Erbrechen“, „Atemnot“, „Verstopfung“, „Diarrhoe“ und „Finanzielle Auswirkungen“ weisen auf eine geringe Relevanz subjektiv wahr genommener funktioneller Auswirkungen der Grunderkrankung hin.

Im Studienverlauf zeigt sich bei den klinischen Symptomskalen des EORTC in den Items „Fatigue“, „Schmerzen“ und „Atemnot“ eine Verbesserung vitaler Funktionen und somit auch der Lebensqualität, die jedoch nicht statistisch signifikant ist. Betrachtet man den Item „Fatigue“, so wird ein zu Studienbeginn in der Verumgruppe höherer Fatigue-Score also mehr Fatigue erreicht als in der Plazebogruppe. Dieser verbessert sich jedoch im Studienverlauf, während in der Plazebogruppe eine Verschlechterung des Items Fatigue deutlich wird (siehe Abbildung 22). Die Items „Übelkeit/Erbrechen“, „Schlafstörungen“, „Appetitmangel“, „Verstopfung“, „Diarrhoe“ sowie „finanzielle Auswirkungen“ zeigen keine Unterschiede zwischen beiden Studienarmen (Tabelle 21).

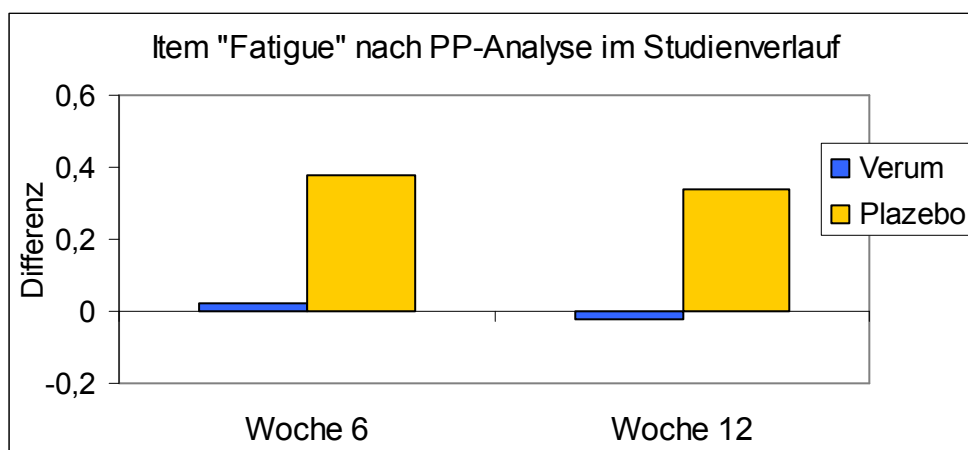


Abb. 22: MW des Items „Fatigue“ (Differenz der Werte zu Studienbeginn), zunehmende Werte bedeuten eine Zunahme der Fatigue, PP-Analyse

Die Items des QLQ-PAN 26 sind aus Tabelle 22 ersichtlich. Zu Studienbeginn unterscheiden sich auch diese Parameter zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant. Im Verlauf der Behandlung zeigen die Daten eine signifikante Verbesserung ($p=0,033$) des Item „Störungen der Verdauungsleistung“ in der

Verumgruppe nach 12 Wochen Behandlung. Der Item „Kachexie“ ist mit einem p-Wert von 0,051 nach 12 Wochen Behandlung in der Verumgruppe gerade nicht signifikant. Die Differenz im Vergleich zu den Ausgangswerten zeigt Abbildung 23, eine Abnahme des Wertes stellt dabei eine Verbesserung dar, die Patienten der Verumgruppe scheinen sich deutlich weniger Gedanken zu Fragen der Kachexie gemacht zu haben, als die Patienten der Plazebogruppe. Eine deutliche Besserung zeigt sich bei den Parametern „Pankreasschmerz“, „Körperbild“ (nach 12 Wochen) sowie „Zufriedenheit mit dem Befinden“, ohne jedoch das Signifikanzniveau zu erreichen. Bei letzterem Item sei erwähnt, dass ähnlich den Funktionsskalen höhere Werte eine Verbesserung darstellen. Die Items „Ikterus“, „veränderte Ausscheidung“ und „Sexualität“ zeigen erwartungsgemäß keinen Unterschied zwischen Verum- und Plazebogruppe.

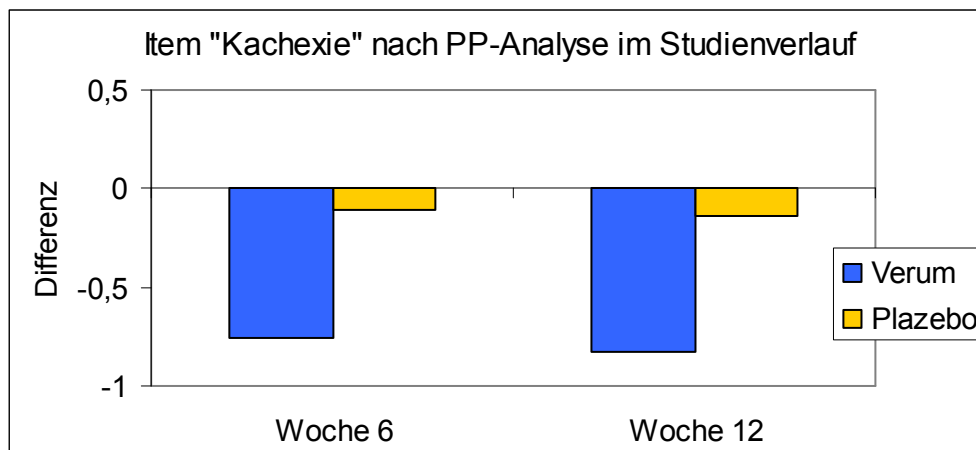


Abb. 23: MW des Items „Kachexie“ (Differenz der Werte zu Studienbeginn), abnehmende Werte bedeuten eine Verbesserung, PP-Analyse

Tab 21: MW und SD für die Parameter des EORTC-QLQ-C30 unter Berücksichtigung der ITT und PP Analyse auf einer Skala von 0 bis 100

Parameter	Studienarm	Screeningvisite		Woche 6				Woche 12			
		ITT	PP	ITT	p-Wert	PP	p-Wert	ITT	p-Wert	PP	p-Wert
# globaler Gesundheitszustand	Verum	47,2 ± 21,4 (n=36)	53,6 ± 19,5 (n=14)	0,53 (n=20)	0,101	0,79 (n=13)	0,094	1,01 (n=15)	0,126	0,76 (n=14)	0,041*
	Plazebo	50,0 ± 26,5 (n=34)	65,3 ± 17,7 (n=12)	0,07 (n=19)		-0,30 (n=12)		0,22 (n=13)		-0,34 (n=12)	
# körperliche Funktion	Verum	73,3 ± 27,0 (n=36)	85,7 ± 16,5 (n=14)	0,02 (n=20)	0,352	-0,07 (n=13)	0,971	0,48 (n=15)	0,239	-0,08 (n=14)	0,318
	Plazebo	68,2 ± 32,7 (n=34)	86,7 ± 17,8 (n=12)	0,15 (n=19)		-0,27 (n=11)		0,18 (n=13)		-0,51 (n=12)	
# neue Rollenfunktion	Verum	70,8 ± 36,6 (n=36)	78,6 ± 32,3 (n=14)	-0,44 (n=20)	0,382	-0,19 (n=13)	0,486	-0,12 (n=15)	0,780	-0,34 (n=14)	0,950
	Plazebo	64,7 ± 43,6 (n=34)	87,5 ± 22,6 (n=12)	0,09 (n=19)		-0,39 (n=11)		0,11 (n=13)		-0,44 (n=12)	
# Emotionale Funktion	Verum	63,8 ± 27,5 (n=36)	75,6 ± 25,2 (n=14)	0,11 (n=20)	0,486	0,00 (n=13)	0,845	0,47 (n=15)	0,456	-0,05 (n=14)	0,622
	Plazebo	57,6 ± 25,1 (n=34)	64,6 ± 25,2 (n=12)	-0,02 (n=19)		0,05 (n=12)		0,23 (n=13)		0,03 (n=12)	
# kognitive Funktion	Verum	80,6 ± 20,1 (n=36)	81,0 ± 21,5 (n=14)	-0,02 (n=20)	0,063	0,30 (n=13)	0,034*	0,14 (n=15)	0,821	0,12 (n=14)	0,406
	Plazebo	73,0 ± 31,8 (n=34)	86,1 ± 17,2 (n=12)	0,13 (n=19)		-0,13 (n=12)		0,17 (n=15)		-0,19 (n=12)	
# soziale Funktion	Verum	61,1 ± 27,9 (n=36)	67,9 ± 22,1 (n=14)	-0,04 (n=20)	0,741	0,21 (n=13)	0,254	0,29 (n=15)	0,099	-0,05 (n=14)	0,064
	Plazebo	59,3 ± 33,4 (n=34)	70,8 ± 26,7 (n=12)	-0,17 (n=19)		-0,23 (n=12)		-0,28 (n=13)		-0,62 (n=12)	
Fatigue	Verum	54,6 ± 32,7 (n=35)	38,9 ± 28,2 (n=14)	-0,24 (n=20)	0,988	0,02 (n=13)	0,604	-0,67 (n=15)	0,475	-0,09 (n=14)	0,301
	Plazebo	52,0 ± 33,6 (n=34)	32,4 ± 27,8 (n=12)	0,07 (n=19)		0,38 (n=12)		-0,23 (n=13)		0,34 (n=12)	
Übelkeit/ Erbrechen	Verum	14,4 ± 21,9 (n=36)	10,7 ± 15,5 (n=14)	-0,27 (n=20)	0,834	-0,03 (n=12)	1,000	0,05 (n=15)	0,90	0,27 (n=14)	0,911
	Plazebo	21,6 ± 31,4 (n=34)	6,9 ± 19,4 (n=12)	-0,20 (n=19)		0,00 (n=12)		-0,3 (n=13)		0,32 (n=12)	

Schmerzen	Verum	50,0 ± 37,8 (n=36)	35,7 ± 33,2 (n=14)	-0,37 (n=20)	0,648	-0,24 (n=13)	0,576	-0,4 (n=15)	0,962	0,04 (n=14)	0,750
	Plazebo	48,5 ± 35,6 (n=34)	29,2 ± 37,0 (n=12)	-0,27 (n=19)		0,12 (n=12)		-0,29 (n=13)		0,20 (n=12)	
Atemnot	Verum	22,2 ± 29,8 (n=36)	14,3 ± 21,5 (n=14)	-0,32 (n=20)	0,304	-0,07 (n=13)	0,783	-0,31 (n=15)	0,131	0,00 (n=14)	0,125
	Plazebo	20,6 ± 27,2 (n=34)	8,3 ± 20,7 (n=12)	-0,05 (n=19)		0,11 (n=12)		0,09 (n=13)		0,62 (n=12)	
Schlafstörungen	Verum	45,7 ± 38,0 (n=35)	31,0 ± 33,2 (n=14)	-0,29 (n=20)	0,764	-0,01 (n=13)	0,712	-0,52 (n=15)	0,415	-0,07 (n=14)	0,400
	Plazebo	41,2 ± 39,4 (n=34)	44,4 ± 43,4 (n=12)	-0,07 (n=19)		-0,22 (n=12)		-0,21 (n=13)		-0,46 (n=12)	
Appetit-mangel	Verum	46,7 ± 42,9 (n=35)	26,2 ± 35,0 (n=14)	-0,52 (n=20)	0,822	-0,10 (n=13)	0,518	-0,67 (n=15)	0,841	-0,22 (n=14)	0,654
	Plazebo	46,1 ± 41,0 (n=34)	27,8 ± 39,8 (n=12)	-0,42 (n=20)		-0,25 (n=12)		-0,58 (n=13)		-0,07 (n=12)	
Verstopfung	Verum	15,7 ± 28,2 (n=36)	7,1 ± 14,2 (n=14)	-0,03 (n=20)	0,509	0,36 (n=13)	0,348	-0,46 (n=15)	0,160	-0,18 (n=14)	0,158
	Plazebo	24,2 ± 40,2 (n=34)	0,0 ± 0,0 (n=11)	-0,28 (n=19)		- (n=12)		-0,1 (n=12)		- (n=12)	
Diarrhoe	Verum	29,6 ± 36,3 (n=36)	23,8 ± 33,2 (n=14)	0,15 (n=20)	0,582	0,40 (n=13)	0,727	-0,03 (n=14)	0,712	0,21 (n=13)	0,953
	Plazebo	26,5 ± 32,6 (n=34)	33,3 ± 34,8 (n=12)	0,18 (n=19)		0,20 (n=12)		0,27 (n=13)		0,15 (n=12)	
Finanzielle Auswirkungen	Verum	20,4 ± 29,0 (n=36)	26,2 ± 29,8 (n=14)	0,05 (n=20)	0,724	-0,19 (n=13)	0,177	0,31 (n=15)	0,959	0,00 (n=14)	0,818
	Plazebo	27,3 ± 34,8 (n=34)	22,2 ± 32,8 (n=12)	-0,08 (n=19)		0,17 (n=12)		0,03 (n=13)		0,09 (n=12)	

Tab. 22: MW und SD für die Parameter des PAN 26 unter Berücksichtigung der ITT und PP Analyse auf einer Skala von 0 bis 100

Parameter	Studienarm	Screeningvisite		Woche 6				Woche 12			
		ITT	PP	ITT	p-Wert	PP	p-Wert	ITT	p-Wert	PP	p-Wert
Pankreas-Schmerzen	Verum	42,8 ± 31,4 (n=36)	33,9 ± 29,0 (n=14)	-0,47 (n=20)	0,932	-0,38 (n=13)	0,438	-0,34 (n=15)	0,835	0,00 (n=14)	0,876
	Plazebo	41,2 ± 27,9 (n=34)	26,4 ± 29,7 (n=12)	-0,41 (n=19)		0,07 (n=12)		0,48 (n=13)		-0,05 (n=12)	
Störung der Verdauungsleistung	Verum	43,8 ± 33,6 (n=35)	29,8 ± 32,1 (n=14)	-0,34 (n=20)	0,557	-0,09 (n=13)	0,229	-0,74 (n=15)	0,052	-0,35 (n=14)	0,033*
	Plazebo	41,2 ± 37,0 (n=34)	19,4 ± 24,5 (n=12)	-0,25 (n=19)		0,21 (n=11)		0,03 (n=13)		0,78 (n=12)	
Ikterus	Verum	19,1 ± 27,2 (n=35)	16,7 ± 30,0 (n=14)	-0,46 (n=20)	0,639	-0,39 (n=13)	0,844	-0,14 (n=15)	0,517	0,00 (n=14)	0,774
	Plazebo	15,7 ± 26,6 (n=34)	8,3 ± 15,1 (n=12)	-0,39 (n=19)		-0,21 (n=11)		-0,43 (n=12)		-0,17 (n=12)	
Körperwahrnehmung	Verum	35,2 ± 34,3 (n=35)	26,2 ± 29,8 (n=14)	0,1 (n=20)	0,543	0,11 (n=13)	0,146	-0,16 (n=15)	0,244	0,15 (n=14)	0,163
	Plazebo	31,9 ± 31,9 (n=34)	16,7 ± 21,3 (n=12)	0,07 (n=19)		0,43 (n=12)		0,17 (n=13)		0,73 (n=12)	
veränderte Ausscheidung	Verum	30,5 ± 31,4 (n=35)	28,6 ± 31,6 (n=14)	0,38 (n=20)	0,508	0,58 (n=13)	0,822	0,32 (n=15)	0,483	0,41 (n=14)	0,713
	Plazebo	23,0 ± 23,6 (n=34)	30,6 ± 30,8 (n=12)	0,5 (n=19)		0,39 (n=12)		0,77 (n=12)		0,47 (n=12)	
# Zufriedenheit mit dem Befinden	Verum	88,0 ± 21,7 (n=36)	83,3 ± 29,2 (n=14)	-0,29 (n=20)	0,659	-0,13 (n=13)	0,527	0,1 (n=15)	0,154	0,25 (n=14)	0,249
	Plazebo	84,3 ± 27,2 (n=34)	94,4 ± 19,3 (n=12)	-0,07 (n=19)		-0,57 (n=12)		-0,08 (n=13)		-0,49 (n=12)	
Sexualität	Verum	43,3 ± 38,2 (n=35)	39,3 ± 33,7 (n=14)	0,09 (n=20)	0,45	0,22 (n=13)	0,795	-0,22 (n=15)	0,362	-0,04 (n=14)	0,371
	Plazebo	28,4 ± 34,0 (n=34)	29,2 ± 34,2 (n=12)	0,30 (n=19)		0,00 (n=12)		0,17 (n=13)		0,00 (n=12)	
Kachexie	Verum	49,1 ± 27,4 (n=35)	50,0 ± 28,5 (n=14)	0,09 (n=20)	0,45	-0,76 (n=13)	0,051	-0,22 (n=15)	0,362	-0,83 (n=14)	0,319
	Plazebo	47,1 ± 37,3 (n=34)	41,7 ± 39,25 (n=12)	0,30 (n=19)		-0,11 (n=12)		0,17 (n=13)		-0,14 (n=12)	

4.12.2 Brief Fatigue Inventory (BFI)

Tabelle 23 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen aller 9 Fragen des BFI nach Intention-to-treat und per-Protokol-Analyse. Werden alle eingeschlossenen Patienten betrachtet (ITT-Analyse), liegen die Mittelwerte für den BFI zu Studienbeginn im Durchschnitt bei 3,5 in der Verumgruppe und bei 3,9 in der Placebogruppe (siehe Tabelle 13), was auf ein Fatigue-Syndrom mittlerer Ausprägung hinweist [72]. Schaut man nur auf die Werte der Patienten, die die Studie regulär beendeten, zeigt sich ein deutlich niedrigerer Fatigue-Score von 2,6 in der Verumgruppe und 2,5 in der Placebogruppe. Die statistische Auswertung der Werte zeigt keinen Unterschied zwischen den Gruppen zu Studienbeginn.

Im Studienverlauf zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Besonders in der PP-Analyse wird jedoch ein Trend zur Verbesserung der Fatigue in der Verumgruppe deutlich (Abb. 24). Aus den Daten kann entnommen werden, dass die Werte der PP-Analyse generell niedriger sind als in der ITT-Analyse. Dies ist damit zu erklären, dass viele Patienten mit schwerer Fatigue die Studie vorzeitig beendeten oder verstarben und damit nicht in die PP-Auswertung kamen. BFI Mittelwerte von 3,1 nach ITT- und 3,2 nach PP-Analyse in der Verumgruppe nach 12 Wochen Behandlung weisen auf eine leichte Fatigue hin. In der Placebogruppe deuten BFI Werte von 3,5 nach ITT-Analyse (Abbildung 25) bzw. 3,4 nach PP-Auswertung auf ein Fatiguesyndrom mittlerer Ausprägung.

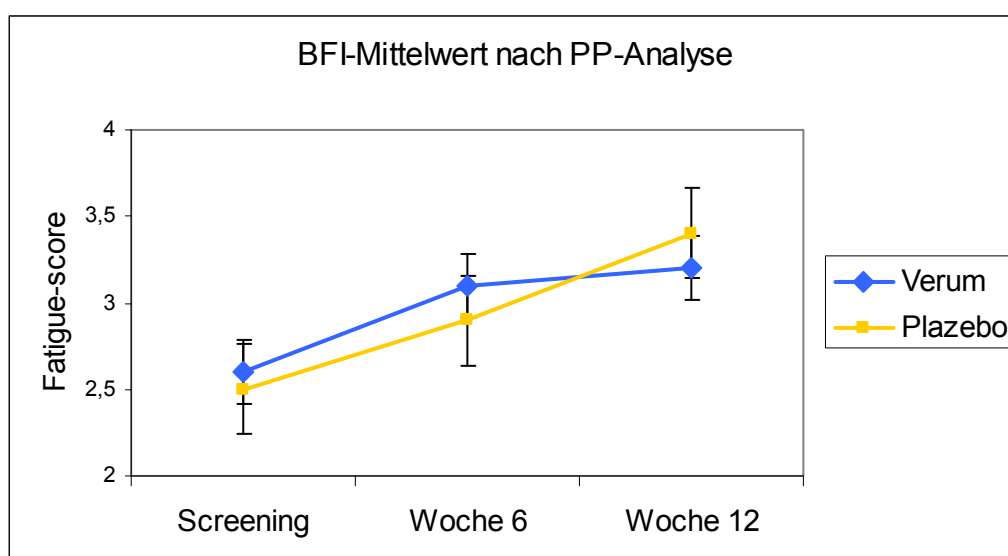


Abb. 24: MW und SEM des BFI auf einer Skala von 0-10, PP-Analyse

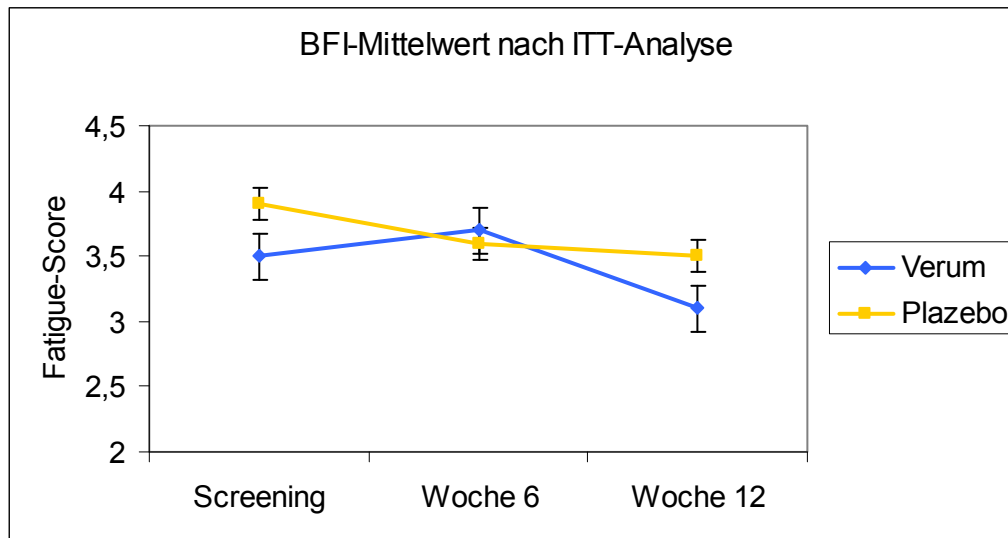


Abb. 25: MW und SEM des BFI auf einer Skala von 0-10, ITT-Analyse

Tab.23: MW und SD Parameter des BFI unter Berücksichtigung der ITT und PP Analyse auf einer Skala von 0 bis 10.

Parameter	Studien- arm	Screeningvisite		Woche 6			Woche 12				
		ITT	PP	ITT	p-Wert	PP	p-Wert	ITT	p-Wert	PP	p-Wert
aktuelle Müdigkeit	Verum	3,8 ± 2,7 (n=36)	2,9 ± 2,2 (n=14)	2,8 ± 2,0 (n=20)	0,343	2,9 ± 2,2	0,936	3,9 ± 2,5 (n=15)	0,418	3,7 ± 2,5 (n=14)	0,586
	Plazebo	3,7 ± 2,8 (n=34)	2,7 ± 2,4 (n=12)	3,5 ± 2,7 (n=19)		3,0 ± 2,6		3,2 ± 2,5 (n=13)		3,2 ± 2,6 (n=12)	
übliche Ermüdung	Verum	3,9 ± 2,3 (n=36)	3,3 ± 2,6 (n=14)	4,2 ± 1,9 (n=20)	0,661	3,7 ± 1,7	0,619	3,5 ± 2,2 (n=15)	0,753	3,6 ± 2,3 (n=14)	0,816
	Plazebo	3,8 ± 2,8 (n=34)	2,4 ± 2,1 (n=12)	3,9 ± 2,5 (n=18)		3,3 ± 2,4		3,9 ± 3,0 (n=13)		3,4 ± 2,6 (n=12)	
stärkste Ermüdung	Verum	5,2 ± 3,1 (n=34)	4,5 ± 3,5 (n=14)	5,1 ± 2,2 (n=20)	0,634	4,9 ± 2,2	0,529	5,4 ± 2,2 (n=15)	0,739	5,3 ± 2,3 (n=14)	0,587
	Plazebo	5,1 ± 3,2 (n=34)	3,9 ± 2,8 (n=12)	4,7 ± 2,7 (n=18)		4,2 ± 2,9		5,1 ± 2,8 (n=13)		4,8 ± 2,7 (n=12)	
Allgemeine Aktivität	Verum	3,7 ± 2,5 (n=35)	2,6 ± 2,4 (n=14)	4,3 ± 2,0 (n=20)	0,481	3,5 ± 1,8	0,655	3,1 ± 2,6 (n=15)	0,462	3,4 ± 2,5 (n=14)	0,521
	Plazebo	4,3 ± 3,1 (n=34)	2,5 ± 2,4 (n=12)	3,7 ± 2,5 (n=19)		3,2 ± 2,3		3,9 ± 2,4 (n=13)		4,0 ± 2,5 (n=12)	
Stimmung	Verum	3,4 ± 2,5 (n=36)	2,2 ± 2,7 (n=14)	3,6 ± 2,4 (n=20)	0,771	2,9 ± 2,0	0,629	2,5 ± 2,3 (n=15)	0,473	2,6 ± 2,3 (n=14)	0,562
	Plazebo	3,7 ± 3,1 (n=34)	2,2 ± 2,7 (n=12)	3,8 ± 2,7 (n=19)		3,3 ± 2,9		3,2 ± 2,7 (n=15)		3,2 ± 2,9 (n=12)	
Gehvermögen	Verum	3,0 ± 2,7 (n=35)	2,0 ± 2,6 (n=14)	2,6 ± 2,6 (n=20)	0,704	2,2 ± 2,6	0,870	2,2 ± 2,6 (n=15)	2,623	2,4 ± 2,6 (n=14)	0,592
	Plazebo	3,0 ± 3,0 (n=34)	1,3 ± 2,0 (n=12)	2,8 ± 2,2 (n=19)		2,0 ± 2,0		2,7 ± 2,6 (n=13)		2,9 ± 2,6 (n=12)	
Normale Arbeit	Verum	3,6 ± 2,6 (n=36)	2,4 ± 1,9 (n=14)	4,2 ± 3,2 (n=20)	0,806	3,0 ± 2,4	0,822	2,7 ± 2,6 (n=15)	0,789	2,8 ± 2,7 (n=14)	0,667
	Plazebo	4,2 ± 3,8 (n=34)	2,4 ± 2,9 (n=12)	3,9 ± 3,2 (n=19)		2,8 ± 3,1		3,7 ± 3,1 (n=13)		3,3 ± 2,7 (n=12)	
Beziehung zu anderen Menschen	Verum	2,4 ± 2,8 (n=36)	1,7 ± 2,0 (n=14)	2,8 ± 2,9 (n=20)	0,868	1,7 ± 2,3	0,725	1,87 ± 2,1 (n=15)	0,146	2,0 ± 2,1 (n=14)	0,246
	Plazebo	3,4 ± 3,3 (n=34)	2,6 ± 3,0 (n=12)	2,9 ± 2,5 (n=19)		2,0 ± 2,0		3,2 ± 2,4 (n=14)		3,1 ± 2,5 (n=12)	
Lebensfreunde	Verum	3,3 ± 2,8 (n=36)	2,4 ± 2,6 (n=14)	4,1 ± 3,1 (n=20)	0,162	3,2 ± 2,8	0,275	2,5 ± 2,9 (n=13)	0,695	2,6 ± 3,0 (n=12)	0,861
	Plazebo	3,7 ± 3,2 (n=34)	2,8 ± 3,1 (n=12)	2,8 ± 2,3 (n=19)		2,2 ± 1,8		2,9 ± 2,6 (n=11)		2,8 ± 2,7 (n=10)	
Mittelwert BFI	Verum	3,5 ± 2,3 (n=36)	2,6 ± 2,2 (n=14)	3,7 ± 2,0 (n=20)	0,853	3,1 ± 1,9	0,814	3,1 ± 2,1 (n=15)	0,600	3,2 ± 2,2 (n=12)	0,762
	Plazebo	3,9 ± 2,8 (n=34)	2,5 ± 2,4 (n=12)	3,6 ± 2,3 (n=19)		2,9 ± 2,1		3,5 ± 2,4 (n=13)		3,4 ± 2,5 (n=10)	

5 DISKUSSION

5.1 Demographische Daten

Nach erfolgter Screeningvisite von 152 Personen wurden insgesamt 72 Patienten, davon 43 Männer und 29 Frauen im Alter von durchschnittlich 64 Jahren in die CARPAN-Studie eingeschlossen. Zu Studienbeginn fanden sich keine statistisch signifikanten demographischen Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen. Auch eine palliative Chemotherapie war in beiden Gruppen gleich verteilt (92,1 % in der Verumgruppe sowie 88,2 % der Plazebogruppe). Dabei stellten gemäß der derzeitigen Studienlage Gemcitabine, Erlotinb und eine Kombination aus Gemcitabine und Capecitabine die am häufigsten eingesetzten Substanzgruppen dar [23].

Als Risikofaktoren für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms werden in der Literatur Rauchen, Alkoholgenuss, Kaffeekonsum und Adipositas beschrieben, jedoch kontrovers diskutiert. Während Rauchen und Adipositas derzeit als solche anerkannt sind, ist die Korrelation zwischen Alkohol- und Kaffeekonsum eher unwahrscheinlich [4, 5]. Dies spiegelt sich in der vorliegenden Studie wieder, in die 41 % Nicht- Raucher und 69 % Raucher oder Ex-Raucher eingeschlossen wurden. Der Alkohol- und Kaffeekonsum war demgegenüber in beiden Studienarmen moderat [4]. Zur Evaluation des BMI als unabhängiger Risikofaktor wurde dieser sowohl mit den Rauchgewohnheiten als auch mit dem Alkoholkonsum korreliert. Es ergaben sich bei der Analyse keine Unterschiede zwischen den Ergebnissen aller Studienpatienten und denen mit Adipositas, sodass der BMI als unabhängiger Risikofaktor nicht bestätigt werden konnte, auch weil die Studie hierzu nicht ausgelegt und die Patientenzahl zu gering war.

5.2 Nebenwirkungen

In der vorliegenden Studie zeigte sich erwartungsgemäß eine gute Toleranz bezüglich der Therapie mit L-Carnitin. Die Häufigkeiten an Durchfall, Übelkeit, Appetitlosigkeit und Würgereiz waren in der Verumgruppe und Plazebogruppe gleich verteilt und somit eher nicht Ausdruck eines Substanz spezifischen Effektes. Diese Nebenwirkungen könnten durchaus durch die begleitende Chemotherapie oder durch einen Progress der Grunderkrankung bedingt sein. Dies deckt sich mit der Literatur, in der L-Carnitin generell als sicher beschrieben und wenn überhaupt mit allgemeiner Unruhe, Übelkeit

und Erbrechen in Verbindung gebracht wird [77]. Die Nebenwirkungen könnten somit durchaus auch durch die begleitende Chemotherapie oder durch einen Progress der Grunderkrankung bedingt sein. Die Dosis der Studienmedikation L-Carnitin lag im oberen Bereich der von der European Food Safety Authority (EFSA) ausgesprochenen Dosier-Empfehlung. Ob abweichende Dosierungen andere Effekte erzielt hätten, lässt sich aus den vorliegenden Daten nicht ableiten und müsste in einer Dosisfindungsstudie geklärt werden.

5.3 Laborparameter

Die initial als Studienziel definierten Messungen der pro-inflammatorischen Zytokine TNF-alpha, IL-6, IL-8 und IL-12 konnten aus messtechnischen Gründen und auf Grund der Inhomogenität der auswärtigen Proben leider nicht in der Auswertung berücksichtigt werden. Dies hatte zur Folge, dass bei den externen Patienten die Messung pro-inflammatorischer Zytokine zumeist im Verlauf, bei einem Zentrum auch zu Beginn auf Grund fehlender oder fehlerhafter Probeentnahmen nicht möglich war.

Die statistisch signifikante Erhöhung der freien L-Carnitinspiegel im Plasma bei den Patienten der Verumgruppe spricht für eine ausreichende und sichere Resorption des Wirkstoffes. In einer Studie von Shakeri et al. [78] wurden Normwerte für L-Carnitin definiert. Diese lagen für freies L-Carnitin zwischen 29 und 64 $\mu\text{mol/l}$. Während sich die L-Carnitinspiegel zu Studienbeginn in beiden Gruppen nicht wesentlich voneinander unterschieden (24,0 $\mu\text{mol/l}$ verum versus 25,6 $\mu\text{mol/l}$ Plazebo), war bereits nach 6-wöchiger Behandlung ein Anstieg der Serum-Werte um fast 50 % zu verzeichnen. In der hier vorgelegten Studie fanden sich zu Studienende Blutwerte von 30,7 $\mu\text{mol/l} \pm 7,2$ in der Verumgruppe und 20,1 $\mu\text{mol/l} \pm 7,3$ in der Plazebogruppe. Der Anstieg des Serum-L-Carnitin Spiegels deckt sich mit den Daten von Shakeri et al., in der nach 12 Wochen Behandlung eine Steigerung von 22 μmol auf 41 μmol zu verzeichnen war. Eine supraphysiologische Therapie kann somit hinsichtlich des therapeutischen Effektes als wenig wahrscheinlich angesehen werden.

Alle in der Studie untersuchten Standardlaborparameter zeigten weder im Verlauf noch zwischen den beiden Gruppen signifikante Veränderungen. In einer Studie von Mahmoud et al. korreliert der CRP Spiegel invers mit dem Gewichtsverlust und dem Anorexie - Kachexiesyndrom bei Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden und wird

als Indikator für das Überleben der Patienten gesehen [79]. Dieser Sachverhalt konnte in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden.

5.4 Ernährungszustand

Das Pankreaskarzinom stellt eine Tumorentität dar, welche durch Freisetzung metabolisch aktiver Botenstoffe zu einer ausgeprägten Tumorkachexie führt. Die Tumorkachexie bei Patienten mit Pankreaskarzinom ist maßgeblich durch einen Verlust an freier Fettmasse gekennzeichnet, welche u.a. durch einen Lipid mobilisierenden Faktor (LMF) vermittelt zu sein scheint und die Lebensqualität wesentlich beeinflusst [80]. Auf Grund der zentralen Rolle von L-Carnitin im Energiestoffwechsel sollte in der vorliegenden Studie insbesondere der Einfluss dieser Aminosäure auf den Ernährungszustand analysiert werden. Die CARPAN Studie konnte zeigen, dass bei den mit L-Carnitin behandelten Patienten im Gegensatz zur Placebogruppe im Verlauf der Behandlung ein weiterer Gewichtsverlust verhindert werden konnte. Der geringere Substanzverlust wird durch den im Studienverlauf signifikant höheren BMI der Verumgruppe bestätigt. Um eine Gewichtszunahme im Rahmen einer interstitiellen Flüssigkeitsansammlung ausschließen zu können, erfolgte mit Hilfe der BIA-Messung eine Charakterisierung der Körperzusammensetzung. Bei der Auswertung der BIA-Daten zeigte sich, dass es zu einem signifikant erhöhten Zuwachs der Körperzellmasse (BCM) in der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe kam (Woche 6 $p=0,004$ nach PP-Analyse). In der Therapiegruppe mit L-Carnitin zeigte sich des Weiteren, dass der Verlust an Körperfettmasse aufgehalten werden konnte. Auch dieser erreichte im Vergleich zur Placebogruppe Signifikanz. Somit konnten in zwei wesentlichen Körperkompartimenten, der Körperzellmasse sowie der Fettmasse durch die Einnahme von L-Carnitin eine signifikante Besserung des Ernährungszustandes erreicht werden. Der im Rahmen der BIA Messung angegebene Phasenwinkel wird nach derzeitiger Studienlage als ein Prognosefaktor bei fortgeschrittenem Tumorleiden diskutiert [81, 82]. Es stellte sich daher die Frage, ob sich dieser unter der L-Carnitinbehandlung im Vergleich zu Placebo verbessert. In der vorliegenden Studienkohorte zeigten die Patienten unter L-Carnitin Einnahme einen deutlichen Trend zu einer Verbesserung des Phasenwinkels im Vergleich zur Placebogruppe. Die Werte erreichten jedoch keine Signifikanz. Es zeigte sich darüber hinaus im Vergleich beider Gruppen, dass durch den additiven Einsatz von L-Carnitin insbesondere in den ersten 6 Wochen nach Therapieeinleitung eine deutliche Tendenz hinsichtlich des Anstiegs der BIA Werte zu

verzeichnen war. In einer Studie von Hasenberg et al. [46] konnten bei Patienten mit fortgeschrittenem Kolonkarzinom ähnliche Ergebnisse erzielt werden. Hier wurde der Einfluss einer frühzeitigen heimparenteralen Ernährung u.a. auf anthropometrische Kenngrößen untersucht. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass eine signifikante Verbesserung der Körperzusammensetzung erreicht werden kann. Auch hier kam es in der Placebogruppe zu einem starken Abfall zu Beginn der Behandlung, während die Werte im Studienverlauf gleich blieben. Es kann also angenommen werden, dass der Effekt von L-Carnitin, den Appetit bzw. die Nahrungsaufnahme zu verbessern, sofort nach Aufnahme der Substanz Wirkung zeigt.

5.5 Lebensqualität

Zur Analyse der Lebensqualität und des tumorassoziierten Fatigue-Syndroms wurden zwei wissenschaftlich anerkannte und durch zahlreiche Publikationen evaluierte Fragebögen eingesetzt - der EORTC-QLQ-C30 und das dazugehörige Pankreasmodul (PAN 26) sowie der Brief-Fatigue-Inventory [27, 67, 69-72].

Die Lebensqualität der mit L-Carnitin behandelten Patienten war insgesamt deutlich besser als in der Placebogruppe. Die Auswertung der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 zeigt sowohl für die kognitive Funktion als auch für den globalen Gesundheitszustand eine signifikante Steigerung. Bis auf die emotionale Funktion steigen die Werte aller anderen Skalen ebenfalls an, wenn auch nicht signifikant. Bei den klinischen Symptomskalen wird bei drei der neun Items eine, wenn auch nicht signifikante, Verbesserung in der Verumgruppe erzielt. Alle anderen Items zeigen keine Unterschiede. Von den acht Items des PAN 26 zeigt der Item „Verdauungsstörung“ eine signifikante Verbesserung. Auch der Item „Kachexie“ verbessert sich stark in der Verumgruppe und ist grenzwertig signifikant ($p=0,051$ nach PP-Analyse). Vier weitere Items zeigen einen Trend zur Verbesserung der Lebensqualität während bei drei Items kein Unterscheid gesehen werden kann.

Wenn man die mittels EORTC gemessenen Werte zur Lebensqualität der vorliegenden Studie mit Referenzwerten der Normalbevölkerung vergleicht, haben die Patienten mit Pankreaskarzinom deutlich schlechtere Werte und, damit verbunden, eine deutlich schlechtere Lebensqualität [83, 84]. Auch im Vergleich zu anderen Tumorentitäten zeigen die Patienten der vorgelegten Studie deutlich niedrigere Lebensqualitätswerte [68, 85]. Vergleicht man die Ergebnisse mit den Referenzwerten für Leber-, Galle- und

Pankreaskarzinom (EORTC QLQ-C30 Reference Values), weisen die Studienergebnisse vergleichbar schlechte Werte auf. Lediglich die Kognitive Funktion ist in der Verumgruppe der CARPAN-Studie gegenüber den Referenzwerten verbessert.

Die ermittelten Daten des BFI zeigen keine statistische Signifikanz, jedoch einen Trend zur Verbesserung der Fatigue in der Verumgruppe. Die BFI Mittelwerte nach 12 Wochen Behandlung weisen auf eine leichte Fatigue in der Verumgruppe, sowie ein Fatigue-Syndrom mittlerer Ausprägung in der Plazebogruppe ($3,1 \pm 1,9$ versus $3,5 \pm 2,4$) hin. Vergleicht man dieses Ergebnis mit der Literatur, sind die Ergebnisse wesentlich niedriger, die Fatigue in der CARPAN-Studie also geringer. So ermittelte Radbruch [71] an 22 Patienten die unter Tumorschmerzen litten BFI Werte von $4,4 \pm 2,1$. Mendoza [72] untersuchte 305 Tumorpatienten und ermittelte einen mittleren BFI Wert von 4,7. Graziano untersuchte in einer Studie den Einfluss von L-Carnitin auf das chronische Fatigue Syndrom bei 50 Patienten mit soliden Tumoren unter Chemotherapie und konnte ebenfalls einen Benefit aufzeigen. Die Lebensqualität wurde hier jedoch mit einem anderen Fragebogen gemessen.

5.6 Überlebensdauer und Krankenhausaufenthalte

Nach Auswertung der Kaplan-Meier-Überlebenskurven zeigte sich erstaunlicherweise bei den mit L-Carnitin behandelten Patienten ein Überlebensvorteil. Das mediane Überleben lag in der Verumgruppe bei $400 \pm 75,4$ Tagen, in der Plazebogruppe lediglich bei $245 \pm 34,6$ Tagen (nach ITT Analyse, Signifikanz von $p=0,18$). Bei Gleichverteilung der demographischen Daten, der Ernährungstherapie sowie der zu Grunde liegenden palliativen Chemotherapie kann der 63 %-ige Überlebensvorteil (5 Monate) der Therapie mit L-Carnitin zugeschrieben werden. Dieser Effekt bleibt auch in der per Protokoll Analyse erhalten (medianes Überleben der Verumgruppe $693,9 \pm 136,1$ Tage versus $551,6 \pm 117,6$ Tage in der Plazebogruppe, $p=0,261$). Dieses überraschend gute Ergebnis muss sicherlich in größeren Studien bestätigt werden.

Nimmt man die Daten der Zulassungsstudien von etablierten Therapien des Pankreaskarzinoms wie z.B. Gemcitabine, [86] so zeigt sich ein Überlebensvorteil von Gemcitabine im Vergleich zu 5-FU von 5,4 versus 4,4 Monaten. Dies bei einem deutlich höheren Toxizitätsprofil als bei L-Carnitin. Die Zulassungsstudie von Erlotinib [87] führte zu einer Lebensverlängerung von 5,9 Monate (Gemcitabine Mono) auf 6,4 Monate (Gemcitabine plus Erlotinib). Legt man die Daten der Intention-to-treat Analyse

der vorgelegten Studie zu Grunde, so zeigt sich ein mindestens ebenso großer Benefit (13,3 Monate vs. 8,1 Monate) als bei den zuvor genannten Zulassungsstudien. Vergleicht man weiterhin die Daten der CARPAN Studie mit den Ergebnissen des Tumorregisters in München [88], welches von einer mittleren Überlebenszeit von 90 Tagen bei unbehandelten Pankreaskarzinomen und von 300 bis 600 Tagen bei radikaler Operation ausgeht, zeigt sich trotz des weit fortgeschrittenen Tumorstadiums der Patienten eine Prognose, die mit der nach resezierender Operation vergleichbar ist. Alle in die CARPAN Studie eingeschlossen Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenauswertung (vier Jahre nach Studienbeginn) verstorben. Diese Aussage deckt sich mit der Literatur, die von einer 5 Jahres-Überlebensrate von $< 5\%$ ausgeht [1, 5, 89]. Somit hatte die Therapie mit L-Carnitin, wie zu erwarten, keinen Einfluss auf die 5-Jahres-überlebensrate.

Einhergehend mit der erhöhten Lebensqualität sowie dem verbesserten Ernährungszustand wiesen die Patienten in der Verumgruppe trotz verlängertem Überleben einen deutlichen Trend zu einer verminderten Krankenhausverweildauer auf (39,9 Tage versus 43,6 Tage nach ITT Analyse). Weniger Tage im Krankenhaus bedeuten für die Patienten aber eine deutliche Steigerung der Lebensqualität sowie aus ökonomischer Sicht eine Senkung der Behandlungskosten.

5.7 Einschränkungen und Bias

Das zentrale Problem der vorliegenden Studie war die geringe Anzahl rekrutierter Studienteilnehmer. Eine wesentliche Ursache hierfür ist die niedrige Inzidenz des Pankreaskarzinoms. Neben der Uniklinik Greifswald teilnehmende Kliniken waren teilweise auf Grund konkurrierender Studien zum Pankreaskarzinom nicht in der Lage, in ausreichender Anzahl Studienteilnehmer einzuschließen. Dies lag unter anderem auch daran, dass den beteiligten Studienzentren keine finanzielle Unterstützung zugesichert werden konnte. Die vorgelegte Studie wurde leider nicht durch öffentliche Drittmittelgeber gefördert. Hinsichtlich der möglichen Rekrutierung von Studienteilnehmern müssen Investigator-initiierte Studien wie die CARPAN-Studie regelmäßig mit industriegeförderten Studien zur Chemotherapie konkurrieren. Darüber hinaus konnte eine Klinik, welche zu Beginn als wesentlicher Kooperationspartner und Mitinitiator angesehen wurde, die in sie gesetzten Erwartungen hinsichtlich der Umsetzung des Studienprotokolls sowie der Rekrutierung leider nicht erfüllen. Aufgrund der schwierigen

Rekrutierung wurde eine Fallzahladjustierung durchgeführt, und von einem unabhängigen Komitee eine partielle Entblindung nach 72 eingeschlossenen Patienten durchgeführt. Ein dadurch hervorgerufener Studienbias sollte bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden.

Es findet sich in der vorliegenden Studie eine doch erhebliche Anzahl an Studienabbruchern. Dies ist zum einem dem Umstand geschuldet, dass das Pankreaskarzinom eine hohe Letalität aufweist und das Versterben während der Studie als Abbruch gewertet wurde. Ebenfalls versagten einige Patienten, die sich bereit erklärt hatten, an der Studie teilzunehmen, aus unterschiedlichen Gründen eine weitere Studienteilnahme. Zudem vertrugen mehrere Patienten die Kapselform von L-Carnitin nicht, sodass auf eine flüssige Formulierung umgestellt werden musste, die dann zu einer deutlichen besseren Akzeptanz führte.

Die Auswertung der Daten gestaltete sich dahingehend schwierig, dass nur 26 Patienten die Studie regulär beendeten. Da auch davon auszugehen ist, dass Patienten mit einem schlechteren Allgemeinzustand eher ausscheiden oder versterben, muss man auch hier von einer Verzerrung zugunsten der Patienten mit einem besseren Allgemeinzustand ausgehen. Um diese Verzerrung gering zu halten, wurde auf zwei Möglichkeiten der Auswertung zurückgegriffen - die Intention-to-treat und die per-Protokol Analyse [75].

6 ZUSAMMENFASSUNG

Das Pankreaskarzinom hat auf Grund der frühzeitigen Metastasierung und seiner erst in fortgeschrittenen Stadien auftretenden klinischen Symptomatik, meist eine infauste Prognose. Bei inoperablen Tumoren und Rezidiven kann durch die derzeit etablierten Therapieverfahren meist nur ein Überlebensvorteil von wenigen Wochen erreicht werden. Aus diesem Grunde stehen supportive Therapiemöglichkeiten, insbesondere mit dem Ziel der Lebensqualitätsverbesserung, im Vordergrund. Der Einfluss von L-Carnitin auf körpereigene Stoffwechselprozesse ist eingehend untersucht. Die Rolle von L-Carnitin im Rahmen einer Tumortherapie wurde trotz diesem physiologisch klar definierten Hintergrund bislang noch nicht ausreichend belegt.

Im Rahmen einer randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen, prospektiven, doppelt-verblindeten Studie wurde bei 72 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom untersucht, ob die Therapie mit L-Carnitin einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat. Initial wurde hierbei auf Grund der physiologischen Ansatzpunkte besonderes Augenmerk auf den Ernährungszustand und die Lebensqualität gelegt. In beiden Punkten konnte durch die vorgelegte Studie belegt werden, dass L-Carnitin einen positiven Effekt sowohl auf die Lebensqualität, als auch auf den Ernährungszustand von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom zeigt. Die Unterschiede in beiden Gruppen waren signifikant und konnten der Therapie mit L-Carnitin zugesprochen werden. Darüber hinaus konnte die vorliegende Studie überraschenderweise zeigen, dass unter der Therapie mit L-Carnitin das Überleben deutlich verlängert ist und die Krankenhausverweildauer gesenkt wird. Betrachtet man das Überleben, so erreichten die vorliegenden Daten keine Signifikanz, sind aber mit dem Ergebnis einer Chemotherapie vergleichbar und dieser zum Teil sogar überlegen.

Aufgrund der im Vergleich zu anderen Therapien geringen Nebenwirkungen bietet L-Carnitin eine überragende supportive Therapieoption bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom.

7 ANHANG

Fragebögen zur Lebensqualität EORTC-QLQ-C30, PAN-26 und BFI Auszug aus dem CRF der CARPAN Studie

Wir sind an einigen Aspekten interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Tragen Sie bitte ein:

Ihren Geburtstag (Tag/Monat/Jahr):

Das heutige Datum (Tag/Monat/Jahr)

- | | Nein | Ja |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen, z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Müssen Sie den größten Teil des Tages im Bett oder in einem Sessel verbringen? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Sind Sie in irgendeiner Weise bei Ihrer Arbeit entweder im Beruf oder im Haushalt eingeschränkt? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Sind Sie gänzlich außerstande, im Beruf oder im Haushalt zu arbeiten? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Während der letzten Woche:

	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
8. Waren Sie kurzatmig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hatten Sie Schmerzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Mussten Sie sich ausruhen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Fühlten Sie sich schwach?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Hatten Sie Appetitmangel?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. War Ihnen übel?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Haben Sie erbrochen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Hatten Sie Verstopfung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Hatten Sie Durchfall?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Waren Sie müde?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitung lesen oder das Fernsehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Fühlten Sie sich angespannt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Waren Sie reizbar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Hat Ihr Gesundheitszustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
27. Hat Ihr Gesundheitszustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein bzw. Ihre gemeinsamen Unternehmungen <u>mit anderen Menschen</u> beeinträchtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Hat Ihr Gesundheitszustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 an, die am besten auf Sie zutrifft.

29. Wie würden Sie insgesamt Ihren körperlichen Zustand während der letzten Woche einschätzen?

1 2 3 4 5 6 7

sehr schlecht

ausgezeichnet

30. Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?

1 2 3 4 5 6 7

sehr schlecht

ausgezeichnet

Patienten berichten manchmal über die nachfolgend beschriebenen Symptome oder Probleme. Bitte beschreiben Sie, wie stark Sie diese Symptome oder Probleme während der letzten Woche empfunden haben.

	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
31. Hatten Sie Beschwerden im Bauch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. Hatten Sie das Gefühl, dass Ihr Bauch aufgebläht ist?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33. Hatten Sie Rückenschmerzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. Verspürten Sie Schmerzen während der Nacht?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35. War es Ihnen unangenehm, besondere Positionen einzunehmen (z.B. das Liegen)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
36. Gab es Einschränkungen bei den Nahrungsmitteln, die Sie essen konnten, infolge der Krankheit oder der Behandlung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37. Gab es Einschränkungen bei der Menge an Nahrung, die Sie essen konnten, infolge der Krankheit oder der Behandlung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38. War Ihr Geschmacksempfinden beim Essen oder Trinken verändert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
39. Hatten Sie Verdauungsstörungen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
40. Haben Sie unter Blähungen gelitten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
41. Haben Sie sich Sorgen darüber gemacht, dass Ihr Gewicht zu niedrig ist?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
42. Hatten Sie ein Gefühl der Schwäche in Armen oder Beinen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
43. Hatten Sie einen trockenen Mund?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
44. Hatten Sie Juckreiz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
45. In welchem Ausmaß war Ihre Haut gelb?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
46. Hatten Sie häufig Stuhlgang?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
47. Fühlten Sie starken Stuhldrang?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
48. Fühlten Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung körperlich weniger anziehend?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
49. Waren Sie mit Ihrem Körper unzufrieden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
50. In welchem Ausmaß fühlten Sie sich durch Nebenwirkungen Ihrer Behandlung belästigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

51. Waren Sie wegen Ihres zukünftigen Gesundheitszustandes besorgt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
52. Waren Sie im Vorausplanen Ihrer Aktivitäten eingeschränkt (z.B. Freunde zu treffen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
53. Haben Sie ausreichende Unterstützung von dem betreuenden medizinischen Personal erhalten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
54. Haben Sie ausreichende Informationen über Ihren körperlichen Zustand und Ihre Behandlung erhalten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
55. Hatten Sie weniger Interesse an Sexualität?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
56. Konnten Sie Sexualität weniger genießen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

57. Im Laufe unseres Lebens haben die meisten von uns Zeiten, an denen sie sich sehr müde oder matt fühlen. Haben Sie sich in der letzten Woche ungewöhnlich müde oder matt gefühlt?

ja

nein

58. Kreisen Sie die eine Zahl ein, die aussagt, welche Ermüdung (Müdigkeit, Mattigkeit) Sie **gerade jetzt** fühlen:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
keine Müdigkeit stärkste vorstellbare Müdigkeit

59. Kreisen Sie die eine Zahl ein, die Ihre **übliche** Ermüdung (Müdigkeit, Mattigkeit) in den letzten 24 Stunden beschreibt:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
keine Müdigkeit stärkste vorstellbare Müdigkeit

60. Bitte kreisen Sie die eine Zahl ein, die Ihre **stärkste** Ermüdung (Müdigkeit, Mattigkeit) in den letzten 24 Stunden beschreibt:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
keine Müdigkeit stärkste vorstellbare Müdigkeit

61. Bitte kreisen Sie die eine Zahl ein, die angibt, wie stark Ihre Ermüdung (Müdigkeit, Mattigkeit) Sie in den vergangenen 24 Stunden **beeinträchtigt** hat:

Allgemeine Aktivität										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
keine Beeinträchtigung							vollständige Beeinträchtigung			

Stimmung										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
keine Beeinträchtigung							vollständige Beeinträchtigung			

Gehvermögen										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
keine Beeinträchtigung							vollständige Beeinträchtigung			

normale Arbeit (sowohl außerhalb des Hauses als auch Hausarbeit)										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
keine Beeinträchtigung							vollständige Beeinträchtigung			

Beziehung zu anderen Menschen										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
keine Beeinträchtigung							vollständige Beeinträchtigung			

Lebensfreude										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
keine Beeinträchtigung							vollständige Beeinträchtigung			

8 LITERATURVERZEICHNIS

1. Batzler W. Krebs in Deutschland Häufigkeiten und Trends. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch Institut 2002: p. 32-35.
2. Beger HG et al. Pancreatic cancer-low survival rates. Dtsch Arztebl Int, 2008. 105(14): p. 255-62.
3. Riede U. Allgemeine und spezielle Pathologie. Thieme-Verlag, 2001: p. 459-61.
4. Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2009. 6(12): p. 699-708.
5. Hart AR, Kennedy H, Harvey I. Pancreatic cancer: a review of the evidence on causation. Clin Gastroenterol Hepatol, 2008. 6(3): p. 275-82.
6. Binstock M. et al. Coffee and pancreatic cancer: an analysis of international mortality data. Am J Epidemiol, 1983. 118(5): p. 630-40.
7. Bob A. Innere Medizin Duale Reihe. Thieme-Verlag 2001: p. 1190-92.
8. Schenk M et al. Familial risk of pancreatic cancer. J Natl Cancer Inst, 2001. 93(8): p. 640-4.
9. Lerch MM et al. Maternal inheritance pattern of hereditary pancreatitis in patients with pancreatic carcinoma. J Natl Cancer Inst, 1999. 91(8): p. 723-4.
10. Simon P et al. [Hereditary pancreatitis]. Praxis (Bern 1994), 2006. 95(42): p. 1623-6.
11. Li D et al. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. JAMA, 2009. 301(24): p. 2553-62.
12. Longo L. Harrisons Kompendium Innere Medizin: Hämatologie und Onkologie 2000: p. 387.
13. UICC, TNM - Classification of Malignant Tumors revised edition Springer Berlin Heidelberg New York London, 1992.
14. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. Lippincott-Raven, 1997.
15. Hopt UT. Pankreas-Karzinom: aktueller Stand von Diagnostik und Therapie. WissenschaftsVerlag Weller 2000: p. 1-3.
16. Laviano A, Renvyle T and Yang ZJ. From laboratory to bedside: new strategies in the treatment of malnutrition in cancer patients. Nutrition, 1996. 12(2): p.112-22.

17. Adler G et al. [S3 guidelines "Exocrine pancreatic cancer" 2007].
Z Gastroenterol, 2007.45(6):p.487-523
18. Holstege AS. Das endoskopische Management von Pankreaserkrankungen.
Internist 1996. 37: p. 800-16
19. Bruns CJ. Manual Gastrointestinale Tumoren. Tumorzentrum München und W.
Zuckerschwerdt Verlag München, 2010. 8: p. 94-118.
20. Michalski CW et al. [Surgical therapy of pancreatic carcinoma]. Zentralbl Chir,
2007. 132(6): p. W86-92.
21. Michalski CW et al. Systematic review and meta-analysis of standard and
extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer.
Br J Surg, 2007. 94(3): p. 265-73.
22. Heidt DG, Burant C, Simeone DM. Total pancreatectomy: indications, operative
technique, and postoperative sequelae. J Gastrointest Surg, 2007. 11(2): p. 209-
16.
23. Van Cutsem E. et al. Phase III trial of bevacizumab in combination with
gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. J Clin
Oncol, 2009. 27(13): p. 2231-7.
24. Pelzer U et al. Second-line chemotherapy in advanced pancreatic cancer.
Recent Results Cancer Res, 2008. 177: p. 61-4.
25. Neoptolemos JP et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid
vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled
trial, JAMA, 2010.304(10): p1073-81
26. Kuvshinoff BW, Bryer MP. Treatment of resectable and locally advanced
pancreatic cancer. Cancer Control, 2000. 7(5): p. 428-36.
27. Fitzsimmons D, Johnson CD. Quality of life after treatment of pancreatic cancer.
Langenbecks Arch Surg, 1998. 383(2): p. 145-51.
28. Du W et al. Cost analysis of pancreatic carcinoma treatment. Cancer, 2000.
89(9): p. 1917-24.
29. Müller MJ et al. Tumorkachexie: Pathophysiologische Grundlagen und
ernährungsmedizinische Aufgabe. Akt Ernähr Med., 1991. 16: p. 1-6.
30. Selberg O, Müller MJ. Genese der Tumorkachexie; IN Schauder P: Ernährung
und Tumorerkrankungen; Karger, Basel,1991: p. 198-212.
31. Ramos EJ et al. Cancer anorexia-cachexia syndrome: cytokines and
neuropeptides. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2004. 7(4): p. 427-34.

32. Bennani-Baiti N, Davis MP. Cytokines and cancer anorexia cachexia syndrome. *Am J Hosp Palliat Care*, 2008. 25(5): p. 407-11.
33. Tisdale MJ. Molecular pathways leading to cancer cachexia. *Physiology (Bethesda)*, 2005. 20: p. 340-8.
34. Tisdale MJ. Cancer cachexia. *Langenbecks Arch Surg*, 2004. 389(4): p. 299-305.
35. Bachmann J et al. Pancreatic cancer related cachexia: influence on metabolism and correlation to weight loss and pulmonary function. *BMC Cancer*, 2009. 9: p. 255.
36. Lazenby JM, Saif MW. Palliative care from the beginning of treatment for advanced pancreatic cancer. Highlights from the "2010 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium". Orlando, FL, USA. January 22-24, 2010. *JOP*. 11(2): p. 154-7.
37. Ream E, Richardson A. Fatigue: a concept analysis. *Int J Nurs Stud*, 1996. 33(5): p. 519-29.
38. Stone P et al. Fatigue in advanced cancer: a prospective controlled cross-sectional study. *Br J Cancer*, 1999. 79(9-10): p. 1479-86.
39. Morrow GR et al. Management of cancer-related fatigue. *Cancer Invest*, 2005. 23(3): p. 229-39.
40. Portenoy RK, Itri LM. Cancer-related fatigue: guidelines for evaluation and management. *Oncologist*, 1999. 4(1): p. 1-10.
41. Peluso G et al. Cancer and anticancer therapy-induced modifications on metabolism mediated by carnitine system. *J Cell Physiol*, 2000. 182(3): p. 339-50.
42. Breitzkreutz R et al. Effect of carnitine on muscular glutamate uptake and intramuscular glutathione in malignant diseases. *Br J Cancer*, 2000. 82(2): p. 399-403.
43. Arends J et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr*, 2006. 25(2): p. 245-59.
44. Arends J et al. Non-surgical oncology - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 19. *Ger Med Sci*, 2009. 7: p. Doc09.
45. Arends J et al. DGEM-Leitlinie Enterale Ernährung: Onkologie. *Aktuel Ernähr Med*, Supplement 1, 2003. 28: p. 561-568.

46. Hasenberg T et al. Early supplementation of parenteral nutrition is capable of improving quality of life, chemotherapy-related toxicity and body composition in patients with advanced colorectal carcinoma undergoing palliative treatment Results from a prospective, randomized clinical trial. *Colorectal Dis*, 2009.
47. Fritz I. The effect of muscle extracts on the oxidation of palmitic acid by liver slices and homogenates. *Acta Physiol Scand*, 1955. 34(4): p. 367-85.
48. Bohles H. [Carnitine--biochemistry and clinical aspects]. *Infusionsther Klin Ernahr*, 1985. 12(2): p. 60-9.
49. Rebouche CJ. Ascorbic acid and carnitine biosynthesis. *Am J Clin Nutr*, 1991. 54(6 Suppl): p. 1147S-1152S.
50. Vaz FM, Wanders RJ. Carnitine biosynthesis in mammals. *Biochem J*, 2002. 361(Pt 3): p. 417-29.
51. Rebouche CJ. Quantitative estimation of absorption and degradation of a carnitine supplement by human adults. *Metabolism*, 1991. 40(12): p. 1305-10.
52. Li B et al. The effect of enteral carnitine administration in humans. *Am J Clin Nutr*, 1992. 55(4): p. 838-45.
53. Cerretelli P, Marconi C. L-carnitine supplementation in humans. The effects on physical performance. *Int J Sports Med*, 1990. 11(1): p. 1-14.
54. Steiber A, Kerner J, Hoppel CL. Carnitine: a nutritional, biosynthetic, and functional perspective. *Mol Aspects Med*, 2004. 25(5-6): p. 455-73.
55. Carter AL, Abney TO, Lapp DF. Biosynthesis and metabolism of carnitine. *J Child Neurol*, 1995. 10 Suppl 2: p. S3-7.
56. Dalla Libera L et al. Apoptosis in the skeletal muscle of rats with heart failure is associated with increased serum levels of TNF-alpha and sphingosine. *J Mol Cell Cardiol*, 2001. 33(10): p. 1871-8.
57. Heuberger W et al. Increased urinary excretion of carnitine in patients treated with cisplatin. *Eur J Clin Pharmacol*, 1998. 54(7): p. 503-8.
58. Lancaster CS et al. Cisplatin-induced downregulation of OCTN2 affects carnitine wasting. *Clin Cancer Res*. 16(19): p. 4789-99.
59. Marthaler NP et al. Increased urinary losses of carnitine during ifosfamide chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1999. 44(2): p. 170-2.
60. *EFSA Journal*, 2003. 19: p. 1-13.
61. Maestri A et al. A pilot study on the effect of acetyl-L-carnitine in paclitaxel- and cisplatin-induced peripheral neuropathy. *Tumori*, 2005. 91(2): p. 135-8.

62. Vescovo G et al. L-Carnitine: a potential treatment for blocking apoptosis and preventing skeletal muscle myopathy in heart failure. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2002. 283(3): p. C802-10.
63. Hothi DK et al. Short-term effects of nocturnal haemodialysis on carnitine metabolism. *Nephrol Dial Transplant*, 2006. 21(9): p. 2637-41.
64. Hoffmans MD, Kromhout D, Coulander CD. Body Mass Index at the age of 18 and its effects on 32-year-mortality from coronary heart disease and cancer. A nested case-control study among the entire 1932 Dutch male birth cohort. *J Clin Epidemiol*, 1989. 42(6): p. 513-20.
65. Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Ernährungsbericht Druckerei Henrich, Frankfurt a.M., 1992.
66. Heyward VH. Evaluation of body composition. Current issues. *Sports Med*, 1996. 22(3): p. 146-56.
67. Sprangers MA et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer approach to developing questionnaire modules: an update and overview. EORTC Quality of Life Study Group. *Qual Life Res*, 1998. 7(4): p. 291-300.
68. Aaronson NK et al. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*, 1993. 85: p. 365-76
69. Schwarz R, Hinz A. Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population. *Eur J Cancer*, 2001. 37(11): p. 1345-51.
70. Fayers PM. Interpreting quality of life data: population-based reference data for the EORTC QLQ-C30. *Eur J Cancer*, 2001. 37(11): p. 1331-4.
71. Radbruch L et al. Validation of the German version of the brief fatigue inventory. *J Pain Symptom Manage*, 2003. 25(5): p. 449-58.
72. Mendoza TR et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer*, 1999. 85(5): p. 1186-96.
73. Winter BK, Fiskum G, Gallo LL. Effects of L-carnitine on serum triglyceride and cytokine levels in rat models of cachexia and septic shock. *Br J Cancer*, 1995. 72(5): p. 1173-9.
74. Grazi G, Meriggioli M, Donati G. [Can the treatment with L-carnitine improve the inflammation in chronic hemodialysis patients?]. *G Ital Nefrol*, 2004. 21 Suppl 30: p. S204-7.

75. Porta N, Bonet C, Cobo E. Discordance between reported intention-to-treat and per protocol analyses. *J Clin Epidemiol*, 2007. 60(7): p. 663-9.
76. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observation. *Journal of the American Statistical Association*, 1958. 53: p. 457-481.
77. Acetyl-L-carnitine. Monograph. *Altern Med Rev*. 15(1): p. 76-83.
78. Shakeri A, Tabibi H, Hedayati M. Effects of L-carnitine supplement on serum inflammatory cytokines, C-reactive protein, lipoprotein (a), and oxidative stress in hemodialysis patients with Lp (a) hyperlipoproteinemia. *Hemodial Int*. 14(4): p. 498-504.
79. Mahmoud FA, Rivera NI. The role of C-reactive protein as a prognostic indicator in advanced cancer. *Curr Oncol Rep*, 2002. 4(3): p. 250-5.
80. Barber MD, Ross JA, Fearon, KC. Cancer cachexia. *Surg Oncol*, 1999. 8(3): p. 133-41.
81. Santarpia L et al. Prognostic significance of bioelectrical impedance phase angle in advanced cancer: preliminary observations. *Nutrition*, 2009. 25(9): p. 930-1.
82. Norman K et al. Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and mortality in patients with cancer. *Am J Clin Nutr*. 92(3): p. 612-9.
83. Jocham HR et al. Quality-of-life assessment in a palliative care setting in Germany: an outcome evaluation. *Int J Palliat Nurs*, 2009. 15(7): p. 338-45.
84. Michelson H et al. Health-related quality of life measured by the EORTC QLQ-C30-reference values from a large sample of Swedish population. *Acta Oncol*, 2000. 39(4): p. 477-84.
85. Fischer F et al. [Influence of adjuvant radio-chemotherapy for rectal cancer on quality of life]. *Z Gastroenterol*, 2005. 43(11): p. 1213-8.
86. Burris HA et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*, 1997. 15(6): p. 2403-13.
87. Moore MJ et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*, 2007. 25(15): p. 1960-6.
88. Tumorregister München, 2010.
89. Hruban RH et al. Precursors to pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am*, 2007. 36(4): p. 831-49, vi.

9 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACS	Acyl-Coenzym-A-Synthetase
AE	adverse events (unerwünschte Ereignisse)
AMG	Arzneimittelgesetz
ATP	Adenosintriphosphat
AZ	Allgemeinzustand
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BCM	Body Cell Mass, Körperzellmasse
BFI	Brief Fatigue Inventory
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
CACT	Carnitin-Acylcarnitin-Translokase
CoA	Coenzym-A
CPT	Carnitinpalmitoyltransferase
CRF	Case Report Form
CRP	C - reaktives Protein
ECM	Extra Cellular Mass; Extrazellulärmasse
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FACS	Fluorescence Activated Cell Sorting (Durchflusszytometrie)
IL	Interleukin
ITT	Intention-to-treat-Analyse
i.v.	intravenös
LBM	Lean Body Mass; Magermasse
MW	Mittelwert
N	Anzahl

NGF	Nerve growth factor
OCTN 2	sodium dependent organic cation transporter
PP	per-protocol-Analyse
SAE	severe adverse events (schwere unerwünschte Ereignisse)
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
u.a.	unter anderem
UICC	Union internationale contre le cancer
v.a.	vor allem
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)

10 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1	Strukturformel von L-Carnitin
Abbildung 2	Aktivierung langkettiger Fettsäuren und Transport über die innere Mitochondrienmembran
Abbildung 3	BIA Messung: Platzierung der Elektroden an Hand und Fuß (nach Gebrauchsanleitung BIA 2000-M, Data Input)
Abbildung 4	Ablaufschema der CARPAN-Studie
Abbildung 5	Abbruchgründe der Studienteilnehmer
Abbildung 6	Wirkstoffe der Chemotherapie
Abbildung 7	Alkoholkonsum der Studienteilnehmer
Abbildung 8	Nikotinabusus der Studienteilnehmer
Abbildung 9	Kaffeekonsum der Studienteilnehmer
Abbildung 10a	Nikotinabusus und
Abbildung 10 b	Alkoholkonsum aller Studienteilnehmer mit BMI > 30 kg/m ² (n=23)
Abbildung 11	Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach ITT, n=72 (Verumgruppe n=38, Plazebogruppe n=34) Zwischen den Gruppen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,180)
Abbildung 12	Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach PP-Analyse, n=26 (Verumgruppe n=14, Plazebogruppe n=12). Zwischen den Gruppen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,261)
Abbildung 13	L-Carnitin Spiegel im Studienverlauf nach ITT und PP Analyse Zwischen den Gruppen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied.
Abbildung 14 A-D	Parameter des Ernährungszustandes nach PP-Analyse: A: BMI, B: BCM, C: Phasenwinkel, D: Zellanteil, E: Körperfett. Die Werte von Woche 6 und 12 sind Prozentangaben der Screeningwerte
Abbildung 15 u.16	Ernährungstherapie zu Studienbeginn nach ITT-Analyse und PP-Analyse
Abbildung 17 u.18	Ernährungstherapie der Studienteilnehmer nach Woche 6 und 12 (PP-Analyse)

Abbildung 19	MW der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 zu Studienbeginn, PP-Analyse
Abbildung 20	MW der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C3 (Differenz) nach Woche 6, PP-Analyse
Abbildung 21	MW der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 (Differenz) nach Woche 12, PP-Analyse
Abbildung 22	MW des Items „Fatigue“(Differenz der Werte zu Studienbeginn), zunehmende Werte bedeuten eine Zunahme der Fatigue, PP Analyse
Abbildung 23	MW des Items „Kachexie“(Differenz der Werte zu Studienbeginn), abnehmende Werte bedeuten eine Abnahme der Kachexie, PP-Analyse
Abbildung 24	MW und SEM des BFI auf einer Skala von 0-10, PP-Analyse
Abbildung 25	MW und SEM des BFI auf einer Skala von 0-10, ITT-Analyse

11 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1	Klassifikationen nach dem TNM-System (7. Auflage 2009)
Tabelle 2	Stadiengruppierung nach dem TNM-System (7. Auflage 2009)
Tabelle 3	Ablauf der Studie
Tabelle 4	BMI-Klassifikation (nach DGE, Ernährungsbericht 1992)
Tabelle 5	MW und SD der demographischen Daten der Studienteilnehmer zu Studienbeginn (ITT-Analyse)
Tabelle 6	MW und SD der demographischen Daten der Studienteilnehmer, die die Studie regulär beendeten (PP-Analyse)
Tabelle 7	Studienzentren
Tabelle 8	Diagnosestellung des Pankreaskarzinoms
Tabelle 9	Anzahl und Art der AE und SAE aller Patienten (n=72)
Tabelle 10	Zusammenhang unerwünschter Ereignisse mit der Studienmedikation
Tabelle 11	MW und SD des medianen Überleben und der Krankenhausaufenthalte nach ITT-Analyse. Zwischen den Gruppen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied
Tabelle 12	MW und SD des medianen Überleben und der Krankenhausaufenthalte nach PP-Analyse. Zwischen den Gruppen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied
Tabelle 13	MW und SD der proinflammatorischen Zytokine zu Studienbeginn
Tabelle 14	MW und SD der Laborparameter unter Berücksichtigung der ITT und PP-Analyse zur Screeningvisite
Tabelle 15	MW und SD der Labor-Parameter unter Berücksichtigung der ITT und PP Analyse nach Woche 6
Tabelle 16	MW und SD der Laborparameter unter Berücksichtigung der ITT und PP Analyse nach Woche 12
Tabelle 17	MW und SD von Gewicht, BMI und Gewichtsverlust zur Screeningvisite
Tabelle 18	MW und SD der Parameter der BIA – Messung unter Berücksichtigung der ITT und PP Analyse zur Screeningvisite
Tabelle 19	MW und SD der Parameter des Ernährungszustandes unter

	Berücksichtigung der ITT und PP Analyse nach Woche 6 der Behandlung
Tabelle 20	MW und SD der Parameter des Ernährungszustandes unter Berücksichtigung der ITT und PP Analyse nach Woche 12 der Behandlung.
Tabelle 21	MW und SD für die Parameter des EORTC-QLQ-C30 unter Berücksichtigung der ITT und PP Analyse auf einer Skala von 0 bis 100
Tabelle 22:	MW und SD für die Parameter des EORTC-QLQ-PAN 26 unter Berücksichtigung der ITT und PP Analyse auf einer Skala von 0 bis 100
Tabelle 23	MW und SD Parameter des BFI unter Berücksichtigung der ITT und PP Analyse

12 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Greifswald, den 10.03.2011

Kathleen Kraft

13 LEBENS LAUF

ANGABEN ZUR PERSON

Name: Dipl. oec. troph. Kathleen Kraft (geb. Weiß)
Adresse: An den Wurthen 28, 17489-Greifswald
Telefon: 03834-776862
Mobil: 0178-7249716
Email: kathleen.kraft@uni-greifswald.de
Geburtstag: 06.01.1979
Geburtsort: Wolfen
Familienstand: verheiratet, 1 Tochter (2 Jahre)

SCHULBILDUNG:

1985- 1991 Edwin Hörnle Oberschule Zschernitz
1992- 1997 Oskar Reime Gymnasium Delitzsch
Juli 1997 Abschlussprüfung zum Erreichen der Allgemeinen Hochschulreife (Note 2,0)

BERUFSAUSBILDUNG:

1997- 2001 Studium der Ökotrophologie an der Fachhochschule
Bernburg
Oktober 2001 Abschluss des Studiums
Titel: Diplom Ökotrophologin (FH), Note: 1,8
01.11.01-31.05.05 Anstellung als Ökotrophologin bei
der Fa. Medinal Medizinprodukte GmbH, Gebietsleitung Ost
(Akquise, Kongressbetreuung, Patienten Schulung)

ab 01.06.05	Promotionsstipendium an der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A, Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Universitätsklinikum Greifswald Thema: „L-Carnitin Supplementierung in der Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms (CARPAN-Studie)“ Aufbau und Leitung der ernährungsmedizinischen Ambulanz an der KIM A, Koordination klinischer Studien
Sept. –Nov. 2005	Weiterbildung zur Studienassistentin
April-Juli 2009	Ausbildung „Versuchstierkunde“ an der EMAU Greifswald
Nov. 08- März 2010	Elternzeit
März – Dez. 2010	Fortsetzung der Promotion
ab Januar 2011	Anstellung als wissenschaftliche Mitarbeiterin an dem Institut für Community Medicine, Abteilung Versorgungsforschung und Community Health, der Universität Greifswald

NEBENTÄTIGKEITEN UND PRAKTIKA:

01.11.99 - 24.03.00	Absolvierung des Fachpraktikums im Genforschungslabor der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der Universität Leipzig
03.04.01- 31.09.01	Anfertigung der Diplomarbeit bei Fa. Wissoll in Mülheim Thema: „Entwicklung eines Marketingkonzeptes im Bereich Functional Food für Senioren im Süßwaren-bereich unter Berücksichtigung ernährungsphysiologischer Aspekte“
April-Juni 03 und 05	Leitung der „Pfundskur“-Kurse für die AOK Sachsen

ab Nov. 05 Vortragstätigkeit und Posterpräsentationen auf diversen Kongressen

SPRACHKENNTNISSE

Englisch (gut),
Russisch (Grundlagen Schulkenntnisse)

PC-KENNTNISSE

MS Word, MS Excel, MS PowerPoint, MS Access SPSS,
EndNote, Reference Manager, Graph Pad Prism

VORTRÄGE

- 02/2006 „Bioelektrische Impedanzanalyse“, Basisworkshop Hypophyse, Berlin
- 02/2007 „Ernährung in der Prophylaxe und Therapie von Übergewicht“,
Selbsthilfegruppe Adipositas Greifswald
- 04/2007: „Mangelernährung bei onkologischen Patienten, Pflegesymposium
Stralsund“
- 04/2007 „Ernährung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen“,
Kinderklinik Greifswald
- 06/2007: „Gesunde Ernährung bei Kindern“, Kinderklinik Greifswald
- 03/2008 „Vitamine in Prophylaxe und Therapie“, Sana Klinikum Bergen
- 10/2008 „Ernährung bei hereditärer Pankreatitis, DGVS, Berlin

POSTER

Weiß K et al. „Einfluss von L-Carnitin auf die inflammatorische Immunantwort bei Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom (CARPAN)“, Deutscher Pankreasclub 2006

Weiß K et al. „CARPAN - Einfluss von L-Carnitin auf die proinflammatorische Immunantwort bei Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom“, Deutscher Pankreasclub 2007

Gärtner S, Weiß K et al. „Korrelation des Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI) mit anthropometrischen Daten hinsichtlich der Detektion einer Mangelernährung bei hoch betagten Patienten“ Praxis klinische Ernährung 2007, Stuttgart

Weiß K et al. „Einfluss der Erfassung und Kodierung ernährungsmedizinischer Diagnosen auf die Erlössituation bei Leberzirrhose im Zeitalter der DRG“, Ernährung 2008, Hamburg

VERÖFFENTLICHUNGEN

Kraft K et al. L-Carnitine in the palliative treatment of advanced pancreatic cancer (CARPAN): a prospective, randomized, placebo controlled, double blinded, multicentre trial (in preparation)

Greifswald, den 10.03.2011

Kathleen Kraft

14 DANKSAGUNG

Die vorliegende Dissertation wäre nicht zustande gekommen, wenn ich nicht breite Unterstützung und Hilfe gehabt hätte.

An erster Stelle möchte ich den Patienten danken, die trotz Ihrer schweren Erkrankung bereit waren, an der Studie teilzunehmen.

Herrn Prof. Lerch möchte ich recht herzlich für die gute Betreuung und Unterstützung, aber auch das Vertrauen und sein wissenschaftliches Interesse an der Fragestellung und die Anregungen zur Fortsetzung der Arbeit in Zeiten der Stagnation danken.

Allen Mitarbeitern des Labors insbesondere Matthias Sendler, Annegret Dummer, Steffen Teller. Katrin Gladrow und Anne Kruse möchte ich ganz besonders danken. Sie waren immer für ein Gespräch bereit und haben mir mit ihrem Fachwissen, ihrer konstruktiven Kritik und ihren vielen Ideen immer wieder den nötigen Schwung gegeben.

Julia Mayerle gab mir mit ihrem fundierten Fachwissen viele Anregungen für meine wissenschaftliche Arbeit, vielen Dank dafür.

Eckhard Weber, Simone Gärtner, Nicole Giese und Ali Aghdassi haben immer gerne ausgeholfen und mich unterstützt, wenn meine Zeit knapp war, dafür mein herzlicher Dank.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Ärzten auf den Stationen 4b, 2b und 2a der Klinik für Innere Medizin A die immer tatkräftig zur Seite standen und das Blutabnehmen bei „schwierigen Patienten“ übernommen haben.

Frau Dr. Kerstin Schütte von der Universität Magdeburg und Dr. Jens Stieler vom Virchow Klinikum Berlin möchte ich ebenfalls für die Unterstützung bei der Patientenrekrutierung danken.

Herr Prof. Kohlmann und You-Shan Feng hatten bei Fragen zur Statistik immer ein offenes Ohr für mich. Vielen Dank dafür.

Frau Dr. Müller vom Neugeborenen Screening danke ich für die Auswertung der L-Carnitin-Werte im Blut.

Der Firma Lonza möchte ich für die Bereitstellung des L-Carnitins und der Universitätsapotheke Greifswald für die Zubereitung der Studienmedikation danken.

Den größten Dank möchte ich an meine Familie richten, der diese Arbeit gewidmet ist. Mein Sonnenschein Theresa hat mit ihrem fröhlichen Wesen immer gezeigt, dass sie

hinter dem Schreiben der Arbeit steht, auch wenn die Zeit für sie manchmal ein wenig knapp war. Mein Mann Matthias hat mich mit seiner immerwährenden großartigen Unterstützung durch alle Höhen und Tiefen begleitet, ihm verdanke ich hauptsächlich das Gelingen der Arbeit. Ohne seine Ermutigung hätte ich niemals mit einer Promotion begonnen. Mit kreativen wissenschaftlichen Ideen aber auch Kritik stand er mir immer zur Seite. Er hat es geschafft, mich zum Weitermachen zu motivieren und so manchen Abend mit dem Korrekturlesen verbracht. Meinen Eltern möchte ich auf diesem Weg ebenfalls Danke sagen. Ohne sie wären ein Studium und eine Doktorarbeit niemals möglich geworden.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Freunden, die mich nicht nur tatkräftig unterstützt haben, sondern immer für mich da waren und für die erforderliche Abwechslung sorgten, meinen Dank aussprechen.