



Hochschule für Angewandte
Wissenschaften Hamburg
Hamburg University of Applied Sciences

Die nutrizeutisch bedingte Beeinflussbarkeit des Therapie- Outcomes bei der Behandlung des Pankreaskarzinoms

Bachelorarbeit

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg
Fakultät Life Sciences
Department Ökotrophologie

Tag der Abgabe: 28.02.2018

Vorgelegt von:

Christine Müllerleile

Betreuender Prüfer:

Prof. Dr. J. Lorenz

Matrikelnummer:



Zweite Prüferin:

Prof. Dr. C. Behr-Völtzer

Vorwort

Mit dem Thema dieser Arbeit verbinde ich eine sehr persönliche Motivation und Auseinandersetzung. Mich erschütterte wie begrenzt die Therapiemodalitäten in Zeiten der modernen Medizin im Falle eines Pankreaskarzinoms sind und mit welchem Krankheitsverlauf und welcher Prognose zu rechnen ist. Das im Studium erworbene Wissen weckte mein Interesse, das Problem von der Ernährungsseite zu beleuchten, also supportive Ernährungsstrategien zu evaluieren, die möglicherweise ein verbessertes Therapieergebnis ermöglichen. Im Verlauf der Arbeit gewann ich die Erkenntnis, dass Ernährung zwar nicht die Chance auf Heilung, aber eine Minderung des Leidensdrucks und ein gesteigertes Wohlbefinden, sowie reduzierte Nebenwirkungen und eine verbesserte Therapie-Compliance erzielen kann. Da die Ernährungswissenschaft bei der Behandlung des Pankreaskarzinoms noch ein Randthema darstellt, hoffe ich durch die vorliegende Arbeit den Vorteil der anknüpfenden Forschung beleuchten zu können und das Interesse an weiterführenden Forschungsfragen zu stärken.

Folgend bietet dieser Rahmen die Möglichkeit, sich bei allen zu bedanken, die mich in jeglicher Form bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben. Meinen aufrichtigen Dank möchte ich Herrn Professor Dr. Lorenz aussprechen, der sich trotz zäher Gestaltung dieser Arbeit und vielen „auf-und-ab`s“ interessiert zeigte und mir mit Rat zur Seite stand. Auch Frau Prof. Dr. Nannen-Ottens gilt mein Dank, insbesondere für die beginnend kritische Betrachtung der Themengröße und sinnvolle Eingrenzung der Bachelorarbeit. Ebenso Frau Prof. Dr. Behr-Völtzer für die spontane Übernahme meiner Bachelorarbeit und den netten Kontakt.

Besonderen Dank möchte ich meiner Familie und meinen Freunden aussprechen für die mentale Unterstützung und den Zusammenhalt in schweren Zeiten, sowie für das immer wieder Mut machen bei der Planung und Fertigstellung der Arbeit und des gesamten Studiums.

Meinen Kommilitonen möchte ich für das Beantworten unzähliger Fragen zu jeder Tageszeit, sowie die vielen beruhigenden Worte danken.

Mein größter Dank gilt jedoch meinem Partner, Martin Giesa, der mich trotz häufig wechselhafter Launen und unter der großen thematisch bezogenen Belastung immer wieder aufgefangen und unterstützt hat.

Diese Arbeit ist meinem Vater, Hermann Müllerleile, gewidmet. Für den ich nicht in Worte fassen kann, wie glücklich ich bin, dass er statistisch gesehen zu den „Ausnahmefällen“ zählt.

Christine Müllerleile

Kurzfassung

Hintergrund:

Das Pankreaskarzinom zählt zu den schnell wachsenden Tumoren, mit der Tendenz einer sehr schlechten Prognose. Die fünfjährige Überlebensrate in Deutschland wird unabhängig vom Tumorstadium bei Diagnosestellung mit etwa 8% angegeben, was der niedrigsten Überlebensrate unter allen Krebserkrankungen entspricht. Abgesehen von dem hohen Leidensgrad der Betroffenen stellt die Erkrankung therapeutische Maßnahmen vor eine Herausforderung. Chirurgische Interventionen sind nur in 20% der Fälle möglich und aufgrund der Schwere des Eingriffs mit einer langen Krankenhausverweildauer sowie postoperativen Komplikationen assoziiert. Unumgänglicher Bestandteil des therapeutischen Settings stellt die Zytostatikatherapie in palliativer, adjuvanter oder gar kurativer Form dar. Die Hauptlimitation der Behandlung besteht aus Dosislimitationen, resultierend aus massiven Toxizitätsprofilen oder Therapieresistenzen. Trotz radikaler Entfernung des Tumors und begleitender Chemotherapie erreichen ausschließlich 10-20% der Patienten das 5-Jahres-Gesamtüberleben. Die Behandlung des Pankreaskarzinoms erfordert somit einen gesteigerten Handlungsbedarf. Die Erforschung ernährungsspezifischer Maßnahmen in unterstützender Absicht und deren Wirksamkeit auf das Therapieergebnis sollten einen Schwerpunkt in der Wissenschaft bilden.

Methoden:

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, einen evidenzbasierten Literaturüberblick zum Thema ernährungsgestützte Supportivtherapie bei der Behandlung des Pankreaskarzinoms darzustellen. Hierzu erfolgte die systematische Literaturrecherche in den Online-Datenbanken Pubmed, Scencedirect, Researchgate und Google Scholar. Für die Bewertung möglicher Handlungsempfehlungen wurden die Ergebnisse interpretiert, sowie durch Monographien und Fachliteratur ergänzt.

Ergebnisse:

Die präoperative Nahrungsergänzung immunmodulierter Nahrung und die Umgehung der präoperativen Nüchternheitsphase konnte mit einer niedrigen Komplikationsrate sowie Krankenhausverweildauer beobachtet werden.

Sekundäre Pflanzenstoffe zeigten einen positiven Einfluss auf das Therapieergebnis, indem sich ein reduziertes Tumorwachstum durch die verstärkte Wirkung des Zytostatikums

Gemcitabin einstellte. Die Ergebnisse sind in dem Fall jedoch nicht auf den Menschen replizierbar, da es sich um tierexperimentelle Untersuchungen handelt.

Omega-3-Fettsäuren hingegen lieferten eindeutige Hinweise auf die synergistisch gesteigerte zytotoxische Wirkung auf Tumorzellen, bei gleichzeitigem Schutz der gesunden Zellen. Daraus resultierend ergaben sich relevante Vorteile hinsichtlich der Nebenwirkungen, Lebensqualität und das Gesamtüberleben.

Der Einsatz Curcumins im Hinblick auf einen Therapievorteil ergab bislang keine eindeutigen Ergebnisse. Die geringe Bioverfügbarkeit des Nährstoffs, sowie die hohen Nebenwirkungsprofile stehen den anti-kanzerogenen Faktoren, unter der Kombinationstherapie aus Gemcitabin und Curcumin, gegenüber.

Fazit:

Insgesamt liefern die Ergebnisse eindeutige Hinweise auf die positive Beeinflussbarkeit des Therapieergebnisses, zeigen jedoch auch Schwächen hinsichtlich ihrer Homogenität und Replizierbarkeit. Weitere klinische Studien sind nötig um die zu Grunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen klären und den nutritiven Einsatz in adjuvanter Form als Therapiebaustein implementieren zu können. Die Synthese von Kombinationspräparaten aus Chemotherapeutika und nutritiven Stoffen könnte im Rahmen klinischer Humanstudien Aufschluss über das therapiesteigernde Potential der Nährstoffe geben. Individuelle Empfehlungen zur Anwendung der Substitutionsart und –dosis sollten weiterentwickelt und mit Hilfe von doppelt verblindeten RCT-Studien validiert werden.

Schlagwörter: Pankreaskarzinom, Therapieergebnis, Omega-3-Fettsäuren, sekundäre Pflanzenstoffe, Curcumin, Immunonutrition, Chemotherapie, Zytostatikatherapie, chirurgisches Setting, Nahrungsergänzung, Nebenwirkungen

Abstract

Background:

The pancreas carcinoma counts to the quickly growing tumors with the trend to a bad forecast. The five-year-survival rate in Germany is given, independent of the tumor stage at diagnosis time, with about 8% what corresponds to the lowest survival rate under all cancer illnesses. Apart from the high suffering of the affected persons, the disease poses a major challenge to the therapeutic measures. Surgical interventions are possible only in 20% of the cases and due to the severity of the procedure, associated with a long hospital stay and postoperative complications. Cytostatic therapy in palliative, adjuvant or even curative form is an indispensable part of the therapeutic setting. The main limitation of the treatment consists of dose limits resulting from massive toxicity profiles or resistance to therapy. Despite radical tumor removal and accompanying chemotherapy, only 10-20% of patients achieve the 5-year overall survival. The treatment of pancreatic carcinoma thus requires an increased need for action. Research on nutrition-specific measures with supportive intent and their effectiveness on therapy-outcome should form a main focus in science.

Methods:

The aim of the present study is to build an evidence-based review on nutritional supportive therapy in the treatment of pancreatic carcinoma. The systematic literature research is undertaken by the databases pubmed, sciencedirect, researchgate and google scholar. For the evaluation of possible recommendations for action, the results are interpreted and supplemented by monographs and specialist literature.

Results:

The presurgical food supplementation of immune-modulated food and the avoidance of the preoperative sobriety phase could be observed with a low complication rate as well as hospital resting time. Phytochemicals showed a positive influence on the therapy result, as reduced tumor growth was due to the increased cytotoxic effect of gemcitabine. However, the results in this case are not replicable to humans because they come from animal studies.

Omega-2 fatty acids provided clear evidence of the synergistically increased cytotoxic effect on tumor cells while simultaneously protecting the healthy cells. As a result, there were relevant benefits in terms of side effects, quality of life and overall survival. The use of curcumin in terms of therapeutic benefit has not yielded conclusive results. The low bioavailability of the nutrient,

as well as the high side-effect profiles are in contrast to the anti-carcinogenic factors under the combination of gemcitabine and curcumin.

Conclusion:

Overall, the results provide clear evidence of the positive suggestibility of the treatment outcome but also show weaknesses in terms of their homogeneity and replicability. Further clinical studies are needed to clarify the underlying pathophysiological mechanisms and to be able to implement the nutritional use in adjuvant form as a therapeutic component. The synthesis of combination preparations from chemotherapeutic agents and nutritive substances could provide information on the therapeutic potential of nutrients in clinical human studies. Individual recommendations for the use of substitution type and dose should be further developed and validated using double blinded RCT studies.

Key words: pancreatic carcinoma, treatment outcome, omega-3 fatty acids, phytochemicals, curcumin, immunonutrition, chemotherapy, cytostatic therapy, surgical setting, nutritional supplementation, side effects

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Tabellenverzeichnis..... | II |
| Abbildungsverzeichnis..... | II |
| Abkürzungsverzeichnis..... | III |
| 1 Einleitung..... | 1 |
| 2 Klinische Grundlagen des Pankreaskarzinoms..... | 4 |
| 3 Pathophysiologie..... | 6 |
| 3.1 Eigenschaften der Tumorzellen..... | 6 |
| 3.2 Kanzerogenese..... | 9 |
| 3.3 Die Pathogenese des Pankreaskarzinoms..... | 11 |
| 3.4 Epidemiologie..... | 13 |
| 3.5 Ätiologie..... | 14 |
| 4 Klassifikation..... | 15 |
| 5 Therapie..... | 17 |
| 5.1 Chirurgische Therapie..... | 18 |
| 5.1.1 Komplikationen der chirurgischen Therapie..... | 19 |
| 5.2 Zytostatikatherapie..... | 20 |
| 5.2.1 Nebenwirkungen der Zytostatikatherapie..... | 23 |
| 5.3 Zusammenfassung..... | 25 |
| 6 Ernährung und das Pankreaskarzinom..... | 25 |
| 7 Methodik..... | 26 |
| 8 Ergebnisse..... | 30 |
| 8.1 Supportive Ernährungsstrategien bei dem Pankreaskarzinom..... | 30 |
| 8.1.1 Kabata et al. (2015)..... | 33 |
| 8.1.2 Park et al. (2012)..... | 33 |
| 8.1.3 Klek et al. (2011)..... | 34 |
| 8.1.4 Aida et al. (2014)..... | 36 |
| 8.2 Ernährungsspezifische Interventionen bei der Zytostatikatherapie..... | 37 |
| 8.2.1 Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien..... | 37 |
| 8.2.2 PICOR-Tabelle zum chemotherapeutischen Setting..... | 43 |
| 8.2.3 Omega-3-Fettsäuren..... | 45 |
| 8.2.4 Curcumin..... | 48 |
| 9 Diskussion..... | 52 |
| 10 Fazit..... | 58 |
| 11 Literaturverzeichnis..... | 61 |
| Eidesstattliche Erklärung..... | 68 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 1: Übersicht der beeinflussenden Eigenschaften für das Entstehen eines malignen Wachstums und Beispiele für deren pathophysiologische Funktionsweisen ¹⁾ | 8 |
| Tabelle 2: Klinische TNM-Klassifikation der UICC ¹⁾ | 16 |
| Tabelle 3: Einteilung der Krankheitsstadien nach TNM-Klassifikation für Pankreaskarzinome ¹⁾ und die Korrelation mit der medianen Überlebenszeit ²⁾ | 17 |
| Tabelle 4: Überblick der bei der Behandlung eingesetzten Zytostatika | 21 |
| Tabelle 5: Suchbegriffe und deren Kombination bei der Literaturrecherche | 27 |
| Tabelle 6: Übersicht der tierexperimentellen Untersuchungen..... | 38 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 1: Anatomische Lage der Bauchspeicheldrüse | 5 |
| Abbildung 2: Die verschiedenen Stadien der Krebsentstehung. | 11 |
| Abbildung 3: Operationsverfahren beim Pankreaskarzinom. | 19 |
| Abbildung 4: Evidenzklassen nach AHRQ | 29 |
| Abbildung 5: Tumorzellvolumina von xenotransplantierten Mäusen..... | 42 |
| Abbildung 6: Die molekularen Wirkmechanismen des Curcumins. | 49 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------------|-------------------------------------------------------------------|
| AZ | Allgemeinzustand |
| AHRQ | Agency for Healthcare Research and Quality |
| BMI | Body Mass Index |
| COX-2 | Cyclooxygenase-2 |
| DGVS | Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten |
| DHA | Docosahexaensäure |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure |
| EbM | Evidenzbasierte Medizin |
| EFSA | European Food Safety Authority |
| EGFR | Epidermal Growth Factor Receptor |
| EN | Enterale Ernährung |
| EPA | Eicosapentaensäure |
| ESPAC | European Study Group for Pancreatic Cancer |
| FaPaCa | Familiäres Pankreaskarzinom |
| FGF | Fibroblastenwachstumsfaktoren |
| GEM | Gemcitabin |
| GI | Gastrointestinaltrakt |
| ICD-10 | International Classification of Diseases |
| ICT | Isothiocyanate |
| IGF-1 | Insulin-like growth factor 1 |
| IL-6, IL-2 | Interleukin-6, -2 |
| KSZ | Krebsstammzellen |
| NF-kB | Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells |
| NGF | Nerve-growth factor |
| PCA | Pankreaskarzinom |
| PEITC | Phenethyl-Isothiocyanate |
| PGE | Prostaglandin |
| PUFA | Mehrfach ungesättigte Fettsäuren |
| ω -3-FS | Omega-3-Fettsäuren |
| RAS | Rat sarcoma |
| RCT | Randomized controlled trial |
| RKI | Robert Koch Institut |
| STAT | Signal Transducers and Activators of Transcription |
| TNM | Tumor, Nodes, Metastasen |
| TPN | Totale parenterale Ernährung |
| TS | Tumorsuppressorgene |
| TXA | Thromboxan |
| UICC | Union for International Cancer Control |
| VEGF | Vascular endothelial growth factor |
| WHO | World Health Organisation |
| 5-FU | 5-Fluorouracil |

1 Einleitung

Das Pankreaskarzinom (PCA) zählt zu den häufigsten bösartigen (malignen) Erkrankungen des Verdauungstraktes. Im Jahr 2013 betrug die Inzidenz dieser Krebsart in Deutschland 17.000. Davon sind Männer und Frauen etwa gleichermaßen betroffen (Robert Koch Institut, 2016). Laut Hochrechnungen des Robert Koch Instituts sind für das Jahr 2016 prognostisch mit rund 18.600 Neuerkrankungen zu rechnen (Robert Koch Institut, 2015). Bei den durch Krebs bedingten Sterbefälle stellt das Pankreaskarzinom die dritthäufigste Todesursache dar (Statistisches Bundesamt, 2015). Aus der jährlichen Mortalitätsrate von 16.601, die fast der Inzidenz entspricht, wird deutlich, dass die meisten Erkrankten innerhalb eines Jahres versterben (Robert Koch Institut, 2015). Tumore der Bauchspeicheldrüse zeigen in frühen Stadien häufig keine oder nur sehr unspezifische Symptome, sodass zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht selten ein fortgeschrittenes Krebsleiden mit schlechter Prognose festgestellt wird (Robert Koch Institut, 2016). Die 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland wird unabhängig vom Tumorstadium bei Diagnosestellung mit 8% und 9% für jeweils Männer und Frauen angegeben, was der niedrigsten Überlebensrate unter allen Krebserkrankungen entspricht (Robert Koch Institut, 2015).

Maligne Karzinome weisen das Merkmal der „Entartung“ auf, das heißt, sie sind gekennzeichnet durch unkontrollierte und unbegrenzte Vermehrung von Zellen. Ein weiteres Malignizitätsmerkmal ist die Metastasierung, genauer gesagt lösen sich Tumorzellen vom Primärtumor ab und streuen in Nachbarorgane, z.B. Lymphknoten, Lunge oder Gehirn. Je höher ihre Neigung ist, Tochtergeschwülste (Metastasen) in anderen Organen zu bilden und je invasiver das Zellwachstum, desto aggressiver und schwerwiegender ist die Krebsform (Boujard et al., 2014).

Die Bauchspeicheldrüse (Pankreas) ist ein retroperitoneal im Bauchraum liegendes Drüsenorgan und besteht im Wesentlichen aus zwei Anteilen: dem endokrinen (hormonbildend) und dem exokrinen (Bildung von Verdauungsenzymen) Pankreasgewebe (Siewert, Rothmund & Schumpelick, 2011). Die Mehrheit der Tumore sind epithelialer Herkunft und befallen zu über 90 % den exokrinen Pankreasteil. Somit erfolgt meist eine frühzeitig lymphogene Ausbreitung des Tumors oder die Metastasierung in eng benachbarte Organe, wie beispielsweise den Zwölffingerdarm (Wannenmacher et al., 2013).

Die bislang einzige kurative Therapie ist die chirurgische Resektion des Tumors. Allerdings ist lediglich bei 20% der betroffenen Personen eine Operation, aufgrund einer begrenzten Tumorgröße und Lokalisation, möglich (Rossi et al., 2014). Darüber hinaus gehört die

Behandlung mit Chemotherapeutika zum festen Bestandteil der Therapieoptionen. Ihr Einsatz erfolgt entweder unterstützend nach einer erfolgreichen Operation oder palliativ bei fortgeschrittenem Tumorleiden mit dem Ziel, Symptomlinderung und eine Erhöhung der Lebensqualität zu schaffen (Rossi et al., 2014). Nach aktuellen leitliniengeführten Empfehlungen ist eine Behandlung des Pankreaskarzinoms zwar mit Strahlentherapie möglich, jedoch findet sie aufgrund mangelnder Evidenz bei durchgeführten klinischen Studien bislang nur im Einzelfall Anwendung (DGVS, 2013).

Trotz radikaler Entfernung des Tumors und begleitender Chemotherapie erreichen ausschließlich 10-20% der Patienten das 5-Jahres-Gesamtüberleben (Perkhofer et al., 2014). Dieses Ergebnis lässt sich durch folgende Mechanismen begründen: Ein hoher Gewichtsverlust und eine begleitende Mangelernährung ergeben sich aus der Erkrankung selbst und als Konsequenz aus großen bauchchirurgischen Eingriffen. Ein Gewichtsverlust von über 10% des Ausgangsgewichts ist stark assoziiert mit postoperativen Komplikationen und einer geringen Toleranz gegenüber Zytostatika (Di Luzio et al., 2010). Ebenso ist die Effektivität der standardisierten Chemotherapie begrenzt durch eine kurze Halbwertszeit, eine erhöhte Toxizität und damit verbundenen Nebenwirkungen, sowie einer gesteigerten Arzneimittelresistenz der Tumorzellen (Arpicco et al., 2013). Die bei Bauchspeicheldrüsenkrebs eingesetzten Zytostatika gehören zu der Gruppe der sogenannten „Prodrugs“. Ihre endgültige Aktivierung erfolgt über Stoffwechselforgänge im Körper und induzieren den Zelltod über das Eingreifen in die DNA-Synthese (Kleger & Seufferlein, 2014). Die Wirkung der Medikamente zielt jedoch nicht nur auf die entarteten Tumorzellen ab, sondern lässt auch Schäden an gesunden Körperzellen zu, welche sich teilweise mit schwerwiegenden Nebenwirkungen äußern können (Hübner, 2014). Insbesondere die Nebenwirkungen des Medikaments Gemcitabin, welches standardmäßig bei der Behandlung des PCA eingesetzt wird, sind hämatologischer Herkunft und schädigen die Blutzellen und deren Bildung. Die Schwere der unerwünschten Wirkung erfordert dann eine Dosisreduktion und geht mit einer begrenzten Effektivität der Therapie einher (Hosseini Bereshneh et al., 2017). Aufgrund der aufgeführten Problematiken finden alternative und komplementäre Therapieansätze in den letzten Jahren zunehmend an Beachtung. Diese reichen von Gentherapie über immunmodulierte Therapieansätze bis hin zum Einsatz natürlicher Produkte (Mohammed et al., 2015). Auch die Anwendung verschiedener Nährstoffe zur Unterstützung des Therapie-Outcomes bei Bauchspeicheldrüsenkrebs ist Gegenstand vieler aktueller Studien (Li, Go & Sarkar, 2015). Es gibt Hinweise, dass bereits der Verzehr von Gemüse, Früchten oder pflanzlichen Produkten eine starke Korrelation mit der jährlichen Krebsinzidenz aufweist (Li,

Go & Sarkar, 2015). Desgleichen lässt der Konsum von bestimmten Pflanzenstoffen und essentiellen Fettsäuren Hypothesen zu, dass ihre Wirkung nicht nur in die Krebsentstehung eingreift (Boreddy & Srivastava, 2013) sondern auch Tumorzellen empfänglicher für Chemotherapeutika macht, sowie eine synergistische Wirkung mit anderen Pflanzenstoffen und/oder Medikamenten erzielt (Halder et al., 2015). In einer tierexperimentellen in vivo Studie von Siwen und Kollegen (2014) konnte die Arzneimittelwirkung des Zytostatikums in Kombination mit der Omega-3-Fettsäure Docosahexaensäure (DHA) deutlich gesteigert werden. Gleichzeitig wurde eine niedrigere Rate an Nebenwirkungen beobachtet. Eine weitere Studie weist auf eine gesteigerte Wirkung von zytotoxischen Medikamenten bei PCA durch den Einsatz von Curcuma bei Tieren hin (Kunnumakkara et al., 2007). Die spezifischen Wirkmechanismen der aufgestellten Hypothesen werden im Rahmen von mehreren in vitro Studien diskutiert. So stellten Kunnumakkara et al. (2008) eine zu Grunde liegende Verstärkung der medikamentös induzierten Apoptose durch die Hemmung spezifischer Transkriptionsfaktoren, die für die Ausbreitung des Tumors von großer Bedeutung sind, fest. Das Ziel dieser Arbeit ist es, den aktuellen Forschungsstand in Bezug auf die Beeinflussung verschiedener Nährstoffe auf das Therapieergebnis bei der Behandlung von Bauchspeicheldrüsenkrebs zu untersuchen und die Frage zu beantworten, ob eine nutrizeutische Behandlung in adjuvanter Form eine sinnvolle Ergänzung konventioneller Methoden darstellt.

Die vorliegende Arbeit gliedert sich in folgende Abschnitte:

Zunächst soll ein Überblick über die klinischen Grundlagen, Ätiologie und insbesondere der pathophysiologischen Entstehung der Erkrankung gegeben werden. Ein Hauptaugenmerk wird im theoretischen Teil auf die Erläuterung der therapeutischen Maßnahmen und den pharmakologischen Wirkweisen, die bei der Behandlung des Pankreaskarzinoms Anwendung finden, gelegt, da diese als Grundlage für die im Hauptteil dargestellte Studienlage gilt. Im anschließenden Methodenteil wird die Herangehensweise der Literaturrecherche und die Begründung der Evidenzauswahl detailliert dargestellt. Der aktuelle Forschungsstand ausgewählter nutrizeutischer Stoffe und deren Wirksamkeit auf ein positives Therapie-Outcome, bilden den Hauptteil. Auf die Problematik der mit dem PCA einhergehenden exokrinen Pankreasinsuffizienz und deren Behandlung durch Enzymsubstitution wird im theoretischen Teil eingegangen, ist aber außerhalb des Fokus dieser Arbeit.

Im Zentrum dieser Arbeit soll die Frage beleuchtet werden, inwiefern die aktuelle Studienlage eine supportive Therapie mit ausgewählten Nährstoffen als Ergänzung zu Chemotherapeutika

und auch in Begleitung zur chirurgischen Therapie empfohlen werden kann und welche Grenzen es diesbezüglich gibt.

2 Klinische Grundlagen des Pankreaskarzinoms

Das Pankreaskarzinom wird als schnell wachsender, bösartiger Tumor mit frühzeitiger Metastasierung und damit verbundener hohen Letalität definiert (Greten, 2005, S. 866). Das Pankreas (Bauchspeicheldrüse) liegt anatomisch gesehen in Höhe des zweiten Lendenwirbels quer im Oberbauch und wird von wichtigen Gefäßen und Organen des Verdauungstraktes umgeben (Abb. 1). Histologisch besteht die Bauchspeicheldrüse aus Drüsengewebe und gliedert sich in seine exokrinen und endokrinen Anteile. Die endokrine Funktion beinhaltet die Produktion von Hormonen, die unter anderem für den Kohlenhydratstoffwechsel benötigt und über die innere Sekretion an den Blutkreislauf abgegeben werden (Menche, 2004, S. 308). Die Hauptaufgabe des Drüsenorgans besteht jedoch aus der Bildung neutralisierender, bikarbonathaltiger Flüssigkeit und Verdauungsenzymen. Diese gelangen für die weitere Aufspaltung der Nahrungsbestandteile exokrin, also über die äußere Sekretion, in den Dünndarm (Siewert, Rothmund & Schumpelick, 2011, S. 810).

Es kann nach Klassifikation der *World Health Organisation* (WHO) in solide und zystische Tumore unterschieden werden (zitiert nach Koop, 2010, S.325). Etwa 90% aller Tumore entstehen im exokrinen Pankreasgewebe und können als duktales Adenokarzinom identifiziert werden (Koop, 2010, S. 325).

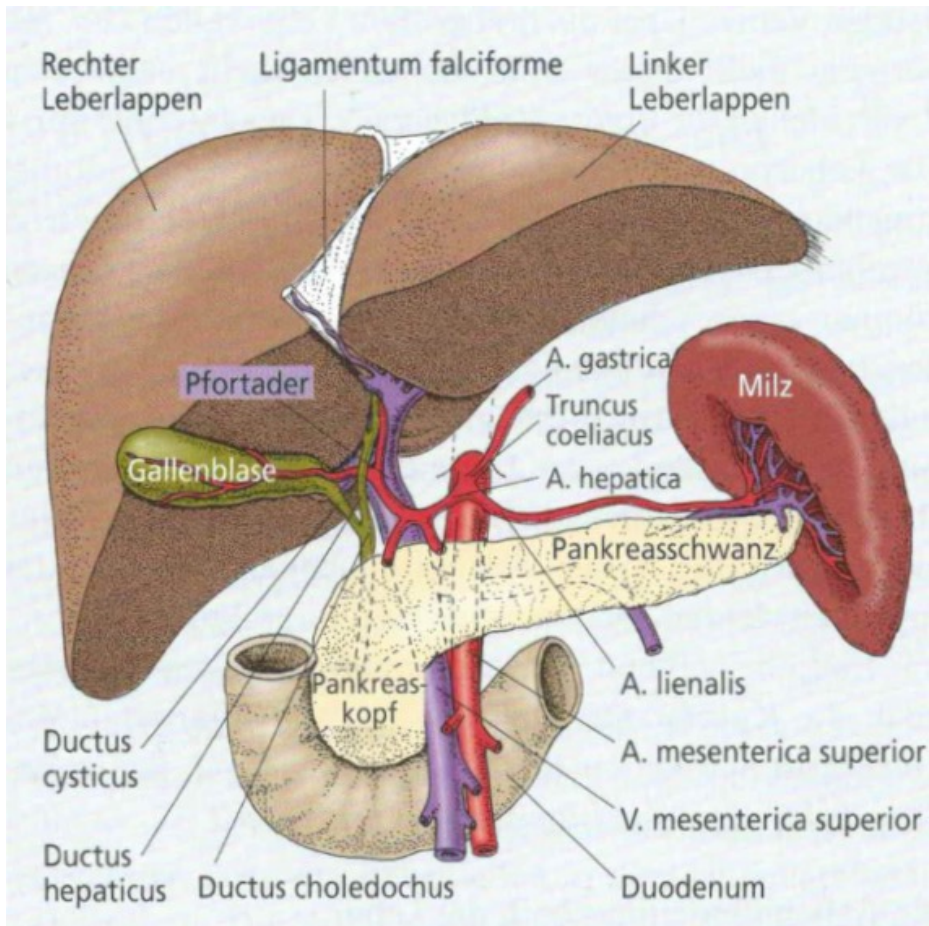


Abbildung 1: Anatomische Lage der Bauchspeicheldrüse: Leber, Zwölffingerdarm (Duodenum), Pankreas, Gallenblase, Milz und versorgende Gefäße sowie die Verdauungssaft transportierenden Leber- und Gallengänge (Menche, 2003, S.303).

Charakteristisch äußert sich das Karzinom mit nur sehr unspezifischen Symptomen und wird häufig erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Betroffene Patienten klagen über allgemeine Beschwerden wie Oberbauch- oder Rückenschmerzen sowie Appetit- und Gewichtsverlust (Wannenmacher, Wenz & Debus, 2013, S. 630). Da 80% der Adenokarzinome im Pankreaskopf lokalisiert sind kann lediglich eine schmerzlose Gelbfärbung der Haut durch die Kompression des Gallengangs festzustellen sein (Koop, 2010, S. 327). Liegt eine Infiltration des Tumors oder die Verdrängung von benachbarten Organen vor, können sekundäre Anzeichen wie beispielsweise übelriechende Fettstühle, aufgrund Verdauungsstörungen, auftreten (Beger et al., 2013, S.347). Zur Sicherung der Diagnose eignen sich insbesondere bildgebende Verfahren wie das Ultraschall, die Computertomographie sowie die Magnetresonanztomographie. Eine Labordiagnostik kann über einen erhöhten Gehalt an

Tumormarkern (CA 19-9) Hinweise auf ein Tumorvorkommen geben, ist allerdings als alleinige Diagnostik unzureichend aussagekräftig (Koop, 2010, S.327).

Aufgrund des hohen Aufkommens beziehen sich die folgenden Aussagen dieser Arbeit ausschließlich auf das duktales Adenokarzinom.

3 Pathophysiologie

Im folgenden Kapitel werden zunächst die Grundlagen der Zellbiologie erläutert sowie die Abläufe während der Krebsentstehung näher dargestellt. Dafür spielen die spezifischen Eigenschaften der Tumorzellen und dessen Einfluss auf den physiologischen Zellzyklus sowie die Kanzerogenese eine gesonderte Rolle. Darüber hinaus wird sich mit den einzelnen pathophysiologischen Mechanismen befasst, welche ausschließlich für die Entstehung des Pankreaskarzinoms verantwortlich sind.

3.1 Eigenschaften der Tumorzellen

Tumore können sich grundsätzlich in Form von benignen (gutartig) oder malignen (bösartig) Neubildungen des Gewebes äußern. Gutartige Tumore wachsen begrenzt an ihrem Entstehungsort und bilden keine Ableger in fremden Geweben. Von einer Krebserkrankung ist dann die Rede, wenn der Tumor folgende maligne Eigenschaften aufweist: das Wachstum ist invasiv und die Ausbreitung des Tumors durch eine Metastasierung möglich (Christen, Jaussi & Benoit, 2016, S. 311).

Tumorzellen sind durch genetische oder erworbene Veränderungen des Erbgutes gekennzeichnet. Diese Mutationen implizieren meist gravierende Abweichungen der Zellzyklusregulationen (Boujard et al., 2014, S.458). Um diese Vorgänge nachvollziehen zu können, wird dies am Beispiel der erhöhten Zellteilungsrate detaillierter erläutert:

Die Zellteilung ist ein fortlaufend zyklischer Prozess um abgestorbene Zellen zu erneuern und sich an Wachstumsvorgängen zu beteiligen. Der Zellzyklus besitzt demnach die Aufgabe, die Erbinformation aus einer vorhandenen Mutterzelle in zwei erbgleiche Tochterzellen zu replizieren: die sogenannte Mitose (Püschel et al., 2011, S.378). Nach abgeschlossener Verdopplung der DNA gliedert sich der Zyklus in drei weitere Phasen: G₁-, S-, und G₂-Phase. In jeder dieser Phasen sorgen Kontrollstellen für die Überprüfung des Erbgutes. Gibt es

Abweichungen in der Größe der Zelle oder wird eine fehlerhafte DNA erkannt, können zwei Mechanismen folgen:

1. Tumorsuppressorgene (z.B. Protein p53) sorgen für die Unterbrechung des Zellzyklus und räumen der Zelle so genügend Zeit ein sich selbst zu reparieren, oder
2. der programmierte Zelltod, die Apoptose, setzt ein. Scheint der Schaden irreparabel, kommt es zu einem Schrumpfen der Zelle und anschließendem Abbau der vorliegenden DNA (Christen, Jaussi & Benoit, 2016, S. 312).

Die Kontrollstellen sorgen also dafür, dass der nachfolgende Schritt des Zellzyklus nur dann erfolgt, wenn der vorherige anstandslos vollendet wurde. Tumorzellen besitzen diverse Eigenschaften diese Schutzmechanismen zu beeinflussen und haben so die Möglichkeit trotz Mutationen überleben und sich vermehren zu können (Hübner, 2014, S. 4). Damit Tumorzellen zu malignen Krebszellen entarten müssen sie mindestens sechs der in Tabelle 3 zusammengefassten Eigenschaften aufweisen (Christen, Jaussi & Benoit, 2016, S. 311). Hervorzuheben ist jedoch das extrem schnelle und unkontrollierte Wachstum, welches die Vermehrung der Phänotyp veränderten Gene ermöglicht und so wichtige Zellfunktionen manipuliert (Boujard et al., 2014, S.458).

Tabelle 1: Übersicht der beeinflussenden Eigenschaften für das Entstehen eines malignen Wachstums und Beispiele für deren pathophysiologische Funktionsweisen¹⁾

| Eigenschaft | Funktionsweise (Beispiele) |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Unbegrenztetes Replikationspotenzial | Die physiologische Beendigung der Zellteilung über die Telomerverkürzung wird übergangen: Die Krebszelle wird unsterblich |
| Unkontrolliertes Wachstum über die Eigenversorgung mit Wachstumsfaktoren | Autonome Proliferation über verschiedene Mechanismen (z.B. Aktivierung der begünstigenden RAS-Onkogene) |
| Unempfindlichkeit auf Wachstumshemmung | Beispielsweise über die Hemmung von Tumorsuppressorgenen oder der fehlenden Zellkontakthemmung |
| Vermeidung der Apoptose | Überproduktion von Überlebensfaktoren (z.B. IGF-1) |
| Permanente Angiogenese | Produktion des vaskulären Wachstumsfaktors VEGF (Vascular endothelial growth factor), welcher für die Bildung von nährstoffliefernden Gefäßen maßgeblich ist |
| Veränderter Metabolismus | Aerobe Glykolyse |
| Gewebsinvasion und Metastasierung | Inaktivierung von Zelladhäsionsproteinen (E-Cadherin) |

¹⁾ (Boujard et al., 2014, S.458; Christen, Jaussi & Benoit, 2016, S. 311)

3.2 Kanzerogenese

Wie schon im vorherigen Kapitel erwähnt erfolgt die Krebsentstehung aus komplexen Veränderungen, die die Zelle direkt oder den physiologischen Zellzyklus verändern (Hübner, 2014, S. 3). Nach der Knudson-Hypothese wird grundsätzlich davon ausgegangen, dass eine Tumorzelle von einer einzelnen mutierten somatischen Zelle abstammt (Boujard et al., 2014, S. 466; Christen, Jaussi & Benoit, 2016, S. 310). Mit jeder folgenden Tochterzelle häufen sich die Mutationen innerhalb eines Zellstamms an und das Tumorwachstum setzt ein. Dieser Prozess kann mehrere Jahre andauern und gliedert sich auf zellulärer Ebene in folgende drei Stadien (Boujard et al., 2014, S. 466):

1. **Initiation:** In diesem Stadium kommt es durch die Wirkung exogener Expositionsfaktoren sowie endogenen, genetischen Eigenschaften zu irreversiblen Mutationen einer Zelle (Hübner, 2014, S. 3). Betreffen die Veränderungen Gene, welche für das Zellwachstum maßgeblich sind, wird eine beschädigte DNA weder repariert noch aussortiert, sondern die Mutationen häufen sich in den nachkommenden Zellen an und persistieren dort (Christen et al. 2016, S. 310; Hübner, 2014, S. 5). Darüber hinaus sind diese Mutationen in der Lage die fördernden Protoonkogene anzuregen und parallel dazu die protektiven Tumorsuppressorgene zu inaktivieren, welche die Tumorentstehung begünstigen. Durch die Beeinflussung der Zellzyklus kontrollierenden Mechanismen verlieren die Zellen mit der Zeit immer mehr an ihrer Wachstumskontrolle (Christen et al., 2016, S. 310).
2. **Promotion:** Durch stimulierende Wachstumsfaktoren wie Hormone, Zytokine, Signalkaskadenaktivierung und Kanzerogene werden weitere Mutationen gefördert und es kommt zur Akkumulation. Eine initiierte Zelle gibt über Proliferation ihre schädliche DNA an die nachkommenden Tochterzellen weiter (Boujard et al., 2014, S. 466). Es kommt zu einer Gewebsneubildung, die sogenannte Neoplasie, und kann als Krebsvorstufe bezeichnet werden. Während dieses Stadiums wächst der Tumor begrenzt und erfüllt somit die benignen Eigenschaften (Hübner, 2014, S. 5).
3. **Progression:** Die progressive Phase ist durch die irreversible Umwandlung in eine Krebszelle gekennzeichnet. Durch Mutationsanhäufungen und Neuordnungen der Chromosomen transformieren sich die Zellen so lang, bis sie die in Kapitel 3.1

aufgeführten Eigenschaften einer malignen Krebszelle erworben haben (Boujard et al., 2014, S. 466). Die Krebszellen sind nun in der Lage sich unkontrolliert zu vermehren und verhalten sich weitgehend autonom. Auch eine eigene Nährstoffversorgung wird durch die Gefäßneubildung (Angiogenese) sichergestellt (Christen et al. 2016, S. 310). Ab diesem Zeitpunkt handelt es sich um ein unumkehrbares malignes Wachstum.

Ist die Entwicklung bis zur Progression fortgeschritten, besitzen die bösartigen Zellen weitere Eigenschaften die eine Invasion und Ausbreitung in umliegendes Gewebe ermöglichen. Die Malignität eines Tumorgeschehens ist also durch die schrittweise erfolgte Metastasierung über Lymph- und Gefäßbahnen gekennzeichnet, welche letztlich Makrometastasen in anderen Körperregionen bilden können (Hübner, 2014, S.7). Darüber hinaus begünstigt die hohe Mutationsfrequenz und die Heterogenität der Krebszellen Resistenzen gegenüber Chemotherapeutika (Christen et al., 2016, S. 311). Während der fortschreitenden Tumorentwicklung erwerben die Krebszellen zahlreiche weitere Mutationen mit phänotypischen Variationen. Es entwickelt sich demnach eine Neoplasie, bestehend aus verschiedenartigen Mutationen. Auf Grundlage dieses Mechanismus wird davon ausgegangen, dass garantiert einige Zellen mit Zytostatika Resistenz vorliegen und mit einer Therapielimitation zu rechnen ist (Hübner, 2014, S. 7).

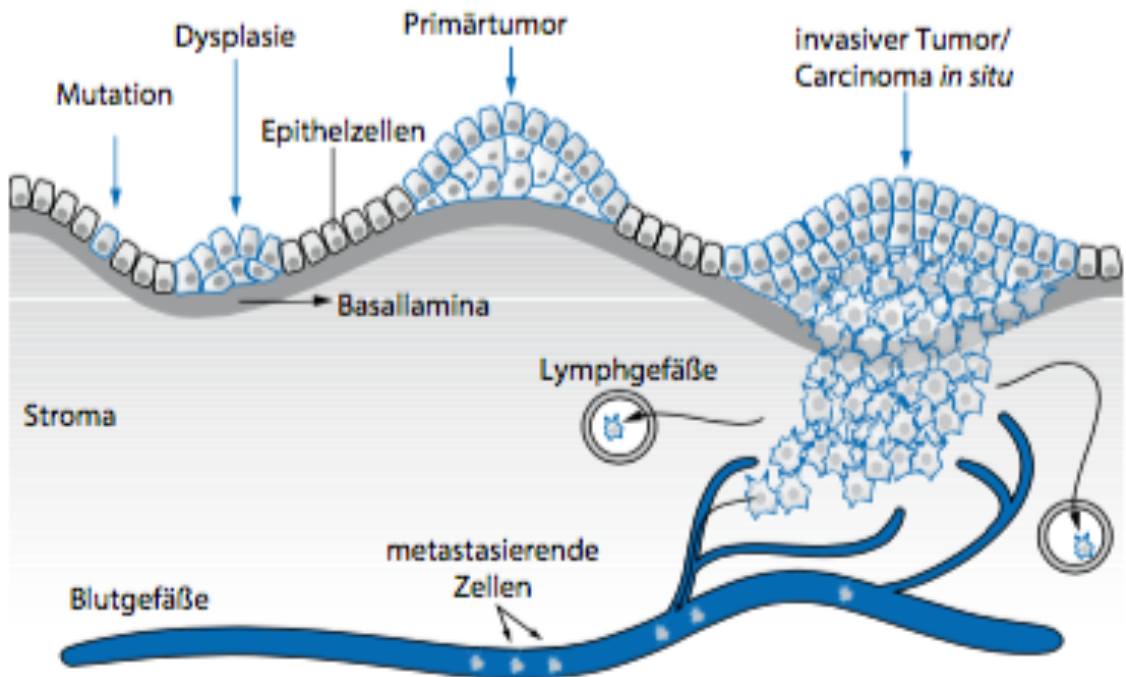


Abbildung 2: Die verschiedenen Stadien der Krebsentstehung (adaptiert nach Petit et al., 2011 Biologie cellulaire; Entnommen aus: Boujard et al., 2012, S. 467) Beschreibung: Das Aufkommen einer Mutation bis hin zur Dysplasie zeigen die Initiation, die Bildung des Primärtumors erfolgt während der Promotion, das invasive Tumorwachstum kennzeichnet die progressive Phase. Die letzte Phase (Metastasierung) wird hier durch das Ausbreiten über die Lymph- und Blutgefäße sowie das Durchbrechen der Basallamina dargestellt.

3.3 Die Pathogenese des Pankreaskarzinoms

Die Entstehung des PCA wird durch eine Vielzahl an Mechanismen begünstigt, dessen Eingreifen meist über genetische Mutationen in die Zellteilung, das Zellwachstum sowie die Zelldifferenzierung erfolgt. Molekulargenetische Faktoren korrelieren stark mit der Pathogenese des PCA. Die folgende Auflistung soll einen Überblick über die wichtigsten relevanten Ereignisse geben, die besonders an der Entstehung des Pankreaskarzinoms beteiligt sind.

Protoonkogene / Onkogene: Als Protoonkogene werden Gene bezeichnet, die zunächst physiologisch in jeder Zelle vorkommen. Ihre Aufgabe ist es Proteine zu kodieren, welche für das Wachstum, die Teilung sowie die Differenzierung der Zellen verantwortlich sind (Christen et al, 2016, S. 148). Liegt eine Mutation vor, werden Protoonkogene in Onkogene aktiviert und

es kommt zur Provokation der Kanzerogenese und Progression (Beger et al., 2013, S. 335). Somit sind beispielsweise alle im Zellzyklus vorhandenen Kontrollgene potentielle Protoonkogene und können über genetische Veränderungen die Krebsentstehung begünstigen.

K-ras Onkogen: Das Gen sorgt im physiologischen Zustand für die Kodierung der gleichnamigen Proteine, welche für die Weiterleitung des Wachstumssignals EGFR (epidermal growth factor receptor) zuständig ist (Kolodecik et al., 2014, S. 8). Eine Mutation im K-ras Onkogen kann zu einer Daueraktivierung des zentralen Signalweges über die RAS-RAF Kaskade führen und unterstützt die Proliferation, Migration und Reduktion der Apoptose, welche letztlich das unkontrollierte Wachstum veränderter Zellen hervorruft (Beger et al., 2013, S. 335). K-ras Mutationen kommen bei 90% der in der Pankreas lokalisierten Adenokarzinome vor und machen somit den Großteil der aktivierten Punktmutationen aus (Possinger & Regierer, 2012, S.576).

Tumorsuppressorgene (TS): Die funktionellen Gegenspieler der Onkogene können über Mutationen inaktiviert werden und verlieren somit ihre protektive Funktion. Ein Defekt des TS p16INK4A/ CDKN2A kann beim PCA am häufigsten nachgewiesen werden und manipuliert die Phosphorylierung des Retinoblastom-Proteins Rb-1. Anstatt den Zellzyklus an notwendigen Stellen zu verlangsamen, wird nun ein Übergang der G₁- in die S-Phase ermöglicht und der Zellzyklus kann ungebremst fortschreiten (Beger et al., 2013, S. 338). Das gleichzeitige Auftreten von Mutationen von K-ras und p16 konnte bislang fast ausschließlich beim PCA dokumentiert werden (Possinger & Regierer, 2012, S.576). Veränderungen des SMAD-4 Gens liegen in 55% der Fälle vor und ziehen über die Beeinflussung des TGF- β -Signalweges vergleichbare Konsequenzen nach sich, wie das TS p16 (Beger et al., 2013, S. 338). Darüber hinaus konnten Mutationen des p53-Gen, über den Verlust derer Wachstumstop-Funktion, bei etwa 30-60% der diagnostizierten PCAs beobachtet werden (Beger et al., 2013, S. 338). Das Umgehen der Apoptose kann später zu Resistenzen von Chemotherapeutika führen (Boujard et al., 2014, S. 467).

Wachstumsfaktoren sind bei Pankreaskarzinomen in erhöhter Konzentration nachweisbar. Dazu zählen EGFR, Fibroblastenwachstumsfaktoren (FGF), Insulin-like growth factor (IGF-I), Nerve-growth factor (NGF) und Vascular endothelial growth factor (VEGF) (Beger et al., 2013, S. 338). Grund hierfür sind, wie schon bei den K-ras Onkogenen beschrieben, Mutationen in kodierenden Genen, welche für die Weiterleitung der Wachstumsfaktoren zuständig sind.

Inflammatorische Prozesse: Entzündliche Vorgänge im Körper zählen gegenwärtig zu bedeutenden epigenetischen Prozessen, die einen hohen Einfluss auf die Tumorgenese und

–progression ausüben. Bei der Entstehung des PCA sind, ursächlich für diese Prozesse, häufig die Transkriptionsfaktoren NF- κ B und STAT3, sowie das Enzym COX-2 zu identifizieren (Kolodecik et al., 2014, S. 6). NF- κ B fördert über zelluläre Signalwege Entzündungen, stressinduzierte Reaktionen und ist an der Synthese von proinflammatorischen sowie wachstumsregulierenden Chemo- und Zytokinen beteiligt (Kolodecik et al., 2014, S. 6). Mutationen in den ubiquitär im menschlichen Organismus vorkommenden STAT-Proteinen induzieren Entzündungen über Veränderungen des Immunsystems und stören die Regulation der Zellproliferation (Steele et al., 2013, S.1000). Interessanterweise gibt es Hinweise auf die gegenseitige Begünstigung der genannten Transkriptionsfaktoren. So konnten hohe Werte von NF- κ B bei gleichzeitiger Aktivierung der STAT-3 Proteine beobachtet werden (Grivennikov & Karin, 2010, S.8).

Die Enzyme Cyclooxygenase 1 und 2 spielen eine übergeordnete Rolle bei der Prostaglandinsynthese, welche Entzündungsreaktionen verstärken oder aufrechterhalten können (Kolodecik et al., 2014, S. 7). Treten Entzündungen der Bauchspeicheldrüse auf, kommt es zur Überexpression der COX-2 Enzyme innerhalb der Zellen. Die Anwesenheit dieser Enzyme begünstigt Veränderungen des Pankreasgewebes und liefert Hinweise auf das daraus resultierende Tumorwachstum und die Proliferation von entartenden Zellen (Kolodecik et al., 2014, S. 7).

Zusammengefasst schafft die Aktivierung der verschiedenen inflammatorischen Prozesse ein günstiges Umfeld für den Übergang von einem benignen zu einem malignen Zustand und ist somit ein essentieller Faktor bei der Krebsentstehung.

3.4 Epidemiologie

Im Jahr 2012 wurden in Deutschland insgesamt 7.800 Männer und 8.100 Frauen mit einer maximal 5-Jahre zurückliegenden Diagnose des PCA erfasst (Robert-Koch-Institut, 2015, S. 50). Dabei lag laut des Zentrums für Krebsregisterdaten am Robert-Koch-Institut (2015) das Verhältnis der neu aufgetretenen Krankheitsfälle zur Gesamtbevölkerung bei 21,0 Fällen für Männer bzw. 20,6 Fällen für Frauen je 100.000 Einwohner. Für das Jahr 2016 wurde ein Anstieg der Inzidenz von 10% bzw. 12% prognostiziert (Robert-Koch-Institut, 2015, S. 50). Es ist jedoch hervorzuheben, dass ein Anstieg der Fallzahlen auch unter dem Aspekt der immer älter werdenden Bevölkerung betrachtet werden sollte.

Das mediane Erkrankungsalter liegt bei beiden Geschlechtern in der siebten Lebensdekade. Nach Erkennen des PCA überleben lediglich 20% (Wannenmacher et al., 2013, S. 630) der

Patienten das erste Jahr, und nur etwa 8% erreichen die 5-Jahres-Prävalenz (Robert-Koch-Institut, 2015, S.50). Die Prognose ist somit die schlechteste unter allen Krebserkrankungen.

3.5 Ätiologie

Das Auftreten des Pankreaskarzinoms ist mit verschiedenen Umwelt-, Lebensstil- sowie genetischen Faktoren assoziiert. Folgende Risikofaktoren stehen ursächlich für die Entstehung einer malignen Erkrankung der Bauchspeicheldrüse (Possinger, 2012, S.575; Koop, 2010, S. 326; Robert Koch Institut, 2015, S.50):

- Nikotin- und Alkoholabusus
- Adipositas (BMI > 30 kg/m²)
- Berufliche Exposition mit chemischen Stoffen (z.B. PCB, Bezolderivaten)
- Prädisponierende Faktoren

Unter prädisponierenden Faktoren werden begünstigende Vorerkrankungen, wie bspw. die chronische Pankreatitis sowie genetische Dispositionen verstanden (Robert Koch Institut, 2015, S.50). Liegt in der Verwandtschaft ersten Grades ein PCA vor, so ist das Risiko etwa doppelt so hoch selbst daran zu erkranken (Koop, 2010, S. 326). Dieser Zusammenhang ist jedoch abzugrenzen vom familiären Pankreaskarzinom (FaPaCa). Während bei dem sporadischen PCA auch andere erbliche Syndrome Auslöser für die Erkrankung sein können, kann das FaPaCa über den autosomal-dominanten Erbgang direkt weitergegeben werden. Hier besteht bereits bei zwei betroffenen Angehörigen ein 18-faches Risiko selbst zu erkranken (Beger et al., 2013, S.340).

Darüber hinaus wird die Erkrankungsbegünstigung über nutritive Aspekte diskutiert. So konnte bislang aufgezeichnet werden, dass ein hoher Konsum von verarbeiteten Fleischwaren (Robert Koch Institut, 2015, S.50) sowie eine fettreiche Ernährungsweise die Entstehung des PCA begünstigen kann (Kolodecik et al., 2014, S.10). Im Rahmen einer von Jansen und Kollegen (2013) durchgeführten Fall-Kontroll-Studie wurde der Zusammenhang von Obst und Gemüse und der Inzidenz des PCA untersucht. Bei einem erhöhten Verzehr der genannten Nährstoffgruppen zeigten die Ergebnisse der 1.367 eingeschlossenen Probanden eine signifikante Reduktion des Risikos an Bauchspeicheldrüsenkrebs zu erkranken. Umgekehrt lässt sich darauf schließen, dass eine mangelhafte Aufnahme von Obst und Gemüse ein erhöhtes Erkrankungsrisiko darstellt. Unterstützt wird diese Hypothese durch eine 32 Studien

umfassende Metaanalyse, welche einen deutlichen Anstieg des Risikos bei gleichzeitig niedrigem Verzehr von Obst und Gemüse aufzeigt (Lu et al., 2017, S. 9).

Da es sich bei den meisten Untersuchungen nicht um doppel-verblindete randomisiert-kontrollierte Studien (RCT) handelt und selten der Obst- und Gemüsekonsum allein beobachtet wurde, benötigt es weitere klinische Untersuchungen um diesbezüglich gesicherte Aussagen treffen zu können.

4 Klassifikation

Die Klassifikation des PCAs gliedert sich in folgende Merkmale: Tumorlokalisation (ICD-O-System), Tumorausdehnung (TNM-Klassifikation), die histologische Typisierung (Typing) sowie Differenzierung (Grading) des Tumors und die daraus resultierende Bestimmung des vorliegenden Tumorstadiums. Die verschiedenen Klassifikationen ermöglichen eine einheitliche und internationale Beurteilung der Ist-Situation und dienen als Grundlage für die weitere Behandlungsplanung und Prognoseabschätzung (Beger et al., 2013, S.327).

Die Einteilung der Tumorlokalisation erfolgt zunächst über die allgemeine International Classification of Diseases (ICD-10) der World Health Organisation (WHO). Um spezifischere Aussagen über die Herkunft und das Ursprungsgewebe treffen zu können (Typing), wird darüber hinaus die International Classification of Diseases of Oncology (ICD-O-3) herangezogen. Beispielhaft für die vorliegende Erkrankung gilt demnach:

Bauchspeicheldrüsenkrebs ICD-10 C25

Duktales Adenokarzinom ICD-O-8500/3

Um die biologische Aggressivität des Karzinoms beschreiben zu können, formulierte die Union for International Cancer Control (UICC) das sogenannte „Grading“. Mit steigender Zahl des Gratings (GX-G₄) sinkt die Differenzierbarkeit des Tumorgewebes zum gesunden Gewebe. Dabei gilt: Je weniger der Tumor differenziert werden kann, desto fortgeschrittener ist das Krebsleiden (Beger et al., 2013, S.329).

Das „Staging“ ist ein Maß über die anatomische Ausbreitung eines bösartigen Tumors und ist maßgeblich bei der Entscheidungsfindung für das weitere therapeutische Vorgehen (Beger et al., 2013, S.329). Entwickelt wurde ein System, welches den jeweiligen Status von Tumor, Nodus (Lymphknoten) und Metastasierung (TNM-Klassifikation) beschreibt (Tbl.2) (Wittekind, 2017, S.4).

| Tabelle 2: Klinische TNM-Klassifikation der UICC¹⁾ | |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T - Primärtumor | |
| TX | Primärtumor kann nicht beurteilt werden |
| T₀ | Kein Anhalt für Primärtumor |
| Tis | Carcinoma in situ (kein invasives Wachstum) |
| T₁ | Tumor auf das Pankreas begrenzt, maximaler Durchmesser ≤ 2 cm |
| T₂ | Tumor auf das Pankreas begrenzt, maximaler Durchmesser > 2 cm |
| T₃ | Tumorausdehnung über das Pankreas hinaus, jedoch ohne Infiltration des Truncus coeliacus oder der A. mesenterica superior |
| T₄ | Tumor infiltriert die benachbarten großen Gefäße Truncus coeliacus oder der A. mesenterica superior (inoperables Stadium) |
| N – Regionale Lymphknoten | |
| NX | keine Aussage über den Befall der regionären Lymphknoten möglich |
| N₀ | keine regionären Lymphknotenmetastasen |
| N₁ | regionäre Lymphknotenmetastasen |
| M - Fernmetastasen | |
| M₀ | keine Fernmetastasen |
| M₁ | Fernmetastasen |

¹⁾ (aus Wittekind, 2017).

Die Informationen aus der TNM-Klassifikation können dann im Anschluss in Krankheitsstadien (Tbl. 3) eingeteilt werden, welche Auskunft über die zu erwartende Prognose und das mediane Überleben geben (Possinger & Regierer, 2012, S.581).

Tabelle 3: Einteilung der Krankheitsstadien nach TNM-Klassifikation für Pankreaskarzinome¹⁾ und die Korrelation mit der medianen Überlebenszeit²⁾

| Stadieneinteilung und medianes Überleben | | | | |
|------------------------------------------|------------------|------------------|----------------|-------------------------------------|
| Stadium 0 | T _{is} | N ₀ | M ₀ | Medianes Überleben: 12-24 Monate |
| Stadium IA | T ₁ | N ₀ | M ₀ | |
| Stadium IB | T ₂ | N ₀ | M ₀ | |
| Stadium IIA | T ₃ | N ₀ | M ₀ | |
| Stadium IIB | T ₁₋₃ | N ₁ | M ₀ | |
| Stadium III | T ₄ | N ₀₋₁ | M ₀ | 6-12 Monate |
| Stadium IV | T ₁₋₄ | N ₀₋₁ | M ₁ | 3-11 Monate |

¹⁾ aus UICC, zitiert nach Wittekind (2017) und ²⁾ (Possinger & Regierer, 2012, S. 581).

Ist eine Operation möglich, wird das resezierte Gewebe nach dem Eingriff pathologisch beurteilt, mit dem Hintergrund Angaben über einen eventuell im Körper verbliebenen Resttumor zu machen (Stufen: R₀-R₁). Lediglich bei einer R₀ Resektion ist weder makro- noch mikroskopisch Resttumor zu erkennen und die Aussicht auf ein anhaltend krankheitsfreies Intervall oder sogar Heilung besteht (Beger et al., 2013, S.332; Possinger & Regierer, 2012, S.581).

Um eine Abschätzung der Krankheitssituation zu ermöglichen und ein daraus resultierend sorgfältiges Behandlungsmanagement zu gestalten, reicht eine einzelne Klassifikationsmethode nicht aus. Nur die Kombination der einzelnen Methoden haben genügend Aussagekraft um eine sinnvolle Auswahl an Therapieempfehlungen zu ermöglichen.

5 Therapie

Wie schon erwähnt zählt das Pankreaskarzinom zu den am schwierigsten zu behandelnden Tumorerkrankungen, mit einer daraus resultierenden schlechten Prognose. Die Therapiemodalitäten umfassen chirurgische, pharmakologische sowie strahlentherapeutische Maßnahmen (Possinger & Regierer, 2012, S.587). Die Auswahl des empfohlenen Therapiemanagements richtet sich nach dem im Vorfeld eingeschätzten Klassifikationsgrad. Je nach Schwere der Tumorausbreitung können die Therapiemaßnahmen die Heilung (kurativ), Unterstützung (adjuvant) und/oder Schmerzlinderung (palliativ) zum Ziel haben (Possinger & Regierer, 2012, S.587). Aufgrund der Komplexität dieser Erkrankung sind einige Kombinationen der Therapiemaßnahmen möglich. Folgend werden nur die Maßnahmen

thematisiert, die nach aktuell geltender S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom empfohlen und in der Praxis angewendet werden (DGVS, 2013).

5.1 Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie ist die bislang einzige Option mit Heilungsaussichten und hat somit die komplette Tumorentfernung zum Ziel (Beger et al., 2013, S. 363). Ein Tumor gilt dann als vollständig entfernt, wenn er histologisch als R₀ eingestuft werden kann (Possinger & Regierer, 2012, S.586). Wegen des massiv schnellen Wachstums, bei gleichzeitig unspezifischen Krankheitszeichen, kann dies lediglich bei 15-20% der Patienten erreicht werden (Beger et al., 2013, S. 363). Eine Operation ist indiziert, wenn es keine Hinweise auf vorhandene Fernmetastasen (Stadium 0-III) gibt, sowie ein Verschluss der Pfortader und die Infiltration der regionär versorgenden Hauptgefäße ausgeschlossen werden kann (Possinger & Regierer, 2012, S.586). Das Alter der Patienten sollte zwar keine Kontraindikation darstellen, es müssen allerdings Komorbiditäten, der Allgemeinzustand sowie die Erfahrung des chirurgischen Zentrums berücksichtigt werden, um ein positives Therapieergebnis zu erzielen (Possinger & Regierer, 2012, S.587). Als standardisierte Operationsverfahren kommen die partielle Duodenopankreatektomie mit oder ohne Pyloruserhalt in Frage. Je nach Befund kann die Resektion ausgedehnt werden und es kommt zur subtotalen bzw. totalen Entfernung des Pankreas (Possinger & Regierer, 2012, S.586). Eine operative Entfernung des Tumors beinhaltet die weiträumige Resektion potentiell befallener Strukturen. So wird am Beispiel der partiellen Duodenopankreatektomie nicht nur der Pankreaskopf, sondern auch 2/3 des Magens, der Zwölffingerdarm, die Gallenblase sowie die regionären Lymphknoten entfernt und anschließend rekonstruiert (Abb.3) (Possinger & Regierer, 2012, S.587). Um die physiologische Magenentleerung zu gewährleisten kann bei gleichem OP-Verfahren auf die Entfernung des Magens verzichtet werden. Laut Diener et al. (2016) wirkt sich dies nicht Nachteilig auf das onkologische Outcome aus.

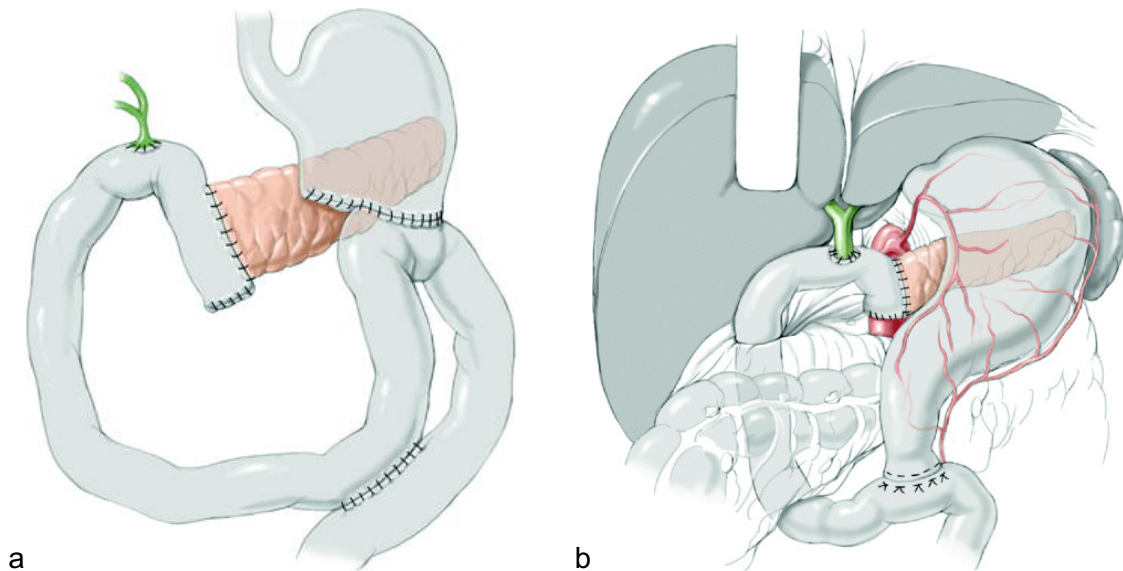


Abbildung 3: Operationsverfahren beim Pankreaskarzinom. a) klassische partielle Duodenopankreatektomie nach Kausch-Whipple. b) partielle Duodenopankreatektomie mit Erhalt des Magens (entnommen aus: Mantke et al., 2013, S. 35)

Die Durchführbarkeit der Operation mit kurativer Zielführung dient als wichtiger Prognosefaktor für den weiteren Krankheitsverlauf sowie das Langzeitüberleben. Die chirurgische Therapie beim PCA sollte Teil eines interdisziplinär onkologischen Gesamtkonzepts sein. Laut Beger et al. (2013, S. 363) hat die adjuvante Chemotherapie hier die größte Bedeutung.

5.1.1 Komplikationen der chirurgischen Therapie

Die operative Entfernung beim duktalem Adenokarzinom ist als ein mehrstündig großer bauchchirurgischer Eingriff einzuordnen, der nicht selten mit Komplikationen verbunden sein kann. Die Komplikationsrate steht im Zusammenhang mit der persönlichen Erfahrung des Operateurs (Possinger & Regierer, 2012, S.587). Die klassischen und häufigsten Komplikationen werden nachfolgend aufgelistet:

- Frühkomplikationen: Blutungen, paralytischer Ikterus
- Spätkomplikationen: Morbidität 25-30%, verzögerte Magenentleerung 10-30%, Anastomosenleck 2-5%, Fisteln 20%, chronische Schmerzen & Mortalität <5%

(Beger et al., 2013, S. 369; Possinger & Regierer, 2012, S.587; Siewert, Rothmund & Schumpelick, 2011, S. 851).

Durch den Verlust der für die Verdauung essentiellen Organe und Enzyme, kann es zu einer gestörten Aufschließung der Nahrungsbestandteile und schließlich zu Resorptionsstörungen kommen (Siewert, Rothmund & Schumpelick, 2011, S.470). Häufig stellen sich im späteren postoperativen Verlauf starke Fettstühle (Steatorrhöen) ein. Es kommt zum Verlust fettlöslicher

Vitamine und pankreatischer Proteasen, die für die Aufnahme diverser Vitamine und Makronährstoffe unerlässlich sind (Siewert, Rothmund & Schumpelick, 2011, S. 851). Die verminderte Absorption der Nahrungsbestandteile führt zur Malnutrition und muss mit entsprechender Substitution von Pankreasenzympräparaten behandelt werden (Siewert, Rothmund & Schumpelick, 2011, S. 851). Mehrere retro- und prospektive Studien untersuchten die Korrelation zwischen einem verminderten Ernährungsstatus und der postoperativen Komplikationsrate. Therapeutische Erfolge wurden anhand der Outcome-Parameter Morbidität, Krankenhausverweildauer und Letalität untersucht (Weimann et al. 2013, S.156). Kuppinger und Kollegen konnten beispielsweise im Jahr 2012 diesbezüglich das Ernährungsdefizit als bedeutenden Risikofaktor für das Entstehen von Komplikationen manifestieren. Dieses Ergebnis kann wie folgt begründet werden:

Die Grunderkrankung per se wird meist durch einen enormen Gewichtsverlust begleitet, welcher unweigerlich zur krankheitsspezifischen Mangelernährung führt (Weimann et al., 2013, S. 156f). Große bauchchirurgische Eingriffe zehren zusätzlich an den menschlichen Kräften und es treten Begleiterkrankungen wie z.B. starke Steatorrhöen auf, welche den mangelhaften Ernährungszustand begünstigen. Ein Gewichtsverlust von über 10% des Ausgangsgewichts ist außerdem stark assoziiert mit postoperativen Komplikationen und einer geringen Toleranz gegenüber Zytostatika (Di Luzio et al., 2010). Demnach spielt die Supportivtherapie im operativen Setting eine wichtige Rolle, um auch nachfolgende Therapien positiv unterstützen zu können und eine möglichst hohe Lebensqualität zu ermöglichen.

5.2 Zytostatikatherapie

Die Chemotherapie spielt eine zentrale Rolle bei der Behandlung des Pankreaskarzinoms. Sie wird hauptsächlich zur Veränderung der Tumorbiologie mit möglichst gezielter Schädigung oder Vernichtung der krankheitsverursachenden Zellen eingesetzt (Hübner, 2014, S. 54). Je nachdem welches Ziel die ausgewählte Therapie verfolgt, können einzelne oder auch Kombinationen aus verschiedenen Substanzen eingesetzt werden. Da wie schon erwähnt mit Zytostatikaresistenzen zu rechnen ist, werden bei der Kombinationstherapie Zytostatika mit unterschiedlicher Wirkweise eingesetzt, um die Erfolgchancen zu erhöhen (Hübner, 2014, S.54). Klassischerweise werden die Medikamente intravenös oder oral in zyklischen Rhythmen verabreicht (Hübner, 2014, S.54). Die Wirkung der zytostatischen Therapie kann grundsätzlich kurativ, adjuvant, neoadjuvant oder palliativ eingesetzt werden. Bei der Behandlung des PCA konnten bislang jedoch nur geringe Remissionsraten durch die neoadjuvante Therapieform erzielt werden, weshalb diese auch derzeit außerhalb von klinischen Studien nicht empfohlen

werden kann (Possinger & Regierer, 2012, S.593; DGVS, 2013, S. 89). Bevor die jeweiligen relevanten Zytostatika vorgestellt werden, soll die folgende Tabelle einen Überblick über die bei der PCA Behandlung eingesetzten Medikamente bieten:

| Tabelle 4: Überblick der bei der Behandlung eingesetzten Zytostatika nach aktuellen Empfehlungen der interdisziplinären S3- Leitlinie des exokrinen Pankreaskarzinoms¹⁾ | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Therapieform | Zytostatika | Indikation | Kontraindikation | Dauer |
| kurativ/ adjuvant | Gemcitabin 5FU/ Folinsäure | - erfolgte Pankreasresektion (R ₀ / R ₁) - UICC Stadium I-III | - schlechter Allgemeinzustand - schwere KHK, Herzinsuffizienz - Niereninsuffizienz - Störungen des Knochenmarks - Leberzirrhose | 6 Monate |
| palliativ | Gemcitabin FOLFRINOX Gemcitabin + Erlotinib Gemcitabin + Nab- Paclitaxel | - metastasierendes Karzinom - UICC Stadium IV | sehr schlechter Allgemeinzustand | Dauer- Therapie bis zum Progress |
| targeted agents | Gemcitabin+ Capecitabin Gemcitabin+ Oxaliplatin | <p align="center">Einsatzinformation:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kombinationstherapien können in allen Therapieformen eingesetzt werden - höhere Remissionsraten konnten bei gleichzeitig hohen Nebenwirkungsprofilen nachgewiesen werden - der Nutzen wird derzeit immer noch im Rahmen von klinischen Studien stark diskutiert. Dennoch kommt es zum Einsatz in der Praxis. | | |

¹⁾(DGVS, 2013, S. 82-99; Possinger & Regierer, 2012, S.591-597; Koop, 2010, S. 328f)

Obwohl die chirurgische Therapie die bislang einzig potenziell kurative Therapieoption darstellt, liegt das Langzeitüberleben nach erfolgreicher R₀ Resektion immer noch unter 20% (Possinger & Regierer, 2012, S.590). Aus diesem Grund ist die postoperative adjuvante Chemotherapie sinnvoll, um ein adäquates Langzeitüberleben ermöglichen zu können (DGVS, 2013, S. 82). Die während der ESPAC-1 Studie erzielten Ergebnisse zeigten einen signifikanten Überlebensvorteil für Betroffene mit adjuvanter Chemotherapie, als jene die keine zusätzliche Therapie erhielten (Possinger & Regierer, 2012, S.593). Im Anschluss an eine erfolgte Operation sollte nach sechs Wochen Erholungszeit mit der Chemotherapie begonnen werden (DGVS, 2013, S. 85).

Die palliative tumorgerichtete Therapie ermöglicht ein gesteigertes Überleben bei gleichzeitigem Erhalt guter Lebensqualität, trotz niedriger bis unmöglicher Heilungswahrscheinlichkeit. Darüber hinaus steht die Linderung von krankheitsassoziierten Symptomen im Vordergrund (Hübner, 2014, S. 84). Die Kombinationstherapien können derzeit, aufgrund fehlender Evidenz, immer noch nicht klar empfohlen werden. Vermutlich ist hierfür die gesteigerte Toxizität der zusammengestellten Zytostasen verantwortlich, die vor allem im schlechten Allgemeinzustand kaum Verbesserungen zeigen (Possinger & Regierer, 2012, S.596). Es wird im Verlauf dennoch auf jene targeted agents eingegangen, welche ausreichend Hinweise auf einen Überlebensvorteil liefern und derzeit nach S3 Leitlinie empfohlen werden können.

Die Wirkprinzipien der Zytostatika divergieren zwar, greifen aber überwiegend in die Zellteilung ein und versuchen das Wachstum zu unterbrechen oder Zellen zu vernichten (Hübner, 2014, S.54). Folgend werden die beim PCA eingesetzten Medikamente und deren Wirkweise vorgestellt:

Gemcitabin (Gem) ist der Gruppe der Antimetaboliten zuzuordnen. Diese Gruppe beeinträchtigt den Stoffwechsel der DNA, indem es anstelle des menschlichen Nukleotids Cytidin, eine wirkstoffeigene Base einbaut und so zum Zelltod führt (Aigner & Stephens, 2016, S. 84). Gemcitabin hat sich, aufgrund seiner effektiven Wirkung bei gleichzeitig niedrigem Nebenwirkungsprofil, als Standardtherapie etabliert. Darüber hinaus konnte das Medikament hinsichtlich einer Gewichtszunahme, Schmerzreduktion, verbessertem AZ und Symptomverbesserung überzeugen (Possinger & Regierer, 2012, S.591ff).

5-Fluorouracil (5-FU) gehört ebenso wie das Gemcitabin zu den Antimetaboliten und bewirkt die Manipulation der DNA-Synthese, welche letztlich die Protein-Biosynthese verringert (Aigner & Stephens, 2016, S. 84). Bei Zugabe von Folsäure wird die Hemmung der

Thymidinsynthese stabilisiert, welche für die DNA-Replikation benötigt würde (Possinger & Regierer, 2012, S.94).

FOLFRINOX bezeichnet ein Schema, welches aus den Medikamenten 5-FU, Folinsäure, Irinotecan und Oxaliplatin zusammengesetzt ist (Possinger & Regierer, 2012, S.592). Jedes dieser Zytostatika induziert über verschiedene Wirkweisen die Hemmung der DNA-Replikation sowie Transkription (Possinger & Regierer, 2012, S.114). Das Kombinationsschema konnte bislang deutliche Verbesserungen bezüglich des medianen und progressionsfreien Überlebens, sowie einer deutlich erhöhten Ansprechrate aufweisen (DGVS, 2013, S. 98). Jedoch stehen diesen Vorteilen auch massiven Nebenwirkungen entgegen, weshalb es nur bei ausgewählten 14% der Patienten angewendet werden kann (DGVS, 2013, S. 98).

Erlotinib wirkt pharmakodynamisch als Tyrosinkinaseinhibitor des Wachstumsfaktors EGFR. Durch die Hemmung der intrazellulären EGFR-Phosphorylierung kommt es zum Wachstumsstillstand der Tumorzelle und anschließend zum Zelltod (Possinger & Regierer, 2012, S.90).

Nab-Paclitaxel verhindert die Depolymerisation von gebildeten Mikrotubuli und stört über diesen Weg die Mitose. Der Zellzyklus kommt aufgrund dieser Systematik zum Stillstand (Hübner, 2014, S. 59).

Capecitabin wird wie auch das Gemcitabin, als orale 5-FU-Vorstufe appliziert. Es kommt erst durch die Metabolisierung in ihrer aktiven Form am gewünschten Ort zum Einsatz und verursacht so weniger Nebenwirkungen bei gleichzeitig erhöhter Bioverfügbarkeit (Hübner, 2014, S. 61). Die endgültige Wirkweise ist mit dem des 5-FU zu vergleichen.

Oxaliplatin gehört der Gruppe der Platinderivate an und kann übergeordnet den DNA-schädigenden Substanzen zugeordnet werden (Aigner & Stephens, 2016, S. 84). Durch ihre schnelle Bindungsfähigkeit hemmt sie die DNA-Synthese und führt letztlich zur Apoptose (Possinger & Regierer, 2012, S.114).

5.2.1 Nebenwirkungen der Zytostatikatherapie

Durch die im vorherigen Kapitel beschriebenen Wirkweisen wird deutlich, dass praktisch alle Zytostatika ein deutliches Eingreifen in den Zellzyklus bedeuten und somit das Wachstum sowie die Zellteilung stark beeinträchtigen. Dieser Mechanismus greift jedoch nicht nur die gewollten schnell-teilenden Tumorzellen an, sondern auch die gesunden Zellen des Körpers mit erhöhten Zellteilungsraten (Aigner & Stephens, 2016, S.91). Dazu gehören insbesondere Haarwurzel-, Haut-, Schleimhaut- und blutbildende Zellen. Nahezu alle Substanzen der Chemotherapie führen zu toxischen Nebenwirkungen wie Knochenmark- und

Immunsuppression, Schleimhautulzerationen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und Haarausfall (Hübner, 2014, S. 61).

Die gravierendste akute Nebenwirkung der Chemotherapeutika ist die Verringerung der Leukozyten- bzw. Thrombozytenzahl im Blut, woraus sich Gerinnungsstörungen oder eine geschwächte Immunabwehr ergeben können (Aigner & Stephens, 2016, S. 91). Aus diesem Grund werden regelmäßige Kontrollen des Blutbildes veranlasst um die Medikamentendosis im Anschluss möglicherweise anpassen zu können. Die Konsequenz ist eine erhebliche Dosislimitation oder sogar das Aussetzen einer Sitzung (Aigner & Stephens, 2016, S. 91f).

Da besonders der Mund- und Rachenraum, sowie die Organe des Verdauungstraktes von Schleimhautzellen umgeben sind, wirken sich die Nebenwirkungen der Chemotherapie maßgeblich negativ auf die Verdauung aus. Ulzerationen der Schleimhäute oder die Befürchtung vor Übelkeit und Erbrechen können zur Appetitlosigkeit führen und somit auch eine verminderte Nahrungsaufnahme indizieren (Aigner & Stephens, 2016, S. 92). Schleimhautschädigungen im Magen- und Darmbereich sind mit Malabsorptionsstörungen assoziiert. Der hohe Gewichtsverlust durch die Krankheit per se, gekoppelt mit den verdauungsspezifischen Nebenwirkungen, führen nach gewisser Zeit zur Ausbildung einer Kachexie (Arends et al., 2015, S. 2). Tumorkachexien konnten im Rahmen von mehreren Studien mit einem schlechten Therapie-Outcome, verkürzter Lebenszeit sowie verminderter Lebensqualität in Verbindung gebracht werden (Bertz & Zürcher, 2014, S. 78).

Das bedeutendste Problem bei der Zytostatikabehandlung ist neben dem Toxizitätsprofil und den Nebenwirkungen, die Resistenzentwicklung (Hübner, 2014, S. 54). In der Therapie wird darauf mit targeted agents reagiert, welche zum einen eine begrenzte Auswahl aufzeigen (siehe Tab. 3), sowie durch die Kombination verschiedener Zytostatika mit einer erhöhten Gesamtoxizität zu rechnen ist. Durch das Fortschreiten der genetischen Mutationen ist es möglich, dass bei zunächst wirksamer Chemotherapie im Laufe der Zeit irreversible Resistenzen entstehen und es zu keinem Ansprechen auf jegliche Chemotherapie kommt (Hübner, 2014, S. 6). Außerdem muss bei erhöhter Toxizität mit Dosislimitation entgegengewirkt werden.

Durch die aufgezeigten Nebenwirkungsprofile wird deutlich, welche schwerwiegenden Konsequenzen diese auf das Überleben und die Lebensqualität der betroffenen Patienten haben können. Dies äußert sich auch in gegenwärtiger Grundlagen- und klinischer Forschung. Hier ist es bislang nicht vollständig gelungen, nennenswerte Verbesserungen des medianen Überlebens zu erzielen (DGVS, 2013, S. 15).

5.3 Zusammenfassung

In den vorherigen Kapiteln wurde zunächst ein Überblick der medizinischen Kenngrößen wie Anatomie, Physiologie, Diagnostik und Klassifikation geschaffen. Um die therapeutischen Ansätze und die für diese Arbeit relevanten Kontinuitäten verstehen zu können, wurden zunächst in Kapitel drei die pathophysiologischen Mechanismen erläutert. Durch die Evaluation der therapeutischen Nebenwirkungen und die sich daraus ergebenden Konsequenzen, sowie die allgemein schlechte Prognose des Pankreaskarzinoms wird deutlich, welche Bedeutung dem Einsatz von supportiven Maßnahmen entgegengebracht werden sollte. Insbesondere die Nebenwirkungen der Chemotherapie hinterlassen durch ihr massives Eingreifen in zellzyklusspezifische Mechanismen ihre Spuren in Outcome-Parametern, wie dem medianen Überleben, der Lebensqualität sowie der krankheitsfreien Prognose. Grund hierfür sind hauptsächlich Zytostatikaresistenzen und Dosislimitationen aufgrund schwerwiegender Gesamtoxizitätsprofile. In der Vergangenheit gab es dazu eine Vielzahl an durchgeführten Untersuchungen, die unter anderem ernährungsphysiologische Ansätze diskutierten. So konnten beispielsweise schützende Effekte für gesunde Zellen, bei gleichzeitig gesteigerter Empfindlichkeit der Tumorzellen für Chemotherapeutika, durch das Fasten beobachtet werden (Bertz & Zürcher, 2014, S. 210). Das Ziel dieser Arbeit ist es jedoch nicht, die Wirkung der Nährstoffrestriktion, sondern die Beeinflussung durch Supplementation oder Aufnahme verschiedener Nährstoffe auf das Therapieergebnis bei der Behandlung von Bauchspeicheldrüsenkrebs zu untersuchen. Im weiteren Verlauf soll also anhand des aktuellen Forschungsstandes die Frage beantwortet werden, ob eine nutrizeutische Behandlung in adjuvanter Form als Ergänzung zu konventionellen Methoden denkbar wäre und mit welchen Schwierigkeiten zu rechnen ist. Dazu wird im folgenden Abschnitt die Durchführung der systematischen Literaturrecherche verdeutlicht.

6 Ernährung und das Pankreaskarzinom

Während der Literaturrecherche wurden diverse Studiendesigns gefunden, die im Folgenden näher beleuchtet werden sollten. Bei der Behandlung von Bauchspeicheldrüsenkrebs liegen Untersuchungen vor, die Hinweise auf eine nutrizeutisch bedingte positive Beeinflussbarkeit des Therapie-Outcomes liefern. Die Säulen der Therapie stützt sich schwerpunktmäßig auf das chirurgische Setting sowie die Behandlung mit Zytostatika. Aus diesem Grund wird die Ergebnisdarstellung unter den genannten Punkten gegliedert dargestellt.

Es besteht Konsens über die Wirksamkeit von Präkonditionierung über immunmodulierte Nahrung und dem postoperativen Ergebnis nach durchgeführtem Whipple-Procedure (Ward-Boahen & Wallace-Kazer, 2014). Auch die Sicherstellung eines stabilen Gewichts und der Verhinderung einer Malnutrition ist mit dem Therapieergebnis assoziiert (Kabata et al, 2015). Andere Untersuchungen befassen sich mit dem Einfluss einzelner Nährstoffe und deren Wirkung auf pathophysiologische Mechanismen. So konnte beispielsweise eine gesteigerte Verträglichkeit der Chemotherapie bei Zugabe von mehrfach ungesättigten Fettsäuren der Omega-3-Familie beobachtet werden (Morland, Martins & Mazurak, 2016). Darüber hinaus wurden Nährstoffe ausgewählt, die während der Recherche ein ausreichendes Evaluationsprofil zeigten, um diese im Anschluss sinnvoll bewerten zu können. Dazu zählen neben den Omega-3-Fettsäuren auch Curcuma, Resveratrol und Isothiocyanate.

7 Methodik

Die vorliegende Arbeit verfolgt das Ziel, eine evidenzbasierte Übersicht zum Thema ernährungsgestützte Supportivtherapie bei der Behandlung des Pankreaskarzinoms darzustellen. Auf Basis des aktuellen Forschungsstands sollen die Ergebnisse fokussiert auf den Einfluss des Therapie-Outcomes, als auch die Anwendbarkeit bewertet werden. Hierzu erfolgte die Literaturrecherche vom Zeitraum Mai 2017 bis Juli 2017 in folgenden Online-Datenbanken: Pubmed, Scencedirect, Researchgate und Google Scholar. Das genaue Vorgehen der Literaturrecherche ist nachfolgender Tabelle zu entnehmen (Tab. 5).

Um eine qualitativ hochwertige Auswahl der Untersuchungen gewährleisten zu können, wurden die Filter „clinical study“, „randomized controlled trial“, „Meta-Analysis“ und „Review“ verwendet. Die erste Sichtung erfolgte über Titel sowie Abstract und wurde schrittweise durch die Ergänzung konkretisierender Begriffe fortgeführt.

Tabelle 5: Suchbegriffe und deren Kombination bei der Literaturrecherche

| | | | | |
|-------------------------------|------------|-------------------------|------------|--------------------|
| Pancreatic cancer | and | nutrition | and | therapy |
| Gastrointestinal malignancies | | nutraceuticals | | synergy |
| | | immunonutrition | | interaction |
| | | polyphenols | | cytotoxic drugs |
| | | ω -3-fatty acids | | surgery |
| | | curcumin | | antitumor effect |
| Pancreatic cancer | | resveratrol | | chemotherapy |
| Gastrointestinal malignancies | | isothiocyanate | | chemosensitization |
| | | | | gemcitabin |
| | | | | 5FU |
| | | | | outcome |

Klinische doppelt-verblindet, randomisiert-kontrollierte Humanstudien sowie Metaanalysen mit möglichst aktuellem Publikationszeitpunkt, zufriedenstellender Stichprobengröße und Interventionsdauer wurden nach Möglichkeit bevorzugt ausgewählt. Es stellte sich jedoch während der Recherche heraus, dass die Studienlage im gewünschten Design unzureichend für eine fundierte Literaturübersicht ist, weshalb die Filter überwiegend vernachlässigt und in der vorliegenden Arbeit unter anderem tierexperimentelle in vivo Untersuchungen sowie Kohortenstudien und Fallserien eingeschlossen wurden. Aufgrund der marginalen Studienlage wurden auch Untersuchungen einbezogen, die sich zwar auf das Adenokarzinom bezogen, jedoch andere Organe betrafen. Diese werden jedoch lediglich im Verlauf erwähnt und bei der Evaluation des Ziels dieser Arbeit nicht berücksichtigt. Weitere limitierende Faktoren waren häufig kleine Stichprobengrößen, kurze Interventionsdauer, heterogene Evidenz bei Reviews und Übersichtsarbeiten. Die Verfasserin vermutet diese Lage aufgrund der durchschnittlich schlechten Prognose der Erkrankung. Langzeituntersuchungen werden durch die prognostisch kurze Lebenserwartung vor eine Herausforderung gestellt und ernährungsspezifische Interventionen stellen bei der Vielzahl an Problematiken die mit dem Krankheitsverlauf einhergehen leider ein noch peripheres Feld dar. Molekularbiologisch und pathophysiologische Grundlagen werden jedoch immer intensiver erforscht, sodass die künftige Durchführung von Humanstudien realistisch erscheint.

Artikel die älter als zehn Jahre waren oder in vitro erfolgten wurden vernachlässigt. Im Rahmen der theoretischen Grundlagenforschung wurden fachübergreifende Monographien der folgenden Bibliotheken herangezogen: Fachbibliothek Life Science der HAW Hamburg, Universitäts- und Staatsbibliothek Hamburg und Bibliothek des ärztlichen Vereins der Ärztekammer am UKE. Auch zugriffbeschränkte Literatur konnte über die Server der jeweiligen Bibliotheken erreicht werden oder war im Präsenzstand der Fachzeitschriften zu finden. Für gezielte Angaben zu epidemiologischen Erhebungen oder Referenzwerten von Nährstoffen wurden online verfügbare Daten der Institutionen Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Robert Koch Institut (RKI), World Health Organisation (WHO), EFSA und statistisches Bundesamt verwendet.

Die Auswahl der Studien erfolgte neben den genannten Ausschlusskriterien außerdem unter der Berücksichtigung folgender Merkmale:

- Die Untersuchung befasst sich mit dem nutrizeutischen Einfluss auf Tumorzellen/ Zytostatika/ Therapie-Outcome
- Die Studie beschäftigt sich mit dem operablen oder fortgeschrittenen Pankreaskarzinom und der jeweiligen Therapie (Chirurgie, Zytostatikatherapie)
 - a) Untersuchungen die mit therapieassoziierten Begleiterscheinungen (Tumorkachexie, Nebenwirkungen) einen nachweisbaren Einfluss auf die Lebensqualität und somit auch auf das Therapieergebnis haben
 - b) Die nutrizeutische Beeinflussbarkeit dieser Parameter

Um die Qualität und Aussagekraft deutlicher dazustellen, werden einige der ausgewählten Studien in einer PICOR-Übersichtstabelle abgebildet und mit zutreffenden Stufen der Evidenzbasierten Medizin (EbM) versehen. Nach *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* bezeichnet Klasse Ia die höchste Evidenz, welche durch systematische Reviews randomisierter, kontrollierter Studien oder Metaanalysen ausgezeichnet ist. Je größer die Klassenbezeichnung, desto geringer ist die wissenschaftliche Basis. So gehören beispielsweise Expertenmeinungen der Klasse IV an und deuten auf eine niedrige Evidenz und somit geringe Aussagekraft hin (Mehrholz, 2010). Eine Gesamtübersicht der Evidenzstufen ist in Abbildung vier dargestellt.

| Evidenzstufe | Beschreibung |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ia | ein systematisches Review auf der Basis methodisch hochwertiger kontrollierter randomisierter Studien (RCTs) |
| Ib | eine ausreichend große, methodisch hochwertige RCT |
| IIa | eine hochwertige Studie ohne Randomisierung, zum Beispiel eine Kohortenstudie |
| IIb | eine hochwertige Studie eines anderen Typs quasi-experimenteller Studien |
| III | eine methodisch hochwertige nicht experimentelle Studie |
| IV | Meinungen und Überzeugungen von angesehenen Autoritäten (aus klinischer Erfahrung), Expertenkommissionen, beschreibende Studien |

Abbildung 4: Evidenzklassen nach AHRQ (aus Mehrholz, 2010)

8 Ergebnisse

Folgend werden die während der Literaturrecherche gesichteten Untersuchungen dargestellt. Die thematischen Schwerpunkte der Wirksamkeit diverser Ernährungsinterventionen sind dafür in zwei Hauptsäulen gegliedert: Ernährungsstrategien in der Chirurgie, sowie während der Zytostatikatherapie. Die Ergebnisdarstellung wird zunächst jeweils nach einer kleinen Einleitung im Unterkapitel 8.1 und 8.2 in Form einer PICOR-Übersichtstabelle abgebildet. Anschließend wird auf die einzelne Durchführung und die daraus resultierenden Ergebnisse eingegangen. Die Untersuchungen befassen sich überwiegend mit der Supplementation verschiedener Nährstoffe sowie der Gestaltung des Ernährungsmanagements. Tierexperimentelle Untersuchungen oder Studien mit methodisch abweichender Evidenzqualität werden dennoch im Kapitel 8.2 aufgegriffen, da die Ergebnisse deutliche Hinweise auf zukünftig mögliche Therapieansätze liefern. Zugunsten von Leserlichkeit und Verständnis wird im Folgenden nicht fortwährend der Zusammenhang zum PCA erwähnt. Alle Untersuchungen und Ergebnisse, wenn nicht explizit anders dargestellt, beziehen sich auf betroffene Probanden mit dem Krankheitsbild Pankreaskarzinom.

8.1 Supportive Ernährungsstrategien bei dem Pankreaskarzinom

Ernährungsstrategien im chirurgischen Setting bei der Behandlung des Pankreaskarzinoms haben vorzugsweise die Reduzierung der postoperativen Komplikationen, bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität, zum Ziel (Weimann et al., 2013). Im Rahmen der folgenden Untersuchungen konnten dazu unterschiedliche Methoden ausfindig gemacht werden. Die klinischen Studien evaluieren diesbezüglich hauptsächlich die Wirksamkeit der Nahrungsergänzung auf die postoperative Komplikationsrate. Neben der Durchführbarkeit der Interventionen gingen die Autoren der Frage nach, inwiefern der Ernährungsstatus eines Patienten die Ergebnisse möglicherweise beeinflusst. Ein weiterer Fokus während der Ergebnisevaluation stellt die Wirksamkeit der enteralen versus parenteralen Ernährung nach einem chirurgischen Eingriff dar. Eine Zusammenfassung der für diesen Teil relevanten Studien bietet die nachfolgende PICOR-Tabelle zum chirurgischen Setting:

| Autor | Problem | Evidenzgrad | Studiendesign | Therapiesetting | Teilnehmer | | Outcome | Result |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | | Intervention | Kontrolle | | |
| Kabata et al. (2015) | Wirksamkeit einer Nahrungsergänzung auf die postoperative Komplikationsrate | Ib | Klinische Open-label, randomisiert kontrollierte Studie | Chirurgie | n=54 w(30), m(24) k.A. zum Alter Supplementierung von Nutridrink Protein @ (400ml/d) über 14 Tage vor Operation | n=48 w(20), m(28) k.A. zum Alter Normale Essgewohnheiten bis zur Operation ohne Supplementierung | Laborparameter: Albumin, Transferrin Körpergewicht Postoperative Komplikationen: Infektion, Dehiszenz & Letalität | Es zeigten sich signifikante Unterschiede (p<0,001) in allen gemessenen Parametern IG: Albumin ↑, Gewicht ↑, Komplikationen ↓ (n=8) KG: Albumin ↓, Gewicht ↓, Komplikationen ↑ (n=17) |
| Park et al. (2012) | Wirksamkeit einer früher enteralen Ernährung versus totale parenterale Ernährung auf das Therapieergebnis | Ib | Klinische randomisiert kontrollierte Studie | Chirurgie | n=18 w(11), m(7) 62,7 ± 10,3 Jahre enterale Ernährung über die nasale Magensonde ab dem 1. postop. Tag (25kcal/kg) | n=20 w(8), m(12) 61,3 ± 13,2 Jahre totale parenterale Ernährung über einen zentralen Venenkatheter ab dem 1. postop. Tag (25kcal/kg) | Körpergewicht Stuhlgang, Verdauungsaktivität Postoperative Komplikationen: Blutung, Dehiszenz, Magenentleerungsstörungen Krankenhausverweildauer (KH) | IG: Gewicht ↑, Verdauungsaktivität ↑, KH Dauer ↓ Komplikationen keine signifikanten Unterschiede KG: Gewicht ↓, Verdauungsaktivität ↓, KH Dauer ↑ |

- Alle Untersuchungen beziehen sich auf das Pankreaskarzinom
- IG= Interventionsgruppe, KG= Kontrollgruppe

| | | | | | | | | |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----------------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Klek et al. (2011) | Wirksamkeit der postoperativen Supplementation mit immunmodulierter Nahrung auf das Therapieergebnis bei Patienten mit vorliegender Mangelernährung | Ib | Doppel verblindete, randomisiert kontrollierte Studie | Chirurgie | n=152 w(60), m(92) 60,2 ± 12,4 Jahre enterale Ernährung immunmodulierter Nahrung (Arginin, Glutamin & ω-3-Fettsäuren) postoperativ bei Patienten mit Mangelernährung 20 ml/h Tag 1, 50 ml/h Tag 2, 75 ml/h Tag 3, 100 ml/h Tag 4 bis 7 postoperativ | n=153 w(62), m(89) 61,5 ± 11,8 Jahre Oligopeptid-Diät bei selbigen Patienten/ Klientel | Laborparameter: Albumin, Transferrin Körpergewicht Postoperative Komplikationen: Infektion, Dehiscenz, Letalität, Blutung Krankenhausverweildauer (KH) Funktionalität der Organe | Der Einsatz immunmodulierter Nahrung zeigte sich signifikant Vorteilhaft vs. der Oligopeptiddiät IG: Albumin ↑, Gewicht ↑, Komplikationen ↓ (47,1 vs. 33,5%), KH Dauer ↓, Behandlungstoleranz & Verdauungsaktivität ≅ KG: Albumin ↓, Gewicht ↓, Komplikationen ↑, KH Dauer ↑ |
| Aida et al. (2014) | Wirksamkeit der präoperativen Supplementation mit immunmodulierter Nahrung auf das Therapieergebnis bei wohlgenährten Patienten | Ib | Klinische prospektive, randomisiert kontrollierte Studie | Chirurgie | n=25 w(5), m(20) 66,4 ± 1,5 Jahre enterale Ernährung immunmodulierter Nahrung (Arginin, Glutamin & ω-3-Fettsäuren) über 5 Tage präoperativ ergänzend zur Vollkost Gesamtkalorienaufnahme: 2000 kcal | n=25 w(9), m(16) 65,1 ± 1,9 Jahre Keine ergänzende Nahrung Kalorienaufnahme: 2000 kcal/d | Infektiöse Komplikationen Nicht-infektiöse Komplikationen Laborparameter: EPA/AA, PGE ₂ , IL-6 | Signifikante positive Effekte der Immunmodulation IG: Infektiöse Komplikationen (28%), Nicht-infektiöse Komplikationen (60%), EPA/AA ↑, PGE ₂ ↓, IL-6 ↓ KG: Infektiöse Komplikationen (60%), Nicht-infektiöse Komplikationen (68%), EPA/AA ↓, PGE ₂ ↑, IL-6 ↑ |

8.1.1 Kabata et al. (2015): Wirksamkeit der Nahrungsergänzung auf die postoperative Komplikationsrate

Während einer prospektiven, open-label randomisiert kontrollierten Studie von Kabata und Kollegen (2015), wurde der Einfluss von präoperativer Nahrungsergänzung auf die postoperativen Komplikationen bei malignen, gastrointestinalen Erkrankungen untersucht. Die Hypothese dieser Untersuchung stützt sich auf die krankheitsbedingte Mangelernährung bzw. Kachexie, welche koexistent mit einer Verschlechterung des postoperativen Outcomes einhergeht (Kabata et al., 2015). Innerhalb dieser 102 Probanden umfassenden Untersuchung wurden insbesondere Betroffene ohne Anzeichen auf eine Mangelernährung eingebunden. Das Ziel war es herauszufinden, ob eine Nahrungsergänzung per se einen protektiven Effekt auf die Komplikationsrate ausüben kann oder dies lediglich für bereits mangelernährte Patienten gilt. Die Interventionsgruppe erhielt über einen Zeitraum von 14 Tagen vor der Operation einen mit 20g Proteinen angereicherten, hochkalorischen Drink (1,5 kcal/ ml), der zweimal täglich (2 x 200 ml) ergänzend zur konventionellen Ernährung verzehrt werden sollte. Während der nächsten 30 Tage nach erfolgter Operation wurden alle Patienten auf veränderte Laborparameter wie Albumin & Transferrin, das Körpergewicht sowie diverse Komplikationen geprüft. Albumin und Transferrin gelten innerhalb der Klinik bei vorliegenden niedrigen Werten als Indikator einer Mangelernährung (Grilliand et al., 2017). Innerhalb der Interventionsgruppe konnten signifikant höhere Werte hinsichtlich der Laborparameter und dem Körpergewicht beobachtet werden. Die Gesamtzahl der Komplikation war mit 17 versus 8 Fällen in der Kontrollgruppe wesentlich höher. Darunter waren infektiöse Komplikationen, Dehiszenzen von Organverbindungen und Letalität. Darüber hinaus wurden keine Nebenwirkungen bezüglich der Intervention festgestellt. Die Autoren stufen die Durchführbarkeit der präoperativen Nahrungsergänzung als sicher ein und empfehlen weitere randomisiert, kontrollierte Erhebungen um offizielle Empfehlungen aussprechen zu können.

8.1.2 Park et al. (2012): Wirksamkeit der enteralen versus totale parenteralen Ernährung auf das Therapieergebnis

Ein weiterer Fokus im postoperativen Ernährungsmanagement, bei der Behandlung des Pankreaskarzinoms, liegt in der Entscheidung zwischen der enteralen und parenteralen Ernährungsform. Die parenterale Ernährung wird in der Chirurgie präventiv oder therapeutisch

zum Ausgleich eines Ernährungsdefizits angewandt, insbesondere dann, wenn schwere Katabolie zu erwarten ist (Weimann et al., 2013). Unter der totalen parenteralen Ernährung wird die Substitution aller für den Körper notwendigen Nährstoffe mit Umgehung des gesamten Verdauungstraktes verstanden. Dies kann über einen peripheren oder zentralen Venenkatheter gewährleistet werden (Park et al., 2012). Während einer klinischen, prospektiven, randomisiert-kontrollierten Studie von Park und Kollegen (2012) wurde der Effekt der frühen enteralen versus totalen parenteralen Ernährung nach Pankreasresektion untersucht. Teilnehmern der Interventionsgruppe wurde flüssige Nahrung über eine nasale Magensonde verabreicht. Probanden der Kontrollgruppe erhielten die Ernährung über einen zentralen Venenkatheter. Dabei betrug die Energiedichte der Nahrung in beiden Gruppen 25 kcal pro Kilogramm Körpergewicht und wurde ab dem ersten postoperativen Tag gegeben. Die Ergebnisse der 38 einbezogenen Patienten wurden nach den Hauptparametern Komplikationen, Körpergewicht und Wiederherstellung der Verdauungsfunktion evaluiert. Es zeigte sich eine signifikante Überlegenheit der frühen enteralen Ernährung (EN) im Vergleich zur totalen parenteralen Ernährung (TPN). TPN wurde mit einem labilen Gewichtsstatus und einer längeren Dauer bis zum ersten Stuhlgang assoziiert, was darauf hinweist, dass die Verdauungsfunktion nicht vollständig wiederhergestellt ist (Park et al., 2012). Die Krankenhausverweildauer gestaltete sich innerhalb der Interventionsgruppe kürzer. Neben den gemessenen Parametern zeigte sich ein allgemein gesteigertes Wohlbefinden der Patienten nach erfolgter Operation, welches sich durch weniger Übelkeit und gesteigerter Antriebsenergie äußerte. Gravierende Unterschiede bezüglich der Komplikationsrate konnten nicht festgestellt werden. Insgesamt gehen Park et al. (2012) davon aus, dass die frühe enterale Ernährung einen deutlichen Vorteil im Hinblick auf ein stabiles Gewichtsmanagement und damit verbundene Lebensqualität der Patienten darstellt.

8.1.3 Klek et al. (2011): Wirksamkeit postoperativer immunmodulierter Nahrungsergänzung auf das Therapieergebnis bei vorliegender Mangelernährung

Bereits die Vorstufen einer Mangelernährung können das Immunsystem negativ beeinflussen, welches maßgeblich für die Genesungsentwicklung ist. Zusätzliche Belastungen wie eine Operation steigern den postoperativen Stress und bürden die Gefahr von schwerwiegenden Komplikationen. Historisch gesehen gab es einen engen Zusammenhang zwischen der präoperativen Mangelernährung und einer hohen Morbidität und Mortalität bei durchgeführtem Whipple-Verfahren (Ward-Boahen & Wallace-Kazer, 2014). Neben der im vorherigen Kapitel

bereits thematisierten Nahrungsergänzung spielt auch die Präkonditionierung mit immunmodulierender Nahrung eine große Rolle in gegenwärtigen Untersuchungen. Als „Immunonutrition“ werden jene Substanzen bezeichnet, welche eine positive und immunmodulierende Wirkung bei erkrankten Personen zu bewirken scheinen, vor allem, wenn sie großen Stressfaktoren wie einer Operation ausgesetzt werden (Bertz & Zürcher, 2014, S.77). Die Applikation der Substanzen kann in Einzeldosen oder Kombination erfolgen. Klassischerweise setzen sich die Kombinationen aus den bedingt entbehrlichen Aminosäuren Arginin und Glutamin sowie Ribonukleotiden und ω -3-Fettsäuren zusammen (Hübner, 2014, S 56; Weimann et al, 2014). Laut Bertz & Zürcher (2014) soll die Gabe von immunmodulierter Nahrung vor allem das Immunsystem stimulieren, zur Stabilisierung der gastrointestinalen Barriere beitragen und inflammatorische Reaktionen positiv beeinflussen. Physiologisch lässt sich dies wie folgt begründen: Arginin ist die Ausgangssubstanz zur Bildung von Aminen, welche wichtige Funktionen bei der Zellteilung sowie der Proteinbiosynthese haben. Darüber hinaus ermöglicht Arginin die Bildung von interzellulären Botenstoffen, die an einer Vielzahl von Stoffwechselfvorgängen wie bspw. der Apoptose, Prostaglandinsynthese oder Hormonfreisetzung beteiligt sind (Bertz & Zürcher, 2014, S.76f). Glutamin macht einen Großteil des Aminosäurebestands im Körper aus und funktioniert als Proteinbaustein sowie Zwischenprodukt multipler Stoffwechselwege. Insbesondere für die Zellen des GI und des Immunsystems stellt Glutamin ein wichtiger Energie- und Stickstofflieferant dar (Bertz & Zürcher, 2014, S.77). Vorhandene Hypothesen stützen sich auf die vorgestellten Mechanismen und schlagen eine Stärkung der Immunabwehr sowie verbesserte Wundheilung und intakte Schleimhäute durch die Stimulation der Eiweißsynthese vor, welche wiederum einen Einfluss auf das Therapieergebnis hat.

Klek und Kollegen prüften 2011 unter doppel-verblindet, randomisiert-kontrollierten Bedingungen die Hypothese, dass die postoperativ verabreichte immunmodulierende Ernährung die Inzidenz von chirurgischen Komplikationen im Vergleich zur Standard Oligopeptid-Diät reduziert. Sekundär wurde die Wirkung der Ernährungsintervention auf die Gesamtmorbidität, die Sterblichkeitsrate sowie die Liegedauer bewertet. Den 152 mangelernährten Frauen und Männern wurde in nachfolgender Dosis eine mit Arginin, Glutamin und Omega-3-FS angereicherte Nahrung über die nasale Magensonde appliziert: 20ml/h an Tag 1, 50ml/h an Tag 2, 75ml/h an Tag 3, 100ml/h Tag 4 bis 7 nach erfolgter Duodenopankreatektomie. Die Kontrollgruppe aus selbigen Patientenklientel ernährte sich während dieses Zeitraums mit der Oligopeptid-Diät. Die insgesamt 305 Probanden umfassende Studie zeigte signifikante Vorteile der Immunmodulation. So konnte eine

gravierende Senkung der allgemeinen Komplikationen von 47,1% auf 33,5% beobachtet werden. Darüber hinaus konnten innerhalb der Interventionsgruppe weniger Infektionen und Todesfälle, sowie eine kürzere Krankenhausverweildauer verzeichnet werden (Klek et al., 2011). Der Albuminspiegel im Blut und das Körpergewicht zeigten sich bei immunmodulierter Präkonditionierung deutlich stabiler gegenüber der Oligopeptid-Diät (Klek et al., 2011). Zwei Jahre später wurden im Rahmen einer 969 Patienten umfassenden Übersichtsarbeit der selbigen Autoren nicht nur Daten bereits mangelernährter Patienten berücksichtigt, sondern mit den Daten von Patienten ohne Anhalt auf eine Mangelernährung erweitert (Klek, Szybinski & Szczepanek, 2013). Es konnten erneut signifikante Vorteile für mangelernährte Patienten identifiziert werden. Für wohl genährte Patienten hingegen zeigten sich keine Unterschiede. Die Autoren vermuten die divergierenden Ergebnisse aufgrund unterschiedlicher Interventionsdauer und Stichprobengrößen.

8.1.4 Aida et al. (2014): Wirksamkeit präoperativer immunmodulierter Nahrungsergänzung auf das Therapieergebnis wohlgenährter Patienten

Aida und Kollegen (2014) untersuchten den Einsatz immunmodulierter Nahrungsergänzung über fünf Tage vor einer Duodenopankreatektomie bei Patienten ohne Anhalt einer Mangelernährung. Die insgesamt 50 Probanden umfassende prospektive Studie wurde wie folgt randomisiert: fünf Frauen und 20 Männer erhielten eine präoperative Supplementation in Form eines mit Arginin, Glutamin und Omega-3-Fettsäuren angereicherten Drink (IMPACT). Gleichzeitig wurde die Vollkost der Probanden auf 1000 kcal/ Tag reduziert. Insgesamt wurde somit eine homogene Gesamtkalorienaufnahme von 2000 kcal/ Tag gewährleistet, bestehend aus der oral aufgenommenen Vollkost und den IMPACT-Drinks. Die anderen neun Frauen und 16 Männer ernährten sich während dieser Zeit mit oraler Vollkost bis zu einem Kalorienlimit von 2000 kcal täglich und bildeten somit die Kontrollgruppe (Aida et al., 2014).

Primär beobachteten die Autoren die Wirksamkeit der Nahrungsergänzung im Hinblick auf die Rate der nicht-infektiösen und infektiösen Komplikationen. Als infektiöse Komplikationen gelten dabei Wundinfektionen, intraabdominale Abszesse, Enteritis, Lungenentzündung oder Sepsis. Nicht-infektiöse Komplikationen sind hingegen Pankreasfisteln, eine verzögerte Magenentleerung, Aszites oder intraabdominale Blutungen. Darüber hinaus wurden verschiedene Laborparameter beleuchtet, welche Aufschluss über Immunreaktionen geben können.

Die Untersuchung erzielte innerhalb der Interventionsgruppe folgende Ergebnisse: geringere Komplikationsrate und –schwere mit 28% versus 60% (infektiöse Komplikationen) bzw. 60% versus 68% (nicht-infektiöse Komplikationen), geringere Präsenz von entzündungsmodulierendem Prostaglandin (PGE₂) und Interleukin (IL-6) sowie ein erhöhtes Omega-3-FS Profil im Serum. Besonders hervorzuheben ist das unterschiedliche Ergebnis bezüglich infektiöser zu nicht-infektiöser Komplikationen, welches die Hypothese des antiinflammatorischen Potentials immunmodulierter Nahrung unterstreicht (Aida et al., 2014). Die Autoren schlussfolgern daraus eine mögliche protektive Wirkung immunmodulierter Ergänzung vor einem operativen Eingriff, unabhängig vom Ernährungszustand, und empfehlen die Supplementation über mindestens 5-7 Tage präoperativ (Aida et al., 2014).

8.2 Ernährungsspezifische Interventionen bei der Zytostatikatherapie

Die Hauptproblematiken bei der Zytostatikatherapie sind die begrenzte Effektivität der Zytostatika, eine erhöhte Neigung zu Toxizität und damit verbundenen Nebenwirkungen, sowie einer gesteigerten Arzneimittelresistenz (Kap. 5.2). Jedes dieser Hindernisse induziert ein unzureichendes Therapieergebnis, aufgrund unvermeidlichen Dosislimitationen oder dem mangelhaften Ansprechen auf ein Zytostatikum. Darüber hinaus haben die meist schweren Nebenwirkungen einen hohen Einfluss auf die Lebensqualität und das Wohlbefinden der Patienten, welche im weiteren Sinne ebenso das Therapie-Outcome beeinflussen. Auf Basis dieser Grundlage befasst sich ein weiterer großer Forschungsbereich mit den möglichen Zusammenhängen zwischen diversen Nährstoffen und dem Einfluss auf das Therapieergebnis, bei der Behandlung mit Chemotherapeutika. Die folgenden Untersuchungen fokussieren die Wirkmechanismen der Nutrazeutika und deren Kombinationsmöglichkeiten mit der Zytostatikatherapie. Darüber hinaus wird die Durchführbarkeit und Auswirkung auf die Lebensqualität und das Wohlbefinden der Patienten bewertet.

8.2.1 Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien

Während der Literaturrecherche wurden neben klinischen Studien auch tierexperimentelle Untersuchungen gesichtet, die deutliche Ergebnisse bezüglich des Therapieoutcomes beim PCA liefern. Die Qualität der Evidenz unterscheidet sich bei Tierversuchen maßgeblich von Humanstudien. Dennoch geben die Ergebnisse Hinweise auf zukünftig mögliche

Therapieansätze. Aus diesem Grund werden die Hypothesen und Ergebnisse der jeweiligen Untersuchungen hier zusammengefasst dargestellt (Tbl. 6).

| Tabelle 6: Übersicht der tierexperimentellen Untersuchungen. Alle Untersuchungen wurden an Mäusen durchgeführt und befassen sich mit der Leitfrage inwiefern pflanzliche Nährstoffe die Arzneimittelwirksamkeit der Zytostatika beeinflussen oder unterstützen können | | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Referenz | Nährstoff | Tumor Model | Intervention | Ergebnis |
| Harikumar et al. (2011) | Resveratrol | MIA PaCa-2-Zellen | randomisierte Gruppen erhielten über 4 Wochen: a) keine Intervention, b) Resveratrol oral c) Gemcitabin i.v. d) Resveratrol + Gemcitabin | Wachstumshemmung, synergistische Wirkung des Gemcitabin, Unterdrückung von Wachstumsfaktoren (VEGF), Antiapoptotischen/prolifetaiven/metastatischen Proteinen, Tumolvolumen↓ |
| Shankar et al. (2011) | Resveratrol | Humane Pankreas Krebsstammzellen | randomisierte Gruppe erhielt über 10 Monate: 40mg/kg KG Resveratrol täglich/ 5 Tage die Woche | Tumorstadium↓, Krebsvorstufen (PanIN-Läsionen) ↓, Apoptose ↑, Expression des Arzneimittelresistenz Gen ABCG2 ↓, Hemmung der Invasion & Migration des Tumors |
| Roy et al. (2011) | Resveratrol | PANC-1 Zellen | randomisierte Gruppe erhielt über 6 Wochen: 20, 40 oder 60mg/kg KG Resveratrol/ 5 Tage die Woche | Tumorstadium↓, synergistische Wirkung des Gemcitabin, Unterdrückung der Transkriptionsfaktoren & Zytokine |
| Stan et al. (2014) | Isothiocyanate | MIA PaCa-2-Zellen | Interventionsgruppe erhielt über 7 Wochen: 12 µmol/d Isothiocyanate ,5 Tage die Woche | Tumorstadium↓, Apoptose↑ durch Indizierung des G2/M-Phasenzellzyklusarrest |

| Referenz | Nährstoff | Tumor Modell | Intervention | Ergebnis |
|-----------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Boreddy et al. (2011) | Isothiocyanate | MIA PaCa-2-Zellen | Interventionsgruppe erhielt über 6 Wochen: 12 µmol/d Isothiocyanate ,5 Tage die Woche | Tumorwachstum↓, Hämoglobingehalt↓ somit verringerte Angiogenese, Hemmung der Signalwege AKT, STAT3, HDAC & NF-kB |
| Ju et al. (2014) | Isothiocyanate | MIA PaCa-2-Zellen | randomisierte Gruppen erhielten über 4 Wochen: a) keine Intervention b) Gemcitabin 50mg/kg KG wöchentlich c) Isothiocyanate 25mg/kg 3xwöchentlich d) Kombination aus b & c | Tumorwachstum↓, Wirksamkeit von Gemcitabin↑ |
| Fan et al. (2016) | Isothiocyanate, Quercetin | Humane Pankreas Krebsstammzellen | randomisierte Gruppen wurden die vorab 1 Jahr in vitro behandelten Stammzellen implantiert: a) PCA-Zellen b) Gemcitabin c) Quercetin d) Isothiocyanate | Tumorvolumen↓, Wirksamkeit von Gemcitabin↑, verringerte Arzneimittelresistenz, Hemmung von Tumorprogressionsmarkern |

Sekundäre Pflanzenstoffe sind Bestandteil vieler Untersuchungen in Bezug auf die kanzerogene Aktivität. Im Jahr 2011 befassten sich mehrere Studien mit dem Einfluss des Polyphenols Resveratrol auf humane Pankreaskarzinomzellen. Harikumar et al. (2011) überprüften die Wirkung von Resveratrol und des Zytostatikums Gemcitabin auf die Zellproliferation repräsentativer Zellen des humanen PCA. Hierzu wurden den in vier Gruppen randomisierten Mäusen zunächst mehrere Pankreaskarzinom-Zelllinien injiziert um sie anschließend mit Resveratrol und Gemcitabin per se, sowie der Kombinationsmedikation aus beiden Stoffen zu therapieren. Es konnte eine signifikante Reduktion des Tumorwachstums unter Resveratrolsubstitution beobachtet werden, welche durch die Kombination mit Gemcitabin noch verstärkt werden konnte (Harikumar et al., 2011). Die Autoren vermuten die synergisierte Hemmung der Proliferation durch die Herunterregulation der

Transkriptionsfaktoren NF- κ B und die herabgesetzte Expression von anti-apoptotischen sowie proinflammatorischen Zytokinen (Harikumar et al., 2011). Die Sensibilisierung der PCA-Zellen gegenüber Zytostatika durch Resveratrol könnte somit eine potentielle Bedeutung für das Therapieergebnis darstellen (Harikumar et al., 2011).

Ein reduziertes Tumorwachstum durch die Unterdrückung der Transkriptionsfaktoren und Zytokine, sowie die synergistische Wirkung des Gemcitabins unter Resveratrol Gabe konnten Roy und Kollegen (2011) im Rahmen ihres in vivo Experiments bestätigen. Die Intervention umfasste jedoch unterschiedliche Dosierungen des Resveratrols, welche im Outcome lediglich eine gute Verträglichkeit zeigte (Roy et al., 2011).

Shankar und Kollegen (2011) untersuchten die Wirkung des Resveratrols auf die Pankreaskarzinogenese von humanen Krebsstammzellen (KSZ) in K-ras-Mäusen. Die Hypothese basiert auf der Annahme, dass herkömmliche Chemotherapeutika auf differenzierte oder differenzierende Zellen abzielen, jedoch nicht auf KSZ. KSZ hingegen bilden häufig nach der Primärbehandlung Tumormetastasen und können so zu Tumorrezidiven beitragen. Außerdem stehen sie in Verbindung mit Arzneimittelresistenzen durch die Expression des Gens ABCG2 (Shankar et al., 2011). Diese Studie zeigte eine signifikante Wachstumshemmung des Tumors, welche durch die verminderte Anzahl an PanIN-Läsionen manifestiert werden konnte. Darüber hinaus hemmte Resveratrol die Expression von ABCG2 in KSZ und kann somit in Kombination mit Zytostatika vorteilhaft sein (Shankar et al., 2011).

Stan et al. (2014) erforschten in ihrer tierexperimentellen Studie die Wirksamkeit des sekundären Pflanzenstoffs Phenethyl-Isothiocyanate (PEITC) auf die Hemmung von menschlichen PCA-Zellen in vitro und in xenotransplantierten Mäusen. PEITC gehört zu der Gruppe der Kreuzblütler und ist beispielsweise in Kohlgemüse zu finden (Hübner, 2014, S. 141). Die Interventionsgruppe erhielt pro Zyklus (5 x wöchentlich) 12 μ mol des Wirkstoffs oral substituiert. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe konnte ein unterdrücktes Zellwachstum des Tumors festgestellt werden. Die Autoren vermuten eine durch PEITC induzierte Verzögerung des Zellzyklus von PCA-Zellen, indem es die Zellen in der G₂/M-Phase arretiert und somit zur Apoptose führt (Stan et al., 2014).

Boreddy und Kollegen (2011) untersuchten ebenfalls die Auswirkung der Isothiocyanate (ICT) auf die Kanzerogenese des PCA in vivo. Die Studie konnte ebenso ein um 1,92-fach verringertes Tumorwachstum unter ICT Substitution gegenüber der Kontrollgruppe darlegen (Boreddy et al., 2011). Interessanterweise zeigten die Tumortransplantate nach der Behandlung mit ICT histologisch einen um 61% verminderten Hämoglobingehalt, was auf eine gehemmte Angiogenese des Tumors hindeutet (Boreddy et al., 2011). Aus früheren

Untersuchungen geht hervor: Je geringer die Blutversorgung des Tumors ist, desto langsamer auch sein Fortschreiten (Boreddy et al., 2013).

Ju et al. (2014) beobachteten die Auswirkung des PEITC bei Mäusen mit implantierter PCA-Zelllinie während gleichzeitig laufender Gemcitabin-Behandlung. Die Forscher beabsichtigen die Darlegung eines besseren Verständnisses über therapeutische Resistenzen sowie Mechanismen die derer entgegenwirken. So wird beispielsweise davon ausgegangen, dass die Modulation von Redoxregulationsmechanismen das Zellüberleben und die Zytostatikasensibilität der Zellen beeinflussen kann (Ju et al., 2014). Reaktive Sauerstoffspezies (ROS) induziert unter physiologischen Bedingungen oxidativen Stress und hinterlässt unerwünschte Schäden an den Zellen. Innerhalb der Tumorzelle sorgt diese zytotoxische Aktivität jedoch für eine Erhöhung der Gemcitabin-Wirksamkeit in vivo (Ju et al., 2014). Die Studie zeigte die endogene Stimulierung der ROS-Synthese durch Gemcitabin bei gleichzeitiger Hemmung der ROS-Eliminierung, welche durch PEITC induziert wurde (Ju et al., 2014). Die Kombination aus Gemcitabin und PEITC hatte somit eine synergistische zytotoxische Wirkung auf maligne PCA-Zellen und präsentierte darüber hinaus ein geringeres Tumorwachstum (Ju et al., 2014).

Fan und Kollegen (2016) beschäftigten sich ebenfalls mit dem Effekt der ICT auf die Chemoresistenz von humanen Pankreas-Krebsstammzellen. Die Tumorzellen wurden zunächst über ein Jahr mit Gemcitabin oder den sekundären Pflanzenstoffen ICT bzw. Quercetin in vitro behandelt. Nach Transplantation der behandelten Zelllinien wurde die Entwicklung des Tumors in vivo betrachtet. Die mit Gemcitabin allein behandelten Präparate zeigten das größte Tumorwachstum. Mit ICT behandelte Zellen bildeten hingegen kaum nachweisbare Tumore (Abbildung 5) (Fan et al., 2016). Mikrobiologisch zeigte die Auswertung des Progressions-, Differenzierungs- und Migrationspotentials der langzeitbehandelten Zellen mit ICT eine deutlich verringerte Anwesenheit der Tumorprogressionsmarker (Fan et al., 2016). Insgesamt gehen die Autoren davon aus, dass die kontinuierliche Exposition von PCA-Zellen mit Isothiocyanaten bzw. Quercetin keine Resistenz in überlebenden Zellen hervorruft, sondern die Tumorentstehung bzw. Ausbreitung durch die Hemmung von Tumorprogressionsmarkern reduziert und ein Kombinationsschema aus Gemcitabin und ICT denkbar vorteilhaft sein kann (Fan et al., 2016).

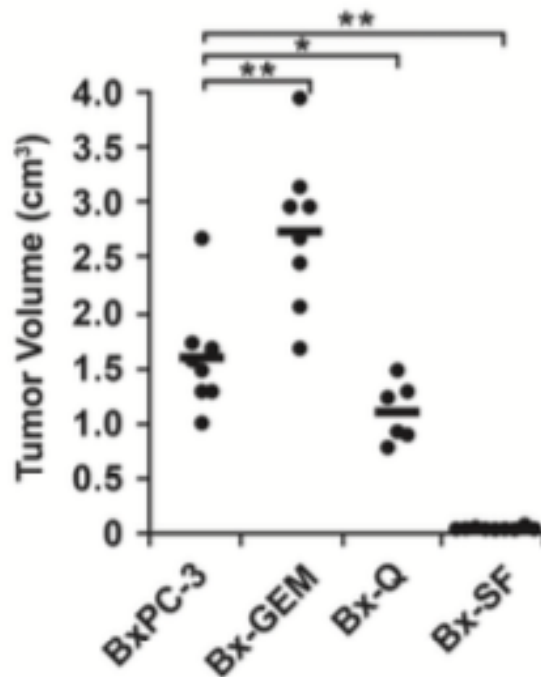
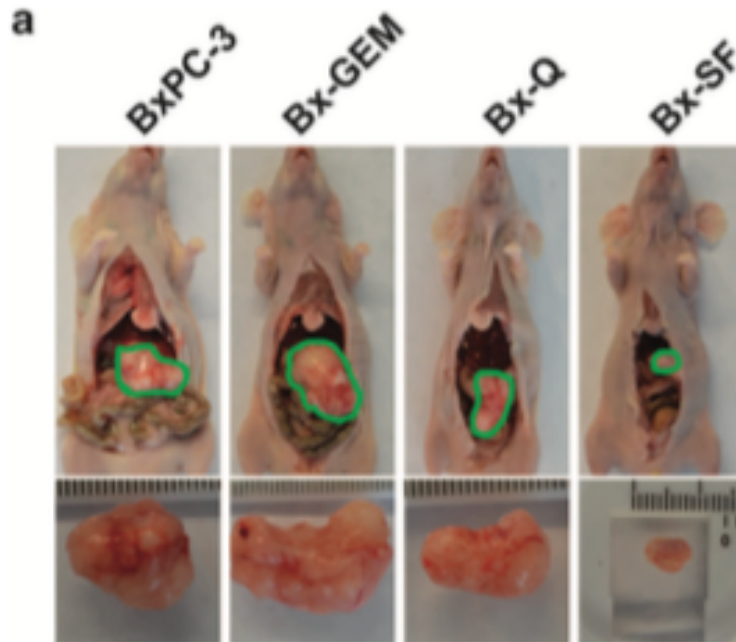


Abbildung 5: Tumolvolumina von xenotransplantierten Mäusen unter keiner Intervention (BxPC-3), Gemcitabin - (Bx-GEM), Quercetin – (Bx-Q) und Isothiocyanaten-Behandlung (Bx-SF). Die Daten sind im Diagramm nochmals veranschaulicht dargestellt und zeigen signifikant das größte Tumolvolumen unter Gemcitabin-Behandlung, das niedrigste Volumen hingegen unter Isothiocyanate-Behandlung (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$) (Abbildung aus: Fan et al., 2016, S.6)

8.2.2 PICOR-Tabelle zum chemotherapeutischen Setting

| Autor | Problem | Evidenzgrad | Studien-design | Therapie-setting | Teilnehmer | Outcome | Result |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Arshad et al. (2012) | Wirksamkeit des Kombinationspräparates Gemcitabin + Omega-3-FS (100g Lipidem) auf das Entzündungs- und Tumorprogressionsgeschehen | IIa | Klinische nicht-randomisierte single-arm Phase II Studie | Chemotherapie | n=32 w(13), m(19) 66 ± 5 Jahre Intervention: Gemcitabin + Omega-3-FS Lipidemulsion intravenös 1xwöchentlich/3 Wochen mit anschließender einwöchigen Pause Zeitraum: bis zur Tumorprogression, Tod oder Abbruch | Medianes Progressionsfreies- und Gesamtüberleben Laborparameter: IL-6, IL-8, VEGF, EGFR, TNF-α | Gesamt- & Progressionsfreies Überleben ↓ bei ↑ Gehäitem an IL-6, IL-8, VEGF & EGFR Niedrige Werte der Wachstumsfaktoren VEGF & EGFR unter Omega-3-Supp. |
| Arshad et al. (2017) | Überprüfung einer gesteigerten Wirksamkeit des Zytostatikums Gemcitabin unter intravenöser Omega-3-Supplementation | IIa | Klinische nicht-randomisierte single-arm Phase II Studie | Chemotherapie | n=50 w(20), m(30) 68 ± 5 Jahre Intervention: Gemcitabin + Omega-3-FS Lipidemulsion intravenös 1xwöchentlich/3 Wochen mit anschließender einwöchigen Pause Zeitraum: 6 Zyklen, Progression, extreme Toxizität, Patientenwunsch oder Tod | Ansprechrate, Gesamt- und Progressionsfreies Überleben, Lebensqualität und Nebenwirkungen | 47,2% empfanden eine um 10% gesteigerte Lebensqualität Keine Veränderungen im Gesamtüberleben Verlängertes Progressionsfreies Überleben Stabiles Körpergewicht unter geringen Nebenwirkungsprofilen |

| | | | | | | | |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dhillon et al. (2008) | Biologische Aktivität des Curcumin bei der Behandlung des PCA | Ila | Klinische nicht-randomisierte single-arm Phase II Studie | - | n=25 w(12), m(13) 65 ± 12 Jahre Intervention: 8g Curcumin täglich im Rhythmus von 8 Tagen Orale Applikation Zeitraum: bis zur Tumorprogression, Tod oder Abbruch (max. 18 Monate) | Zustand des Tumors: körperl. Untersuchung, CT Labor: Tumormarker CA19-9, 27.29, 125; IL-6, IL-8, COX-2, NF-κB, STAT-3 Toxizität von Curcumin | Tumorreduktion von bis zu 73% IL-6 & IL-8↓, COX-2↓, NF-κB↓, STAT-3↓ Keine Veränderung in Tumormarkern Keine Toxizität von Curcumin nachweisbar |
| Kanai et al. (2014) | Wirksamkeit von modulierem Curcumin in Kombination mit Gemcitabin auf die Bioverfügbarkeit und das Therapieergebnis | Ila | Klinische nicht-randomisierte Phase I Studie | Chemotherapie | n=16 w(5), m(11) 64 ± 14 Jahre Intervention: Stufe 1 (2g Theracurmin, 200mg Curcumin); Stufe 2 (4g Theracurmin, 400mg Curcumin) täglich Zeitraum: bis zur Tumorprogression, Tod oder Abbruch der Studie/ Chemotherapie (max. 12 Monate) | Plasma-Curcumin-Werte Laborparameter: IL-6, IL-8, NF-κB Lebensqualität Fragebogen Toxizität | Plasma-Curcumin-Werte: 3-fach höher in Stufe 1, 5-fach höher in Stufe 2 Keine Veränderung der Laborparameter Lebensqualität ↑: weniger Ermüdung, gesteigerter Appetit & Leistungsfähigkeit Keine signifikante Toxizität des Curcumins |

- Alle Untersuchungen beziehen sich auf das Pankreaskarzinom
- IG= Interventionsgruppe, KG= Kontrollgruppe

8.2.3 Omega-3-Fettsäuren

Die Familie der Omega-3-Fettsäuren (FS) ist essentieller Herkunft und kann somit nicht selbstständig vom Körper synthetisiert werden. Die dazu gehörigen α -Linolen-, Eicosapentaen- (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) haben einen entscheidenden Einfluss auf biologische Reaktionen und sind Bestandteil jeder Zellmembran im Körper (Bertz & Zürcher, 2014, S.77). Neben ihrer Aufgabe als Energielieferant, Prosubstanz vieler biologischer Stoffe und Mediator der Membranzusammensetzung, stehen die Omega-3-FS außerdem aufgrund ihrer krankheitsspezifischen, protektiven und synergistischen Wirkung im Fokus vieler Untersuchungen (Morland, Martins & Mazurak, 2016).

Mit den antiinflammatorischen Eigenschaften der mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) können bspw. entzündliche Schäden an der Gewebsumgebung vermieden und somit eine wertvolle Wirkung auf Tumore erzielt werden (Morland, Martins & Mazurak, 2016). Insbesondere EPA besitzt die Fähigkeit, die Produktion der Prostaglandine aus der 2er Reihe (PGE₂, PGI₂, TXA₂) in die 3er Reihe (PGE₃, PGI₃, TXA₃) zu überlagern, welche sich antiinflammatorisch und antiproliferativ gegen Tumore auswirken (Ma et al., 2015). Darüber hinaus weisen einige Untersuchungen auf eine verwandte Wirkung von Omega-3-FS und Chemotherapeutika hin, sodass eine adjuvante oder gar synergistische zytotoxische Wirkung erzielt werden kann (Morland, Martins & Mazurak 2016).

Auf Basis dieser Hypothese veröffentlichten Funahashi und Kollegen bereits 2008 im Rahmen einer tierexperimentellen Studie erste Ergebnisse, die unter Omega-3-FS Supplementation eine Unterdrückung der Prostaglandinsynthese und reduzierte Anwesenheit von COX-2 Enzymen zeigten. Beide Faktoren sind maßgebliche Kenngrößen bei der Tumorgenese und –progression (Kap. 3.3).

Eine kurz darauf erstellte Übersichtsarbeit von Siddiqui et al. (2011) berücksichtigte die Ergebnisse aus 17 tierexperimentellen Studien mit dem Hintergrund eine mögliche Verbesserung der chemotherapeutischen Wirksamkeit durch die Zugabe von DHA zu überprüfen. Es konnte eine signifikante Verbesserung der Medikamentenwirkung bei gleichzeitig reduzierten Nebenwirkungen ausfindig gemacht werden. Die Autoren vermuten eine verbesserte Arzneimittelaufnahme durch die DHA-Einarbeitung in die zelluläre Membran, sowie eine erhöhte Lipidperoxidation, welche die Membranfluidität verringert und –permeabilität steigert (Siddiqui et al., 2011). Die Untersuchungen befassen sich zwar mit

Medikamenten die auch bei der Behandlung des PCA eingesetzt werden, thematisieren jedoch nicht die Erkrankung per se.

Arshad et al. (2012) hingegen beobachtete die Wirkung eines Kombinationspräparats aus Gemcitabin und Omega-3-FS bei der Behandlung des fortgeschrittenen PCAs auf den hämatologischen Gehalt der proinflammatorischen und proangiogenen Zytokine, sowie Wachstumsfaktoren. Die Untersuchung bezog sich auf die bereits bekannte Hypothese des antiangiogenen und antiinflammatorischen Potentials der PUFAs. Die insgesamt 32 Probanden zeigten signifikante Reduktionen der Wachstumsfaktoren VEGF und EGFR (Arshad et al., 2012), welche maßgeblich für die metabolische Versorgung eines Tumors sind (Song & Kim, 2016). Ein erhöhter Gehalt an Zytokinen (IL-6, IL-8) war mit einem kürzeren medianen und progressionsfreien Gesamtüberleben assoziiert (Arshad et al., 2012). Die Frage inwiefern die Omega-3-FS den Gehalt an Zytokinen beeinflusst, konnte im Rahmen dieser nicht-randomisierten klinischen Studie nicht beantwortet werden.

Siwen und Kollegen (2014) synthetisierten ebenso ein Medikament aus DHA und Gemcitabin (GEM) und wendeten dieses, nach erfolgten in vitro Untersuchungen, an tumorbefallenen Mäusen an. Die Ergebnisse zeigten einen hohen Wirkungsgrad der DHA-GEM Kombination gegenüber der alleinigen Gabe des Gemcitabin, welches sich durch ein geringeres Tumolvolumen und verlängertes Gesamtüberleben zeigte.

Außerdem konnten weniger Nierenschäden und stabile Gewichtszunahmen innerhalb der Interventionsgruppe beobachtet werden (Siwen et al., 2014).

Ähnlich positive Ergebnisse publizierten D'Eliseo & Velotti (2016) im Rahmen ihrer 26 klinischen RCT umfassenden Review. Zusammengefasst zeigten die Daten dieser Übersicht eine gesteigerte Zytotoxizität der Chemotherapeutika auf Krebszellen, bei verringerter Toxizität auf gesunde Zellen. Die Autoren vermuten diese gesteigerte Therapieeffizienz sowie Verträglichkeit auf Grundlage der durch DHA und EPA induzierten Apoptose (D'Eliseo & Velotti, 2016). Song und Kim (2016) gehen davon aus, dass eine verbesserte Chemosensitivität der Krebszellen aus den durch DHA verursachten oxidativen DNA-Schäden resultiert und möglicherweise insbesondere die krankheitsresistente Behandlung verbessern könnte.

In einer weiteren, aktuellen klinischen Untersuchung evaluierten Arshad und Kollegen (2017) die antitumoröse Aktivität des Gemcitabins bei fortgeschrittenem PCA und der damit verbundenen Lebensqualität unter Zugabe intravenöser ω -3-Fettsäuren. Über einen Zeitraum von sechs Chemotherapie-Zyklen wurde den 50 nicht-randomisierten Patienten zu den herkömmlichen $1000\text{mg}/\text{m}^2$ Gemcitabin, 50g Lipidemulsion aus 4,3g EPA und 8,6g DHA

bestehend, verabreicht. Der Fokus wurde primär auf die Ansprechrate der Zytostatikatherapie und sekundär auf Parametern wie der Lebensqualität, Gesamt- sowie Progressionsfreiem Überleben und Nebenwirkungen gelegt, welche über Symptomtagebücher dokumentiert und ausgewertet wurden. Die physischen Outcome Variablen wurden durch regelmäßige CT-Scans des gesamten Oberkörpers sowie körperliche Untersuchungen überprüft. 85,7% der Teilnehmer sprachen auf die Therapie an und zeigten keine Zeichen von Resistenz oder Progression (Arshad et al., 2017). Obwohl sich das Gesamtüberleben nicht wesentlich unterschied, war die Rate des progressionsfreien Überlebens mit 4,8 Monaten größer. Nebenwirkungen wie Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Thrombozyto- und Neutropenie konnten als häufig identifiziert werden. Insgesamt konnte jedoch eine 10%ige Reduktion im Schmerzerleben und den Nebenwirkungen, sowie gesteigerte Lebensqualität bei etwa der Hälfte der Patienten manifestiert werden (Arshad et al., 2017). Die Autoren sprechen sich positiv der Kombination aus Chemotherapie und PUFAs aus, empfehlen jedoch die weitere Untersuchung im Phase-III-randomisiert, kontrollierten Design.

Die derzeit einzig verfügbare doppel-blinde, randomisiert-kontrollierte Studie zielte auf die allgemeine Wirkung der Omega-3-FS beim Adenokarzinom ab, welches allerdings in der Lunge lokalisiert ist. Auch hier ergaben sich signifikante Verbesserungen im Körpergewicht, reduzierte Werte der entzündungsfördernden Zytokine mit Vermeidung einer tumorbedingten Kachexie (Finocchiaro et al., 2012).

Neben den pharmakologischen Wirkungen wird auch ein Augenmerk auf sekundäre Faktoren, welche einen Einfluss auf das Therapieergebnis haben, gelegt. So zeigten Ma et al. (2015) im Umfang ihrer 11 RCT inkludierenden Metaanalyse eine signifikante Erhöhung des Körpergewichts, bei gleichzeitigem Erhalt der Magermasse (lean body mass) bei Patienten mit inoperablem PCA. Ein geringerer Verlust des Körpergewichts unter PUFA Supplementation garantierte nicht nur ein gesteigertes Wohlbefinden und eine verbesserte Lebensqualität, sondern war des Weiteren mit einer Verdopplung des Gesamtüberlebens assoziiert (130 vs. 260 d) (Ma et al., 2015).

Die aktuelle Verzehrsempfehlung der hauptsächlich in Kaltwasserfisch vorkommenden Omega-3-FS liegt bei 0,5% der Gesamtenergiemenge, was bei einer durchschnittlichen Energiemenge eines Erwachsenen von 2400 kcal etwa 1,3 Gramm pro Tag entspricht (DGE, 2017). Für Omega-6-Fettsäuren beträgt die Empfehlung derzeit 2,5% der Gesamtenergiemenge und entspricht bei gleichen Voraussetzungen 6,7g/d. Dabei formuliert die Deutsche Gesellschaft für Ernährung ein optimales Omega-6 zu Omega-3-Verhältnis von 5:1 (DGE, 2017). Aufgrund mangelnder Evidenz liegen derzeit nur Schätz- und keine

Referenzwerte vor. Die European Food Safety Authority (EFSA) hält jedoch den täglichen Verzehr von 5g Omega-3-FS für gesundheitlich unbedenklich (EFSA, 2012). Die Supplementationsmengen der analysierten Studien liegen zwischen 9-21g/Tag und übersteigen damit die bislang erprobte Höchstdosis. Trotz der teilweise sehr hohen Dosen, waren die Supplemente in den vorliegenden Studien gut tolerierbar und es konnten keine bis wenig Nebenwirkungen verzeichnet werden (Morland, Martins & Mazurak, 2016). Es benötigt jedoch weitere klinische Untersuchungen, die den Langzeit-Effekt der Omega-3-FS Supplementation auf den Organismus prüft und somit Höchstmengen und Referenzwerte ausgesprochen werden können.

8.2.4 Curcumin

Der Wirkstoff Curcumin ist ein hydrophobes Polyphenol, das aus der Gelbwurz *Curcuma longa* gewonnen wird. Hauptsächlich erfolgt der Einsatz als natürlicher Lebensmittelfarbstoff oder Gewürz (Knasmüller et al., 2014, S.325). Das größte Interesse gewinnt dieser Gewürzinhaltsstoff aufgrund seines außerordentlich hohen antioxidativen Potenzials und spezifischen Mechanismen, die der Krebsprävention zuzuordnen sind (Knasmüller et al., 2014, S.326). Diesbezüglich konnten bislang in vielzähligen in vitro Studien die in Abbildung 6 dargestellten Wirkmechanismen identifiziert werden (Kanai et al., 2012; Knasmüller et al., 2014, Yue et al, 2017).

Trotz der vielversprechenden Ergebnisse steht der Einsatz von Curcuma bis heute in der Kritik. Grund hierfür ist hauptsächlich die mangelnde Evidenz aus Humanstudien, die vor allem auf die unzureichende Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs zurückgeführt werden kann (Yue et al., 2017). Die Anwesenheit von Curcumin in Gelbwurz macht etwa 3-5% aus (Knasmüller et al., 2014, S.327). Bei einem Löffel des Gewürzes von etwa 6g würde dies eine Aufnahme von 180mg Curcumin bedeuten. Erschwerend hinzu kommen die Absorptionsbedingungen. Aufgrund der großmolekularen Beschaffenheit des Wirkstoffs werden nur etwa 10% der oral aufgenommenen Menge im Darm absorbiert (Knasmüller et al., 2014, S. 274).

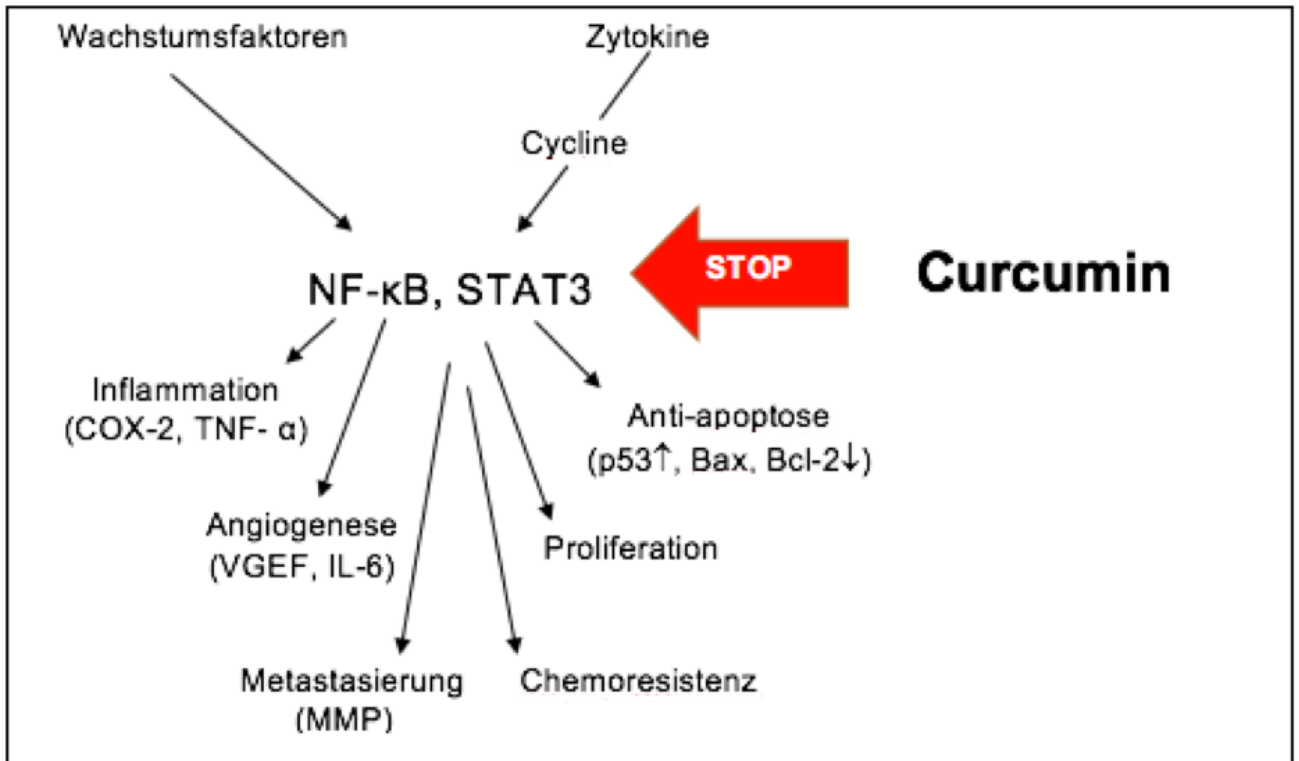


Abbildung 6: Die molekularen Wirkmechanismen des Curcumins. Eigendarstellung mit Anlehnung an: Knasmüller et al. (2014, S.326) & Kanai et al. (2012, S.215); Bimonte et al., (2016)). Beschreibung: Curcumin induziert die Hemmung der Transkriptionsfaktoren NF-κB & STAT-3 welche mit für die Krebsentstehung ausschlaggebenden Faktoren assoziiert sind. Folglich wirkt Curcumin entzündungshemmend, anti-angiogenetisch, antiproliferativ, antiapoptotisch auf Tumorzellen und verhindert die Metastasierung in vitro.

Obwohl die Studienlage als kontrovers gilt, steht Curcumin nach wie vor im Fokus vieler Untersuchungen und soll in dieser vorliegenden Arbeit vor allem die Beeinflussbarkeit des Therapieergebnisses der Chemotherapie darstellen.

Kunnumakkara und Kollegen untersuchten im Jahr 2008 zunächst an Tiermodellen die Wirkung des Medikaments Gemcitabin bei der Behandlung des Pankreaskarzinoms unter oraler Zugabe Curcumins. Die mit PCA Krebszellen injizierten Mäuse wurden in drei Gruppen randomisiert und erhielten entweder Olivenöl (Kontrollgruppe), alleinig Gemcitabin oder eine Kombination aus Gemcitabin (0,25mg/kg) & Curcumin (1g/kg, Interventionsgruppe). Die Kombination der Präparate zeigte signifikante Reduktionen des Tumorzellvolumens und der NF-κB Aktivierung, sowie die Unterdrückung der Angiogenese im Vergleich zur Kontrollgruppe. Laut Kunnumakkara et al. (2008) wird eine durch Curcumin induzierte Verhinderung der NF-κB –Phosphorylierung vermutet, infolgedessen entzündungsfördernde Proteine nicht weiter

transkribiert werden. Die Autoren schlussfolgern eine signifikante Potenzierung der Gemcitabin-Wirkung (Kannumakkara et al., 2008).

Infolge dieser Ergebnisse untersuchten Dhillon und Kollegen (2008) unter nicht randomisierten Bedingungen die biologische Aktivität des Curcumins bei oraler Applikation von 8g täglich bei 25 Probanden. Obwohl die Plasmawerte des Curcumins teilweise kaum detektierbar waren, wurden dennoch Tumorreduktionen von bis zu 73%, Unterdrückung der Transkriptionsfaktoren NF- κ B und STAT-3 sowie der proinflammatorischen Zytokine IL-6, IL-8 beobachtet (Dhillon et al., 2008). Insbesondere die Aktivierung des Moleküls STAT-3 ist an der Entwicklung von Chemoresistenzen beteiligt und somit von großer Bedeutung. Insgesamt wurde die täglich verabreichte Dosis des Curcumins während der Interventionsdauer von bis zu 18 Monaten gut toleriert und es kam zu keinen Nebenwirkungen (Dhillon et al., 2008).

Gegenteiliges berichteten Eppelbaum et al. (2010) im Rahmen ihrer klinischen Phase-II-Studie. Die Autoren untersuchten primär die Wirksam- und Durchführbarkeit der Kombinationstherapie von Gemcitabin und Curcumin bei 17 chemoresistenten Patienten mit fortgeschrittenem PCA. Neben der Gabe des Gemcitabin ($1000\text{mg}/\text{m}^2$) wurden zusätzlich 8g Curcumin oral supplementiert. 29% der Patienten mussten die Untersuchung aufgrund massiver Nebenwirkungen wie bspw. Magen-Darm-Beschwerden abbrechen. Aufgrund der geringen Zielzahl an Teilnehmern musste die Studie vorzeitig beendet werden. Es konnten keine Aussagen zur Wirksamkeit der Kombinationstherapie ausgeführt werden (Eppelbaum et al., 2010). Die divergenten Ergebnisse von Dhillon (2008) und Eppelbaum (2010) sind möglicherweise auf die Applikationsart zurückzuführen. Eppelbaum und Kollegen (2010) verabreichten 16 Kapseln täglich wovon acht zur selben Zeit eingenommen werden sollten. Bei solch extremen Volumina ist Übelkeit und Erbrechen nicht auszuschließen (Kanai et al., 2012). Aufgrund der hohen Unverträglichkeitsrate in der vorherigen Studie, entschlossen sich Kanai et al. (2011) die Sicherheit und Durchführbarkeit der Kombinationstherapie aus Curcumin und Gemcitabin bei selbigen Patientenkollekt zu bewerten. Das Toxizitätsprofil der insgesamt 21 Patienten wurde unter nicht-randomisierten Bedingungen unter Zugabe von 8g Curcumin evaluiert. Eine kumulative Toxizität durch die Kombinationstherapie konnte nicht bestätigt werden, interessanterweise jedoch eine Verbesserung der Zytostatikatherapie bezogenen Symptome wie bspw. Fatigue, Schmerz oder Obstipation. Die Autoren schlussfolgern eine Steigerung der Lebensqualität durch die Linderung therapieassoziiertes Symptome und geringere Dosislimitation, welche weitgehend die Wirksamkeit der Chemotherapie und das Gesamtüberleben verbessern (Kanai et al., 2011).

Die maximal verträgliche Dosis wird derzeit weiter untersucht. Auf Basis des toxikologischen „No observed effect level“ (NOEL) von 0,25-0,35g Curcumin/kg Körpergewicht formulierte die EFSA (2010) eine Zufuhr von 3mg/kg Körpergewicht pro Tag als unbedenklich. Die derzeit maximal verabreichte Interventionsdosis ohne dosislimitierende Toxizität übersteigt diesen Wert deutlich und liegt bei 1200mg/Tag (Kanai et al., 2012).

Die gravierendste Schwierigkeit des Curcumin betrifft jedoch die Bioverfügbarkeit. Wie schon erwähnt wird nur ein sehr kleiner Teil absorbiert und ist später bei Laboruntersuchungen kaum nachweisbar (Kanai et al., 2012). Da die molekularbiologischen Mechanismen bezüglich der verbesserten Chemotherapie Wirkung vielversprechend sind, befassen sich einige Studien mit Ansätzen für eine Absorptionssteigerung.

So untersuchten Kanai und Kollegen (2014) die Wirksamkeit einer neuartigen Curcumin-Formulierung (Theracurmin®) unter Verwendung von Nanopartikeln, welche das Wirkstoffabgabesystem modulieren sollen. Sechzehn vom PCA betroffenen Patienten wurde parallel zur Gemcitabin-Chemotherapie täglich eine trinkbare Lösung aus 2g bzw. 4g Theracurmin, 100ml Wasser, 0,03% Sucralose, 0,15% Citrat und 0,1% Geschmack verabreicht. Dabei enthält ein Gramm Theracurmin 100mg Curcumin. Die Plasma-Curcumin-Werte stiegen auf 324ng/ml (unter 2g Theracurmin) bzw. 440ng/ml (4g Theracurmin) an und wiesen damit eine 5-fach statistisch signifikant höhere Präsenz gegenüber den Medianwerten (85ng/ml bei 8g konventionellem Curcumin) bisheriger Studien auf (Kanai et al., 2014). Veränderungen zusätzlicher Parameter wie die NF-κB-Aktivität und Zytokinpiegel konnten nicht verzeichnet werden. Lediglich zwei der Probanden berichteten über Bauchschmerzen, wobei diese nach bildgebenden Untersuchungen der Tumorprogression zuzuschreiben waren. Die Dosis wurde insgesamt gut vertragen und steigerte zusätzlich folgende Faktoren der Lebensqualität: Appetit, Leistungsfähigkeit und Lebensenergie (Kanai et al., 2014). Die Autoren vermuten bei höher eingesetzten Dosen zusätzliche Veränderungen der tumorinduzierenden Faktoren und führen derzeit eine randomisiert, kontrollierte Studie durch (Kanai et al., 2014). Weitere Untersuchungen deuten auf eine gesteigerte Bioverfügbarkeit durch die Verkapselung von Polyphenolen in Lebensmitteln hin. So sorgte das mit verkapseltem Curcumin integrierte Brot für eine 7-fach höhere Plasmakonzentration des Wirkstoffs im Vergleich zu Brot, das Curcumin in freier Form enthielt (Bohn, 2014).

Jüngste Hypothesen vermuten eine synergistische Wechselwirkung durch die Kombination von Curcumin und Omega-3-Fettsäuren. Swamy et al. publizierten bereits 2008 erste Ergebnisse, die auf eine verstärkt wachstumshemmende und apoptotische Wirkung des Kombinationspräparats gegenüber der jeweiligen Einzelkomponenten hinweisen. Die

Hemmung des Tumorwachstums konnte in PCA befallenen Mäusen von 25% auf über 75% gesteigert werden (Swamy et al., 2008). Halder und Kollegen (2015) beobachteten diesbezüglich eine höhere zytostatische Aktivität der NK-Zellen, welche die Apoptose in bestimmten Zielzellen auslösen können (Halder et al., 2015). Diese Untersuchungen wurden in vitro durchgeführt und bieten somit bislang nur die Idee eines gewissen Potentials durch die Kombination aus Curcumin und Omega-3-FS.

9 Diskussion

Das Pankreaskarzinom zählt zu den am schwierigsten zu behandelnden Tumorerkrankungen und birgt somit eine Menge an Herausforderungen. Die betreffenden Therapiemodalitäten umfassen hauptsächlich chirurgische sowie pharmakologische Maßnahmen (Possinger & Regierer, 2012, S.587). Die Therapieschwierigkeiten und die schlechte Krankheitsprognose begründeten die Evaluation von nahrungsspezifischen Supportivmaßnahmen in dieser Arbeit. Die präsentierten Studien befassen sich mit der Wirksamkeit ausgewählter Nährstoffe auf das Therapieergebnis der jeweiligen therapeutischen Maßnahmen.

Die untersuchten Ernährungsstrategien im chirurgischen Setting verfolgten übergeordnet die Reduzierung der postoperativen Komplikationen bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität (Kap. 8.1). Eine Tumorerkrankung gefolgt von einem großen chirurgischen Eingriff wird meist von einem massiven Gewichtsverlust begleitet, welcher koexistent mit einer Verschlechterung des postoperativen Outcomes einhergeht (Kabata et al., 2015). Insbesondere die präoperative Nahrungsergänzung eines hochkalorisch proteinangereicherten Drinks zeigte diesbezüglich positive Effekte auf die Komplikationsrate duodenopankreatektomierter Patienten (Kabata et al., 2015). Die Autoren präsentierten diesbezüglich ein stabileres Gewichtsmanagement, eine um 50% reduzierte Komplikationshäufigkeit sowie gesteigerte Albumin- und Transferrin-Werte. Hinsichtlich dieser Ergebnisse konnten Grilliand und Kollegen (2017) im Rahmen ihrer 51 Studien umfassenden Metaanalyse erstmals Richtwerte aussprechen, die im Zusammenhang mit einer erhöhten Krankenhausverweildauer und gesteigerten Morbidität sowie Mortalität stehen. Die Autoren sehen die präoperative Nahrungsergänzung ab einem Albuminspiegel unter 2,5mg/dl oder einem präoperativen Gewichtsverlust von über 10% des Ausgangsgewichts als indiziert (Grilliand et al., 2017). Derzeit existieren diesbezüglich keine Langzeituntersuchungen, infolgedessen auch keine offiziellen Empfehlungen.

Lediglich Empfehlungen zur Supplementation der in Kapitel 8.1.3 erläuterten immunmodulierten Nahrungsergänzung ist der S3-Leitlinie „Klinische Ernährung in der

Chirurgie“ der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin zu entnehmen (Weimann et al., 2014). Bereits 2008 wies eine 12 RCT inkludierende Übersichtsarbeit von Akbarshahi et al. auf den vorteilhaften Einsatz von Immunonutrition bei malignen Erkrankungen des GI hin. Die Autoren begründeten diese Empfehlung mit signifikanten Reduzierungen der postoperativen Komplikationsrate, Wundinfektionen und Dauer des Krankenhausaufenthaltes (Akbarshahi et al., 2008). Im Laufe der darauffolgenden Jahre widmeten sich zahlreiche Studien der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Immunonutrition und dem chirurgischen Therapieergebnis und kommen zu divergierenden Ergebnissen.

Eine überschaubare klinische Pilotstudie von Ward-Boahen & Wallace-Kazer (2014) lieferte zunächst einen Trend zur Verbesserung der postoperativen Outcome-Parameter durch die viertägige präoperative immunmodulierte Nahrungsergänzung. Die Interventionsdauer und Stichprobengröße von neun Patienten erlaubt jedoch keine gezielteren Aussagen der Ergebnisse.

Klek und Kollegen (2011) zeigten diesbezüglich im Rahmen ihrer doppelt-verblindet, randomisiert-kontrollierten Studie eine signifikante Senkung der allgemeinen Komplikationen, Infektionen sowie Todesfälle. Der Untersuchung von Klek et al. (2014) stehen die Ergebnisse der Studie im selbigen Design von Giger-Pabst und Kollegen (2013) gegenüber. Die Ernährungsintervention mit Arginin, ω -3-Fettsäuren und Ribonukleotiden angereicherten Nahrungsergänzung erzielte keinerlei Vorteile gegenüber der Kontrollgruppe (Giger-Pabst et al., 2013). Die Interventionsdauer variiert innerhalb der Untersuchungen stark (3 vs. 7 Tage), weshalb die Verfasserin die divergierenden Ergebnisse auf Grundlage dieses Sachverhaltes vermutet. Unterstützt wird diese Hypothese durch die 2014 veröffentlichten Ergebnisse von Aida et. al. (2014): Die Autoren schlussfolgerten eine mögliche protektive Wirkung immunmodulierter Ergänzung bei einer präoperativen Supplementation von mindestens 5 bis 7 Tagen. Das Missverhältnis der Ergebnisse deutet auf die Ungleichheit der Ausgangssituation und Interventionsgestaltung hin. Alle aufgeführten Untersuchungen werden zwar unter einer Leitfrage gesteuert, zeigen jedoch Unterschiede in Bezug auf die Patientengruppe sowie das Ernährungsmanagement. Zusammenfassend zeigte die Immunonutrition dennoch signifikante Vorteile im Hinblick auf das postoperative Therapieergebnis. Besonders mangelernährte Patienten profitieren von einer prä- sowie postoperativen Ergänzung immunmodulierter Nahrung. Wohlgenährte Patienten profitierten erst nach langanhaltender Interventionsdauer. Ein weiterer Forschungsbedarf besteht in der Feststellung der optimalen Substitutionsdauer, unabhängig des Ernährungszustandes und Formulierung evidenzbasierter Empfehlungen.

Die parenterale Ernährungsintervention nach großen abdominalen Eingriffen zählt bislang zum therapeutischen Standard insbesondere dann, wenn eine schwere Katabolie zu erwarten ist (Weimann et al., 2013). Der frühzeitige Einsatz enteraler Ernährung konnte sowohl mit einer gesteigerten Verdauungsaktivität, als auch mit einem stabileren Körpergewicht assoziiert werden (Park et al., 2012). Gravierende Unterschiede bezüglich der Komplikationsrate konnten nicht identifiziert werden (Park et al., 2012). Ein aktuellerer Übersichtsartikel von 63 klinischen randomisiert-kontrollierten Studien ergab hingegen eine bessere Substratnutzung und gastrointestinale Integrität sowie Immunkompetenz bei EN, sodass die Energieaufnahme und der Ernährungsstatus erhöht werden konnte (Grilliand et al., 2017). Dies wurde außerdem über Outcome-Parameter wie Komplikationen, Krankenhausaufenthalt sowie die Verringerung der Chemotherapie-Toxizität bestätigt.

Die Diskrepanz der Ergebnisse begründet sich nach Ansicht der Verfasserin durch die Diversität der Untersuchungsmethoden. In diesem Fall benötigt es weitere klinische Langzeituntersuchungen mit großer Stichprobengröße und einheitlichem doppelt-verblindeten RCT-Design um qualitativ hochwertige Aussagen treffen zu können und das Risiko von verfälschenden Bias einzugrenzen. Die Durchführungen der jeweiligen Ernährungsstrategien gelten dennoch als sicher und zeigen potentielle Vorteile, vor allem in Bezug auf die postoperativen Komplikationen und der Dauer des Krankenhausaufenthaltes.

Die zweite Säule des Hauptteils dieser Arbeit widmet sich der nutritiven Unterstützung während der Zytostatikatherapie. Im Zuge der Literaturrecherche konnte die begrenzte Effektivität der Chemotherapeutika aufgrund hoher Arzneimittelresistenzen sowie massiver Toxizitätsprofile als Hauptproblematiken identifiziert werden. Die für diesen Teil ausgewählten Untersuchungen beschäftigen sich mit den Wirksamkeitsnachweisen von einzelnen sekundären Pflanzenstoffen, Omega-3-Fettsäuren und Curcumin auf das Therapieergebnis bei der Behandlung des PCA.

Erste Hinweise auf eine nutrizeutische Beeinflussbarkeit der Zytostatikatherapie geben die in Kapitel 8.2.1 zusammengefassten tierexperimentellen Untersuchungen. Insbesondere Reduktionen des Tumorwachstums sowie der Zellproliferation konnte im Zusammenhang mit Resveratrol beobachtet werden (Harikumar et al., 2011). Unter Zugabe des Zytostatikums Gemcitabin zeigte sich eine synergistisch verstärkte chemotoxische Wirkung auf maligne PCA-Zellen (Harikumar et al, 2011; Roy et al., 2011). Diese Beobachtungen deuten auf eine Sensibilisierung der Tumorzellen für Zytostatika durch Resveratrol hin.

Neben der Retardierung des Tumors zeigte die Untersuchung von Shankar und Kollegen (2011) die Hemmung spezifischer Gene, welche mit für Zytostatikaresistenzen verantwortlich sind.

Auch die Exposition der sekundären Pflanzenstoffe Phenethyl-Isothiocyanate (PEITC) und Quercetin auf maligne PCA-Zellen wird im Hinblick auf das Therapieergebnis diskutiert (Stan et al., 2014; Boreddy et al., 2013; Ju et al., 2014; Fan et al., 2016). Im Gegensatz zu Kontrollgruppen konnte ein unterdrücktes Zellwachstum des Tumors unter pro-apoptischen Bedingungen sowie gehemmter Angiogenese festgestellt werden (Boreddy et al., 2011; Stan et al., 2014). Ju und Kollegen (2014) vermuten hingegen eine gesteigerte Zytostatikasensibilität der Zellen durch die Modulation von Redoxregulationsmechanismen. Zusammenfassend deuten die Ergebnisse konvergierend auf eine synergistisch zytotoxische Wirkung durch die Kombination aus PEITC und Gemcitabin hin (Ju et al., 2014; Fan et al., 2016). Um die genauen pathophysiologischen Mechanismen verstehen sowie eine Replizierbarkeit der Ergebnisse ermöglichen zu können, bedarf es weiterer evidenzbasierte Untersuchungen. Die dargestellten tierexperimentellen Untersuchungen geben zwar vielversprechende Hinweise auf eine unterstützende Wirksamkeit der Zytostatikatherapie, sind jedoch nicht auf den Menschen übertragbar. Inwiefern sekundäre Pflanzenstoffe das Tumorwachstum beeinflussen, indem sie Tumorzellen für Zytostatika sensibilisieren, bleibt im Zuge klinischer Studien zu klären.

Die Supplementation von Omega-3-Fettsäuren korrelierte stark mit protektiven sowie synergistischen Wirkweisen bei der chemotherapeutischen Behandlung des PCA (Morland, Martins & Mazurak, 2016; Siddiqui et al., 2011). Im Rahmen tierexperimenteller Untersuchungen manifestierten sich signifikante Reduktionen der tumorassoziierten Wachstumsfaktoren VEGF und EGFR (Arshad et al., 2012) sowie geringere Tumorumfänge und ein verlängertes Gesamtüberleben (Siwen et al., 2014). Insbesondere die Kombination aus Omega-3-FS und dem Zytostatikum Gemcitabin zeigte mehrfach eine gesteigerte chemotoxische Wirkung auf Tumorzellen, bei gleichzeitig verringerter Toxizität auf gesunde Zellen (Siddiqui et al., 2011; Siwen et al., 2014; D'Eliseo & Velotti, 2016). Die in Kapitel 5.2.1 zusammengefassten Nebenwirkungen reduzierten sich auch während der klinischen Untersuchung von Arshad und Kollegen (2017), was auf eine Bestätigung der vorangegangenen Hypothese hindeutet. Darüber hinaus sprachen 85,7% der Teilnehmer auf die Therapie an ohne Hinweise auf eine Tumorprogression oder Gemcitabin Resistenz (Arshad et al., 2017).

Ferner stand ein geringerer Verlust des Körpergewichts unter PUFA Supplementation mit einem gesteigerten Wohlbefinden, verbesserter Lebensqualität sowie der Verdopplung des Gesamtüberlebens in Verbindung (Ma et al., 2015).

Summarisch lässt sich ableiten, dass Omega-3-FS durch ihre antiproliferativen, proapoptischen, antiangiogenetischen, antiinvasiven und antimetastatischen Eigenschaften eine große Bandbreite an zytotoxischen und chemosensitiven Potential bereitstellen (Manzi, 2015; Morland, Martins & Mazurak, 2016).

Für den therapeutischen Einsatz von Omega-3-Fettsäuren liegen derzeit nur Schätz- und keine Referenzwerte vor. Die in den Untersuchungen angewandte Dosis überschritt die von der EFSA (2012) kommunizierte gesundheitlich unbedenkliche Verzehrsmenge von 5g um bis zu 200%. Trotz der teilweise massiven Überschreitungen der bislang erprobten Höchstdosen wurde die Supplementation gut toleriert und es konnten wenig bis keine Nebenwirkungen verzeichnet werden (Morland, Martins & Mazurak, 2016).

Mit welchen spezifischen Mechanismen PUFAs in der Lage sind die Chemotherapie-Wirksamkeit zu erhöhen indem sie die Chemosensitivität der Krebszellen steigern bleibt weiterhin unklar. Zurückzuführen ist dies auf die große Heterogenität der Studien, die mangelhafte Anwesenheit von evidenzstarken Untersuchungen sowie begrenzte Stichprobengrößen (Ma et al., 2015; Song & Kim, 2016). Zukünftig stellt jedoch, nach Ansicht der Verfasserin, die Kombinationstherapie aus Zytostatika und Omega-3-Fettsäuren ein vielversprechender Baustein in der Supportivtherapie dar. Weitere hochqualitative Untersuchungen sind wünschenswert, um repräsentative Aussagen zu Höchstmengen, Wirkweisen und Referenzwerte aussprechen zu können.

Wie schon im vorangegangenen Kapitel 8.2.4. ersichtlich stellte sich Curcumin während der Literaturrecherche als der am kontrovers diskutierteste Nährstoff heraus. Erste Versuche an Tieren gaben signifikante Hinweise auf ein reduziertes Tumorzellen und die Unterdrückung kanzerogener Faktoren bei der Kombinationstherapie aus Curcumin und Gemcitabin, was auf die potenzierte Wirkung des Zytostatikums hinweist (Kunnumakkara et al., 2008). Der Einsatz des Curcumins beim Menschen korrelierte stark mit Tumorreduktionen sowie Hemmungen spezifischer Transkriptionsfaktoren und proinflammatorischen Zytokinen (Dhillon et al., 2008). Trifft die Hypothese der Autoren zu, könnte das anti-kanzerogene Potential des Curcumins die Wirksamkeit der Zytostatika unterstützen und somit das Therapieergebnis positiv beeinflussen. Hervorzuheben ist jedoch die mangelnde Evidenz aus Humanstudien, welche auf die unzureichende Bioverfügbarkeit des Nährstoffs zurückgeführt werden kann (Yue et al., 2017).

Hinzu kommen gastrointestinale Absorptionsschwierigkeiten des Curcumins, die sich hauptsächlich in kaum detektierbaren Plasmawerten der Probanden äußerten (Dhillon et al., 2008; Kanai et al., 2012).

Aufgrund dieser Erkenntnisse stützt sich das Interesse mehrerer Untersuchungen auf absorptionssteigernde Mechanismen bei der Behandlung mit Curcumin. So evaluierte Bohn (2014) in einem Übersichtsartikel die 7-fach höhere Plasmakonzentration des Nährstoffs durch die Verkapselung Curcumins in Brot.

Eine synergistische Wechselwirkung durch die Kombination aus Curcumin und Omega-3-FS konnten Swamy et al. bereits 2008 beobachten. Das Tumorwachstum in PCA befallenen Mäusen konnte um 50% reduziert sowie eine gesteigerte Apoptose-Aktivität festgestellt werden (Swamy et al., 2008; Halder et al., 2015).

Neuartige Curcumin-Formulierungen erbrachten hingegen bislang keine Veränderungen der tumorinduzierenden Faktoren. Die Autoren vermuten den Erfolg jedoch bei höheren Curcumin Dosen und führen derzeit eine randomisiert, kontrollierte Studie durch (Kanai et al., 2014).

Insgesamt variiert die Evidenz zur Absorptionssteigerung des Curcumins stark, weshalb die Replizierbarkeit der Hypothesen zunächst im Rahmen klinischer Untersuchungen erforscht werden sollte.

Neben den Limitationen bei der Aufnahme des Nährstoffs, divergieren auch die Ergebnisse bezüglich den Curcumin induzierten Nebenwirkungsprofilen. Dhillon und Kollegen (2008) verzeichneten während des Supplementation-Zeitraums keinerlei Nebenwirkungen. Gegenteiliges berichteten dagegen Eppelbaum et al. (2010). Die Untersuchung konnte nicht weitergeführt werden, da 29% der Probanden an massiven gastrointestinalen Nebenwirkungen litten und die endgültige Teilnehmerzahl zu gering war um repräsentative Ergebnisse liefern zu können (Eppelbaum et al., 2010). Die Widersprüchlichkeit der Resultate ist möglicherweise auf die Applikationsart zurückzuführen. Von den insgesamt 16 Kapseln täglich, sollten die Probanden der Eppelbaum-Untersuchung (2010) acht zur selben Zeit einnehmen, was nach Ansicht der Verfasserin durchaus zu Übelkeit und Erbrechen führen kann. Diese Hypothese wird durch eine Folgestudie von Kanai und Kollegen (2011) unterstützt: Eine kumulative Toxizität durch die Kombinationstherapie konnte nicht bestätigt werden, interessanterweise jedoch eine Verbesserung der Zytostatika assoziierten Nebenwirkungen wie Fatigue, Schmerz und Obstipation (Kanai et al., 2011).

Aktuell bestehen keine Referenzwerte für den therapeutischen Einsatz Curcumins. Die maximal verträgliche Dosis wird derzeit weiter untersucht.

Zusammengefasst deuten die Ergebnisse darauf hin, dass Curcumin bedeutende Wirkungen im Hinblick auf das Therapieergebnis erzielen kann. Die statistische Signifikanz der Untersuchungen ist aufgrund der geringen Stichprobengrößen sowie mangelnden Anwesenheit von randomisiert, kontrollierten Studien zu kritisieren. Darüber hinaus ist der Erfolg von klinischen Studien stark limitiert durch die geringe Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs. Die Diskrepanz der Aussagen könnte künftig im Rahmen klinischer Humanstudien mit erweiterter Stichprobengröße geklärt werden.

10 Fazit

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitfrage eines möglichen Zusammenhangs zwischen diversen Nährstoffen und der Beeinflussbarkeit des Therapieergebnisses bei der Behandlung des Pankreaskarzinoms verfasst. Zielführend sollte in diesem Rahmen evaluiert werden, inwiefern eine adjuvante nutrizeutische Behandlung als Ergänzung zu konventionellen Therapiemethoden nach aktuellem Forschungsstand denkbar ist.

Patienten die sich einer Duodenopankreatektomie unterzogen, profitierten von der präoperativen Supplementation immunmodulierter Nahrung. Durch die Umgehung der präoperativen Nüchternheitsphase konnte die postoperative Komplikationsrate sowie Krankenhausverweildauer signifikant reduziert werden. Die zu Grunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen sind bislang noch offen.

Sekundäre Pflanzenstoffe wie Resveratrol und Isothiocyanate gaben im Rahmen tierexperimenteller Untersuchungen erste Hinweise auf ein vermindertes Tumorwachstum, durch die verstärkte Wirkung des Zytostatikums Gemcitabin bei gleichzeitig reduzierter Medikamentenresistenz. Die uneingeschränkte Replizierbarkeit auf den Menschen ist aufgrund des Studiendesigns nicht möglich und somit geben die aktuellen Erkenntnisse bislang nur die Idee derer Bedeutsamkeit für den supportiven Einsatz. Die positiven Ergebnisse lassen jedoch auf künftige Ansätze in der Humanforschung hoffen um die genannten Pflanzenstoffe möglicherweise als Therapiebaustein integrieren zu können.

Umfassend eindeutige Ergebnisse lieferte der Einsatz Omega-3-Fettsäuren in Kombination mit Gemcitabin. Durch die synergistisch gesteigerte zytotoxische Wirkung auf Tumorzellen, bei gleichzeitig reduzierter Toxizität auf gesunde Zellen ergaben sich wesentliche Vorteile im Hinblick auf die Lebensqualität, dem Wohlbefinden sowie das Gesamtüberleben. Die Substitution der Fettsäuren wurde durchweg gut vertragen und äußerte sich unter anderem in der Stabilität des Körpergewichts.

Gegenteiliges ergab die Studienlage zum Einsatz Curcumins im Hinblick auf einen möglichen Therapievorteil. Es konnte zwar die Unterdrückung kanzerogener Faktoren unter der Kombinationstherapie aus Curcuma und Gemcitabin verzeichnet werden, allerdings gab es außerordentliche Schwierigkeiten bei der biologischen Nachweisbarkeit des Nährstoffs. Die kaum detektierbaren Plasmawerte der Probanden deuten auf die geringe Bioverfügbarkeit und verringerte Absorption des Curcumins hin. Widersprüchlich sind des Weiteren die Aussagen bezüglich der beobachteten Nebenwirkungsprofile. Es ist nicht klar ob die verzeichneten Nebenwirkungen der Applikationsart, dem Wirkstoff per se oder der allgemeinen Tumorerkrankung zuzuschreiben sind. In diesem Fall bedarf es weiterer klinischer Untersuchungen um die divergierenden Ergebnisse repräsentativer darstellen zu können.

Die Gesamtevaluation lässt zwar auf überwiegend positive Ergebnisse schließen, ist jedoch qualitativ auf Grundlage der aktuellen Studienlage vergleichsweise niedrig. Die Untersuchungen variieren bezüglich der Stichprobengröße, Interventionsdauer sowie Erhebungsmethoden stark. Die Heterogenität der Studien lässt sich nach Ansicht der Verfasserin folgend begründen: Das gravierend schnelle Fortschreiten der Erkrankung und die kurze Lebenserwartung erschweren die Durchführung von Langzeituntersuchungen. Die Belastungen der Therapie und der Leidensdruck der Krankheit könnte die Bereitschaft, an einer Studie teilzunehmen, negativ beeinflussen. Der medizinische Standard hat sich seit Jahrzehnten nicht verändert. Dies könnte erklären, weshalb der wissenschaftliche Fokus auf neue pharmakologische Ansätze gelegt wird und ernährungsspezifische Ansätze marginal erscheinen.

Der nutritive Einsatz in adjuvanter Form kann nach derzeitigem wissenschaftlichen Stand nicht als Therapiebaustein bei der Behandlung des Pankreaskarzinoms implementiert werden. Die Ergebnisse liefern dennoch eindeutige Hinweise auf die positive Beeinflussbarkeit des Therapie-Outcomes, weshalb die Validierung im Rahmen zukünftiger Untersuchungen wünschens- und lohnenswert ist.

Die in dieser Arbeit zusammengefassten Ergebnisse können zukunftsweisend die Grundlage für weitere Forschungsfragen darstellen. So könnte die Klärung pathophysiologischer Mechanismen der Nährstoffe im Zusammenhang interventionsassoziierter Nebenwirkungen zu einer gesteigerten Lebensqualität der Betroffenen beitragen. Die Entwicklung von Kombinationspräparaten aus Chemotherapeutika und Nährstoffen könnte im Rahmen klinischer Humanstudien Aufschluss über das therapiesteigernde Potential nutritiver Stoffe geben. In diesem Zusammenhang scheint auch die Überprüfung der ernährungsbedingten Beeinflussbarkeit auf die Zytostatikaresistenz der Tumorzellen sinnvoll, um die

Therapieeffizienz künftig über mehrere Wege steigern zu können. Im Hinblick auf eine standardisierte Anwendung der Substitutionsart und -menge sind klinische doppelt verblindete RCT Studien wünschenswert um gehaltvollen Aussagen bezüglich evidenzbasierter Empfehlungen näher zu kommen.

Zusammenfassend stellt die nutritive Unterstützung bei der Behandlung des Pankreaskarzinoms ein Forschungsfeld mit großem Potential dar. Konkrete Referenzwerte und Empfehlungen bleiben derzeit aufgrund der heterogenen Studienlage aus, können jedoch unter Einbindung eines interdisziplinären-onkologischen Konzepts durchaus positive Therapieergebnisse erzielen. Nach Ansicht der Verfasserin ist die weitere Erforschung empfehlenswert und stellt durchaus einen Hoffnungsträger für betroffene Patienten und Familien dar.

11 Literaturverzeichnis

- Aida T., Furukawa K., Suzuki D., Shimizu H., Yoshidome H., Ohtsuka M., Kato A., Yoshitomi H. & Miyazaki M. (2014). Preoperative immunonutrition decreases postoperative complications by modulating prostaglandin E2 production and T- cell differentiation in patients undergoing pancreatoduodenectomy. *Surgery* 155(1): 124-33
- Aigner K.R. & Stephens F.O. (Hrsg.) (2016). *Onkologie Basiswissen*. 1. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag
- Akbarshahi H., Andersson B., Nordén M & Andersson R. (2008). Perioperative Nutrition in Elective Gastrointestinal Surgery – Potential for Improvement? *Dig Surg* 25:165–174
- Arends J., Bertz H., Bischoff S.C., Fietkau R., Herrmann H.J., Holm E., Homeber M., Hütterer E., J. Körber J., I. Schmid I. & DGEM Steering Committee. (2015). S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM) Klinische Ernährung in der Onkologie. *Aktuel Ernährungsmed*; 40: e1–e74
- Arpicco S., Lerda C., Dalla Pozza E., Costanzo C., Tsapis N., Stella B., Donadelli M., Dando I., Fattal E., Cattel L., Palmieri M. (2013). Hyaluronic acid-coated liposomes for active targeting of gemcitabine. *Eur J Pharm Biopharm.* 85:373-80.
- Arshad A., Chung W.Y., Steward W., Metcalfe M.S. & Dennison A.R. (2012). Reduction in circulating pro-angiogenic and pro-inflammatory factors is related to improved outcomes in patients with advanced pancreatic cancer treated with gemcitabine and intravenous omega-3 fish oil. *HPB* 15: 428-432
- Arshad A., Isherwood J., Mann C., Cooke J., Pollard C., Runau F., Morgan B., Steward W., Metcalfe M. & Dennison A. (2017). Intravenous ω -3 Fatty Acids Plus Gemcitabine: Potential to Improve Response and Quality of Life in Advanced Pancreatic Cancer. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 41(3): 398–403
- Beger H.G., Büchler M.W., Dralle H., Lerch M.M., Malfertheiner P., Mössner J. & Riemann J.F. (Hrsg.) (2013). *Erkrankungen des Pankreas: Evidenz in Diagnostik, Therapie und Langzeitverlauf*. 1. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag
- Bertz H. & Zürcher G. (2014) Ernährung in der Onkologie – Grundlagen und klinische Praxis. 1. Auflage. Stuttgart: Schattauer-Verlag
- Bohn T. (2014). Dietary factors affecting polyphenol bioavailability. *Nutr Rev.* 72 (7): 429-452
- Boreddy S.R. & Srivastava S.K. (2011) Benzyl isothiocyanate suppresses pancreatic tumor angiogenesis and invasion by inhibiting HIF- α /VEGF/Rho-GTPases: pivotal role of STAT-3. *PLoS One* 6:257-99
- Boreddy S.R. & Srivastava S.K. (2013) Pancreatic Cancer Chemoprevention by Phytochemicals. *Cancer Lett.* 334(1): 86-94

- Boujard D., Anselme B., Cullin C. & Raguénès-Nicol C. (2014). *Zell- und Molekularbiologie im Überblick*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe & AWMF. (2013). Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, Langversion 1.0: 032-010OL
https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2016/11/LL_Pankreas_OL_Langversion.pdf,
 abgerufen am 07.06.2017
- DGE (2017). Referenzwerte Fett. Abgerufen von
<https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/fett/> , abgerufen am 07.09.2017
- Dhillon N., Aggarwal B.B., Newman R.A., Wolff R.A., Kunnumakara A.B., Abbruzzese J.L., Ng C.S., Badmaev V. & Kurzrock R. (2008). Phase II Trial of Curcumin in Patients with Advanced Pancreatic Cancer. *Clin Cancer Res* 14:4491-4499.
- D'Eliseo D. & Velotti F. (2016). Omega-3 Fatty Acids and Cancer Cell Cytotoxicity: Implications for Multi-Targeted Cancer Therapy. *J Clin Med*. 5(2): 15-28
- Di Luzio R, Moscatiello S, Marchesini G (2010) Role of nutrition in gastrointestinal oncological patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*.14:277–284
- Diener M.K., Fitzmaurice C., Schwarzer G., Seiler C.M., Antes G., Knaebel H.P. & Büchler M.W. (2016) Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 16(2) CD006053
- European Food Safety Authority (EFSA). (2010) Re-evaluation of curcumin (E 100) as a food additive. *EFSA Journal* 8(9): 1679-1725
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). (2012). Scientific Opinion related to the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). *EFSA Journal* 10(7):2815-44.
- Eppelbaum R., Vigel B., Schaffer M., Badmaev V. & Bar-Sela G. (2010). Curcumin and Gemcitabine in Patients With Advanced Pancreatic Cancer. *Nutrition and Cancer* 62(8): 1137–1141
- Fan P., Zhang Y., Liu L., Yin Y., Xiao X., Bauer N., Gladkich J., Mattern J., Gao C., Schemmer P., Gross W. & Herr I. (2016) Continuous exposure of pancreatic cancer cells to dietary bioactive agents does not induce drug resistance unlike chemotherapy. *Cell Death and Disease*; 7(1): e2246
- Finocchiaro C., Segre O., Fadda M, Monge T., Scigliano M, Schena M, Tinivella M., Tiozzo E., Catalano M.G., Pugliese M., Fortunati N., Aragno M., Muzio G., Maggiora M., Oraldi M. & Canuto R.A. (2012). Effect of n-3 fatty acids on patients with advanced lung cancer: a double-blind, placebo-controlled study. *British Journal of Nutrition* 108: 327–333

- Funahashi H., Satake M, Hasan S., Sawai H., Newman R.A., Reber H.A., Hines O.J. & Eibl G. (2008). Opposing Effects of n-6 and n-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Pancreatic Cancer Growth. *Pancreas* 36: 353-362
- Giger-Pabst U., Lange J., Maurer C., Bucher C., Schreiber V., Schlumpf R., Kocher T., Schweizer W., Krähenbühl S. & Krähenbühl L. (2013). Short-term preoperative supplementation of an immunoenriched diet does not improve clinical outcome in well-nourished patients undergoing abdominal cancer surgery. *Nutrition* 29: 724- 729
- Greten H. (Hrsg.) (2005). *Innere Medizin: Verstehen- Lernen- Anwenden*. 12. Auflage. Stuttgart: Thieme – Verlag
- Grilliand T.M., Villafane-Ferriol N., Shah K.P., Shah R.M., Tran Cao H.S., Massarweh N.N., Silberfein E.J., Choi E.A., Hsu C., McElhany A.M., Barakat O., Fisher W. & Van Buren G. (2017). Nutritional and Metabolic Derangements in Pancreatic Cancer and Pancreatic Resection. *Nutrients* 9;243: 1-15
- Grivennikov S. I. & Karin M. (2010). Dangerous liaisons: STAT3 and NF- kappaB collaboration and crosstalk in cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* 21, 11–19.
- Halder R.C., Almasi A, Sagong B., Leung J. Jewett A. & Fiala M. (2015) Curcuminoids and ω -3 fatty acids with anti-oxidants potentiate cytotoxicity of natural killer cells against pancreatic ductal adenocarcinoma cells and inhibit interferon γ production. *Front. Physiol.* 6:129.
- Harikumar K.B., Kunnumakkara A.B., Sethi G., Diagaradjane P., Anand P., Pandey M.K., Gelovani J., Krishan S., Guha S. & Aggarwal B.B. (2011) Resveratrol, a multitargeted agent, can enhance antitumor activity of gemcitabine in vitro and in orthotopic mouse model of human pancreatic cancer. *Int J Cancer* 127(2): 257–268
- Hosseini Bereshneh A., Morshedi F., Hematyar M., Kaki A. & Garshasbi M. (2017) Pharmacogenetics and Personalized Medicine in Pancreatic Cancer. *Acta Med Iran* ;55(3):194-199.
- Hübner J. (2014) *Onkologie interdisziplinär: evidenzbasiert – integrativ – patientenzentriert*. Stuttgart: Schattauer Verlag.
- Jansen R.J., Robinson D.P., Stolzenberg-Solomon R.Z., Bamlet W.R., De Andrade M., Oberg A.L., Rabe K.G., Anderson K.E., Olson J.E., Sinha R. & Petersen G.M. (2013) Nutrients from fruit and vegetable consumption reduce the risk of pancreatic cancer. *J Gastrointest Cancer*, 44:152–161.
- Ju H.Q., Gocho T., Aguilar M., Wu M., Zhuang Z.N., Fu J., Yanaga K., Huang P. & Chiao P.J. (2014) Mechanisms of Overcoming Intrinsic Resistance to Gemcitabine in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma through the Redox Modulation. *Mol Cancer Ther*, 14(3): 788-798

- Kabata P., Jastrzębski T., Kąkol M., Król K., & Bobowicz M., Kosowska A. & Jaśkiewicz J. (2015). Preoperative nutritional support in cancer patients with no clinical signs of malnutrition - prospective randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 23: 365-370
- Kanai M., Yoshimura K., Asada M., Imaizumi A., Suzuki C., Matsumoto S., Nishimura T., Mori Y., Masui T., Kawaguchi Y., anagihara K., Yazumi S., Chiba T., Guha S. & Aggarwal B.B. (2011). A phase I/II study of gemcitabine-based chemotherapy plus curcumin for patients with gemcitabine-resistant pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 68: 157-164
- Kanai M., Guha S., Aggarwal B.B. & Srivastava S. (Hrsg.) (2012). *Pancreatic Cancer Molecular Mechanism and Targets*. Rijeka: InTech Europe.
- Kanai M., Otsuka Y., Otsuka K., Sato M., Nishimura T., Mori Y., Kawaguchi M., Hatano E., Kodama Y., Matsumoto S., Murakami Y., Imaizumi A., Chiba T., Nishihira J. & Shibata H. (2014). A phase I study investigating the safety and pharmacokinetics of highly bioavailable curcumin (Theracurmin) in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 71: 1521-1530
- Klek S., Sierzega M., Szybinski P., Szczepanek L.S., Walewska E. & Kulig J. (2011). The immunomodulating enteral nutrition in malnourished surgical patients – A prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Clinical Nutrition* 30: 282-288
- Klek S., Szybinski P. & Szczepanek K. (2013). Perioperative Immunonutrition in Surgical Cancer Patients: A Summary of a Decade of Research. *World J Surg.* 38:803-812
- Kleger A. & Seufferlein T. (2014). Pharmakotherapie beim Pankreaskarzinom. *Arzneimitteltherapie.* 32:274–82
- Knasmüller S. (Hrsg.), Mišik M., Parzefall W. & Wagner K.H. (2014). *Krebs und Ernährung – Risiken und Prävention*. 1. Auflage. Stuttgart, New York: Thieme-Verlag.
- Kolodecik T., Shugrue C., Ashat M. & Thrower E.C. (2014) Risk factors for pancreatic cancer: underlying mechanisms and potential targets. *Front Physiol*; 4:415.
- Koop I. (Hrsg.) (2010) *Gastroenterologie compact: Alles für Klinik und Praxis*. 2. Auflage. Stuttgart, New York: Thieme-Verlag
- Kunnumakkara A. B., Guha S., Krishnan S., Diagaradjane P., Gelovani J. & Aggarwal B. B. (2008) Curcumin Potentiates Antitumor Activity of Gemcitabine in an Orthotopic Model of Pancreatic Cancer through Suppression of Proliferation, Angiogenesis, and Inhibition of Nuclear Factor-KB–Regulated Gene Products. *Cancer Res*; 67: (8) 3853-3861
- Kuppinger D., Hartl W.H., Bertok M., Hoffmann J.M., Cederbaum J., Küchenhoff H, Jauch K.W. & Rittler P. (2012). Nutritional screening for risk prediction in patients scheduled for abdominal operations. *Br J Surg* 99: 728 – 737

- Li Y., Go V.L.W. & Sakar F.H. (2015) The role of nutraceuticals in pancreatic cancer prevention and therapy: Targeting cellular signaling, miRNAs and epigenome. *Pancreas*. 44(1): 1–10
- Lu P.Y., Shu L., Shen S.S., Chen X.J. & Zhang X.Y. (2017). Dietary Patterns and Pancreatic Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Nutrients*; 9(38): 1-18
- Ma Y.J., Yu J., Xiao J. & Cao B.W. (2015). The Consumption of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Improves Clinical Outcomes and Prognosis in Pancreatic Cancer Patients: A Systematic Evaluation. *Nutrition and Cancer* 67(1): 112–118
- Mantke R. (Hrsg.), Lippert H., Büchler M.W. & Sarr M.G. (2013) *International Practices in Pancreatic Surgery*. 1. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag
- Manzi L., Costantini L., Molinari R. & Merendino N. (2015). Effect of Dietary n-3 Polyunsaturated Fatty Acid DHA on Glycolytic Enzymes and Warburg Phenotypes in Cancer. *BioMed Research International* 15:1-7
- Menche N. (Hrsg.) (2003). *Biologie Anatomie Physiologie: Kompaktes Lehrbuch für Pflegeberufe*. 5. Auflage. Karlsruhe: Urban & Fischer Verlag.
- Mehrholz J. (2010). Studien nach ihrer Qualität einordnen – Wissenschaft erklärt: Evidenzstufen. *Ergopraxis* 3(6): 14
- Mohammed A., Janakiram N.B., Pant S. & Rao C.V. (2015). Molecular target intervention for pancreatic cancer. *Cancers*; 7(3), pp. 1499–1542.
- Morland S.L., Martins J.B.K. & Mazurak V.C. (2016). n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation during cancer chemotherapy. *Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism* 5: 107-116
- Park J.S., Chung, H-K., Hwang H.K., Kim J.K. & Yoon D.S. (2012). Postoperative Nutritional Effects of Early Enteral Feeding Compared with Total Parental Nutrition in Pancreaticoduodenectomy Patients: A Prospective, Randomized Study. *J Korean Men Sci*. 27(3): 261-267
- Perkhofer L., Ettrich T.J. & Seufferlein T. (2014) Pancreatic cancer in systemic therapy. *Gastrointestinal Tumors*, vol 1, no 4, pp.167-179
- Possinger K. & Regierer A.C. (2012). *Facharzt Hämatologie Onkologie*. 2. Auflage. München: Urban & Fischer Verlag
- Püschel G., Kühn H., Kietzmann T., Höhne W., Christ B., Doenecke D. & Koolmann J. (2011) *Taschenlehrbuch Biochemie*. 1. Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag.
- Robert Koch Institut (Hrsg.) & die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2015) Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Berlin. S. 50.

- Robert Koch Institut (Hrsg.) (2016). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. *Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut*. Berlin. S.61
- Rossi M.L., Rehman A.A. & Gondi C.S. (2014) Therapeutic options for the management of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 20(32): 11142-11159
- Roy S.K., Chen Q., Fu J., Shankar S. & Srivastava R.K. (2011) Resveratrol inhibits growth of orthotopic pancreatic tumors through activation of FOXO transcription factors. *PLoS ONE*, 6 (1): e25166.
- Shankar S., Nall D., Tang S., Meeker D., Passarini J., Sharma J. & Srivastava R.K. (2011) Resveratrol Inhibits Pancreatic Cancer Stem Cell Characteristics in Human and KrasG12D Transgenic Mice by Inhibiting Pluripotency Maintaining Factors and Epithelial-Mesenchymal Transition. *PLoS One*. 6(1):e16530
- Siddiqui R.A., Harvey K.A., Xu Z., Bammelin E.M., Walker C. & Altenburg J.D. (2011) Docosahexaenoic acid: A natural powerful adjuvant that improves efficacy for anticancer treatment with no adverse effects. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology* 37(6): 399–412
- Siwen L., Jingyi Q., Caiping T., Jie C., Guissi F., Zhaohui W., Haiyan C., Zhiyu Q., Wei R.C. & Yueqing G. (2014) The targeting mechanism of DHA ligand and its conjugate with Gemcitabine for the enhanced tumor therapy. *Oncotarget*; 5(11): 3622–3635.
- Siewert J.R., Rothmund M. & Schumpelick V. (Hrsg.) (2011) *Praxis der Viszeralchirurgie. Gastroenterologische Chirurgie*. 3. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag.
- Song E.A. & Kim H. (2016) Docosahexaenoic Acid Induces Oxidative DNA Damage and Apoptosis, and Enhances the Chemosensitivity of Cancer Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 17:1257-67
- Stan S.D., Singh S.V., Whitcomb D.C. & Brand R.E. (2014) Phenethyl Isothiocyanate Inhibits Proliferation and Induces Apoptosis in Pancreatic Cancer Cells In Vitro and in a MIAPaca2 Xenograft Animal Model. *Nutr Cancer*, 66(4): 747–755
- Statistisches Bundesamt (Hrsg.) (2015) Gesundheit - Todesursachen in Deutschland. Bd.12 Nr.4 *Destatis*. Wiesbaden
- Steele C.W., Jamieson N.B., Evans T.R., McKay C.J., Sansom O.J., Morton, J.P. & Carter C.R. (2013). Exploiting inflammation for therapeutic gain in pancreatic cancer. *Br. J. Cancer* 108, 997–1003
- Swamy M.V., Citineni B., Patlotta J.M.R., Mohammed A., Zhang Y. & Rao C.V. (2008) Prevention and Treatment of Pancreatic Cancer by Curcumin in Combination With Omega-3 Fatty Acids. *Nutrition and Cancer*, 60(1): 81–89
- Wannenmacher M., Wenz F. & Debus J. (Hrsg.) (2013) *Strahlentherapie*. 2. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag

Ward-Boahen D. & Wallace-Kazer M. (2014). Improving Surgical Outcomes in Pancreatic Surgery With Preoperative Nutrition. *J Adv Pract Oncol.* 5(2): 100–106

Weimann A., Breitenstein S., Breuer J. P., Gabor S. E., Holland-Cunz S., Kemen M., Längle F., Rayes N., Reith B., Rittler P., Schwenk W. & Senkal M (2013). S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM). Klinische Ernährung in der Chirurgie. *Aktuel Ernährungsmed*; 38: e155–e197

Wittekind C. (Hrsg.) (2017). *TNM Klassifikation Maligner Tumoren*. 8. Auflage. Weinheim: Wiley-VCH Verlag.

Yue Q., Gao G., Zou G., Yu H. & Zheng X. (2017) Natural Products as Adjunctive Treatment for Pancreatic Cancer: Recent Trends and Advancements. *BioMed Research International*; Vol.2017:1-13

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbstständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Hamburg, den 28.02.2018