TUMORERKRANKUNGEN DER BAUCHSPEICHELDRÜSE

Eine Einführung für Betroffene, ihre Ärzte und Betreuer

3. erweiterte Auflage 2013

Vorsorge
Diagnose
Operationen
Tumornachsorge
Palliative Therapie
Schmerztherapie
Ernährungstherapie
Supportive Therapie



Prof. Dr. med. Rainer Klapdor

TUMORERKRANKUNGEN DER BAUCHSPEICHELDRÜSE

VORSORGE
DIAGNOSE
OPERATIVE TUMORTHERAPIE
TUMORNACHSORGE
MEDIKAMENTÖSE UND PALLIATIVE
TUMORTHERAPIE
SCHMERZTHERAPIE
ERNÄHRUNGSTHERAPIE
SUPPORTIVE THERAPIE
u.a.m.

Eine Einführung für
Betroffene, ihre Ärzte und Betreuer

R. Klapdor

Professor Dr. med. Rainer Klapdor
Internist
Rothenbaumchaussee 5, 20148 Hamburg
Tel: 0049/40/4 10 25 58 FAX: 0049/40/4 10 25 68
e-Mail: Prof.Klapdor@t-online.de www.pankreas-ca-info.eu

Die Deutsche Bibliothek – CIP-Einheitsaufnahme
Klapdor, Rainer:
Tumorerkrankungen der Bauchspeicheldrüse -
Eine Einführung für Betroffene, ihre Betreuer und Ärzte

ISBN 978-3-00-043825-7

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwendung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechts ist ohne Zustimmung des Autors unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und für die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Die Wiedergabe von Warenbezeichnungen, Handelsnamen oder sonstigen Kennzeichen in diesem Buch berechtigt nicht zu der Annahme, dass diese von jedermann frei benutzt werden dürfen.

Der Leser darf darauf vertrauen, dass der Autor sorgfältig gearbeitet hat und den medizinischen Wissensstand bis zur Fertigstellung des Buches beachtet hat. Trotzdem muß jeder Leser bei Angaben von Mengen sehr sorgfältig prüfen oder prüfen lassen, ob bzw. inwieweit die gegebenen Hinweise evtl. von tatsächlichen Empfehlungen abweichen. Es wird jedem Leser empfohlen, jegliche Art der Selbstbehandlung zu unterlassen und immer den Betreuer bzw. Behandler seines Vertrauens hinzuzuziehen. Jede Anwendung oder Dosierung erfolgt auf eigene Gefahr des Lesers.

Alle Rechte vorbehalten
3. erweiterte und überarbeitete Auflage
© 2013

Gestaltung:
R. Klapdor

Druck und Bindung:
Print- und Copyhaus, Hamburg

Bild auf der Umschlagseite: Frühkarzinom der Bauchspeicheldrüse in der MRCP (pTcis,pN0(0/29),G2,R0,L0,V0)

VORWORT

Das vorliegende Buch "Tumorerkrankungen der Bauchspeicheldrüse" ist eine überarbeitete und aktualisierte, erweiterte Version des 2003 herausgegebenen, gleichnamigen Ringbuches (1. Auflage) und der als Taschenbuch herausgegebenen 2. Auflage aus dem Jahre 2007, die auch im Internet auf der Seite www.pankreas-ca-info.eu eingesehen werden kann.

Das Taschenbuch soll über verschiedene relevante Aspekte des Pankreastumorleidens informieren und dabei die Betroffenen und deren Angehörige, die Ärzte verschiedener Fachrichtungen, die Mitarbeiter im Pflegebereich bzw. in der Ernährungstherapie und alle weiteren in das multi- und interdisziplinäre Betreuungskonzept dieser Erkrankung eingebundenen Mitarbeiter/Betreuer ansprechen.

Neben der Anatomie und Physiologie der Bauchspeicheldrüse, der Einteilung, Klassifikation und der Stadieneinteilung (Staging) der Tumore, der Diagnostik und den verschiedenen Aspekten der Tumortherapie (Chirurgie, Strahlen- und Chemotherapie, Target-Therapie, Immuntherapie etc.) wird das Augenmerk auch auf die Schmerztherapie, die supportive und die Ernährungstherapie gerichtet. Angeschnitten werden weiterhin u.a. rechtliche/soziale Fragen, die Vorsorge und Prävention von Tumoren, sowie ergänzend die neuroendokrinen sowie die gutartigen Tumore der Bauchspeicheldrüse.

Wie in der 2. Auflage begonnen, umfasst die vorliegende Broschüre die Erlebnis-/Erfahrungsberichte von 4 Patienten mit Tumorerkrankungen der Bauchspeicheldrüse. Die Patienten berichten, wie und auch mit welchen Hilfen sie die Konfrontation mit der Diagnose Pankreaskrebs, mit der zu erwartenden Prognose, den Ernährungsproblemen und mit der Tumor-/Chemotherapie erlebt und verarbeitet haben und wie sie dieses Erleben in eine das (noch) zu erwartende Leben bejahende, aktive Grundhaltung umgesetzt haben bzw. weiter umsetzen.

Vereinzelte weitgehend unbeschriebene Seiten am Ende einzelner Kapitel sind für Notizen der Leser/Patienten gedacht, damit der Leser weitere Informationen, die er von anderer Seite, z. B. von anderen Kollegen oder aus dem Internet erhält, übersichtlich einfügen kann, um so die Broschüre zu seiner eigenen individuellen Ausgabe werden zu lassen.

Möge dieses Taschenbuch dazu beitragen, die Möglichkeiten einer guten Zusammenarbeit von Patienten, Angehörigen, Selbsthilfegruppen, Betreuern, Ernährungstherapeuten, Ärzten verschiedener Fachrichtungen und Wissenschaftlern zu fördern - mit dem Ziel der optimalen Information

und Betreuung eines bemühten und zur Zusammenarbeit bereiten Patienten. Es soll informieren, Zusammenhänge aufzeigen, zur kritischen Sicht und weiteren Informationssuche anregen. Den Anspruch, alles bis in das kleinste Detail auszuführen, stellt sich dieses Taschenbuch nicht.

Für die Unterstützung und Mitarbeit danke ich an dieser Stelle meinen Mitarbeitern Frau Jana Schnecker und Frau Ilse Nitschke-Schlick, meiner langjährigen Mitarbeiterin Frau Maria Luise Brenzinger, seit vielen Jahren auch Mitglied des Onkologie-Ausschusses des AdP e.V., sowie meiner Tochter Frau Silke Klapdor und Frau Almut Denecke, die mit uns als Ökotrophologinnen aktiv zusammenarbeiten.

Die Tatsache, daß in diesem Jahr der Tumormarker CA 19-9 in der klinischen Diagnostik und Differentialdiagnostik sein 30-jähriges Jubiläum feiert, möchte ich zum Anlaß nehmen, meiner Mitarbeiterin Frau Marlies Bahlo für die mehr als 30-jährige Zusammenarbeit im Labor mit dem Schwerpunkt Tumormarker zu danken, in den letzten gut 15 Jahren tatkräftig unterstützt von Frau A. Babinski. Selbstverständlich gilt mein Dank auch meiner Familie für Unterstützung, Mitarbeit und viel Verständnis.

Wo wir bei 30 Jahren sind, möchte ich an dieser Stelle auch dem AdP e.V. für die jetzt mehr als 30-jährige gute Zusammenarbeit mit dem Vorstand, dem wissenschaftlichen Beirat und dem Onkologie-Ausschuß danken, insbesondere aber auch für den über den AdP e.V. ermöglichten und geförderten bundesweiten Kontakt mit Patienten und ihren Angehörigen. Und hier insbesondere auch Frau M. Blohm als Regionalleiterin Hamburg des AdP e.V. für die gute Zusammenarbeit in den vergangenen 18 Jahren, die in diesem Jahr auch in dem 21. Hamburger Regionaltreffen des AdP e.V. ihren Ausdruck findet.

R. Klapdor Hamburg, Oktober 2013

INHALTSVERZEICHNIS

I) EINFÜHRUNG 1
Anatomie und Lage der Bauchspeicheldrüse 1
Funktionen der Bauchspeicheldrüse 2
Symptome/Beschwerden bei Funktionseinschränkungen 2
Erkennung/Diagnostik von Funktionsstörungen der Bauchspeicheldrüse 3
Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse 4
II)TUMORE DER BAUCHSPEICHELDRÜSE 5
Einführung 5
TNM Klassifikation/Stadieneinteilung 7
Symptome/Beschwerden 10
Differentialdiagnose zwischen gut- und bösartig 13
III) DIAGNOSTIK 15
Einführung 15
Ultraschall 18
Computertomographie(CT) und Magnet-Resonanz-Tomographie(MRT) 19
Endoskopisch-retrograde Cholangio-Pankreaticographie (ERCP)
und endoskopischer Ultraschall (EUS) 22
Bauchspiegelung (Laparoskopie) 26
Laboruntersuchungen/Tumormarker 27
Positronen-Emissions-Tomographie (PET bzw. PET-CT) 31
Skelettszintigramm 33
Somatostatinrezeptor-Szintigraphie 34
Weitere Röntgen-Untersuchungen 35
Zytologie/Histologie/Immunzytologie/-histochemie 36
IV) THERAPIE 39
1) Operationen an der Bauchspeicheldrüse 39
a) Resezierende Operationen (Ziel: Heilung) 39
-Kausch-Whipple Operation
-Pyloruserhaltende Kopfresektion
-Linksresektion
-Totale Duodenopankreatektomie
-Postoperative Beschwerden/Symptome
-Laparoskopische ("Schlüsselloch") Operationen
-Rezidiv-Operationen
b) Palliative Operationen (Ziel: Besserung, Linderung) 50
2) Medikamentöse und Palliative Tumortherapie 51
Einführung 51
Strahlentherapie (Radiotherapie) 56
Chemotherapie 60
Lokoregionale Chemotherapie 75
Targeted = zielgerichtete Therapie 78

Immuntherapie 81
Lokale Therapie von Lebermetastasen 86
Palliative-chirurgische/endoskopische Therapie 89
3) Weitere Therapieansätze 92
Hormontherapie 92
Hyperthermie 93
Gentherapie 95
4)Unkonventionelle Behandlungsmethoden 96

V) BEHANDLUNG VON SYMPTOMEN 99
Ernährung/Ernährungsstörungen/-Therapie 99
Einführung 99
Wesentliche Ursachen einer Mangelernährung bei Patienten mit Pankreaskarzinomen 102
Diagnostik der Mangelernährung 105
Möglichkeiten der Behandlung einer Mangelernährung bei Tumorerkrankungen der Bauchspeicheldrüse 108
Ein Wort zu den fettlöslichen Vitaminen 130
Ein Wort zu Vitaminen und Spurenelementen 134
Diabetes mellitus 137
Übelkeit und Erbrechen 140
Durchfall (Diarrhoe) 144
Bauchwasser (Ascites) 148
Pleuraerguß 151
Fatigue-Syndrom 153
Burnout-Syndrom 155
Blutarmut (Anämie) 157
Schmerztherapie 159
Weitere supportive (unterstützende) Massnahmen 166

VI) WAS SOLLTE ICH NOCH WISSEN 168
Rechtliche/Soziale Aspekte 168
Krebs und Sport 169
Palliativmedizin, Palliativstation und Hospiz 171
Ärztliche Zweitmeinung 174
Studien - Pro und Contra 177
Tumormarker im Blut - Bedeutung für Diagnostik und Therapie 183
Risikofaktoren 192
Klinische Leitlinien 196
Vorsorge 199
Portsysteme: 202
Indikationen und Möglichkeiten 202
Implantation eines Ports 205
Portpflege 208
Komplikationen und deren Behandlung 209

VII) ANDERE TUMORERKRANKUNGEN DER BAUCHSPEICHELDRÜSE 219
Neuroendokrine Tumore 219
Zystische Pankreastumore und Präkanzerosen 225

VIII) ANHANG 230
Untersuchungsergebnisse in Bildern 230
Nebenwirkungen der Tumortherapie 237
Karnofsky-Index (Karnofsky Performance Status) / ECOG-Status 253
Unsere Empfehlungen zur Indikation einer Vitamin D-Bestimmung im Serum und einer Supplementation/ Behandlung mit Vitamin D 254
Fragen rund um das Pankreaskarzinom 258
Einige wichtige Adressen 269
Erklärung einiger Fachausdrücke 275
Zusammenstellung eigener Filme und Präsentationen 289

IX) Patienten berichten über ihre Erlebnisse und Erfahrungen 290
M.B., Bucholz: Krebs - Eine Reise mit unbekanntem Ziel 290
K.-O. M., Hamburg: Erfahrungsbericht eines Betroffenen 298
G. N., Köln: Erfahrungsbericht eines Betroffenen 303
H. S., Hamburg: Erfahrungsbericht eines Betroffenen 311

Kleines Stichwortverzeichnis 320

I) EINFÜHRUNG

Anatomie und Lage der Bauchspeicheldrüse

Die Bauchspeicheldrüse (Pankreas) ist nur ein relativ kleines Organ (60-100 g), aber ein lebenswichtiges.

Der sogenannte exokrine Teil **(exokrine Pankreas)** produziert in sog. Acini (lat. Beeren, Trauben) die Verdauungsenzyme, die - abgesehen von einer geringen ständigen basalen Produktion - überwiegend auf einen Nahrungsreiz freigesetzt und über das Gangsystem der Bauchspeicheldrüse in den Zwölffingerdarm (Duodenum) ausgeschieden werden. *(Acini - sog. Schaltstücke – kleinere Ausführungsgänge (Duktuli/Ductus) - Hauptgang (Ductus Wirsungianus) - Papilla Vateri mit einer kleinen Erweiterung des Ganges (Ampulla Vateri)).* Dabei münden Pankreasgang und Gallengang (ductus choledochus) meist zusammen in den Zwölffingerdarm.
Neben dem exokrinen Pankreas (ca. 98 % der Zellen) gibt es das **endokrine Pankreas** (ca. 2% der Zellen), eine Vielzahl kleiner Zellinseln (sog. Langerhans-Inseln). Sie liegen verstreut im exokrinen Pankreas, vorwiegend im sog. Pankreasschwanz, und produzieren insbesondere die Hormone (Botenstoffe) Insulin und Glucagon zur Regulierung des Zuckerstoffwechsels.

Die Bauchspeicheldrüse liegt tief **verborgen im Bauchraum** und ist, wie ein Chirurg einmal sagte, nur durch einen „tiefen Spatenstich" in den Bauchraum zu erreichen. Sie liegt hinter dem Bauchfell (Peritoneum) in einem Nervengeflecht (Nervenplexus) quer der Wirbelsäule auf, hinter dem Magen, zwischen bzw. etwas oberhalb der Nieren, zwischen Zwölffingerdarm und Milz.



Schematische Darstellung der Lage, Aufgaben und Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse

Die Bauchspeicheldrüse wird anatomisch in drei Abschnitte unterteilt: den **Kopf** (caput), der sich in die Zwölffingerdarmschlinge schmiegt, mit seinem

kleineren hakenförmigen Fortsatz (Processus uncinatus), den **Körper** (corpus), der die Wirbelsäule und die Hauptschlagader (Aorta) in Höhe des 1. und 2. Lendenwirbels überquert, und den **Schwanz** (cauda), der sich bis zur Milz erstreckt.

Funktionen der Bauchspeicheldrüse

Die Bauchspeicheldrüse produziert pro Tag ca. 1,5 Liter **Pankreassaft**, der über das Pankreasgangsystem in das Duodenum ausgeschieden wird. Der Pankreassaft enthält die **Verdauungsenzyme**, insbesondere die **Amylasen, Lipasen und Proteasen**. Diese sind für die Verdauung bzw. Aufschließung der Nahrungsbestandteile erforderlich: Die Amylasen für die Kohlenhydrate (Zucker), die Lipasen für die Fette und die Proteasen für die Eiweiße.

Die von den Pankreasinseln gebildeten Hormone, insbesondere das von den sog. β-Zellen gebildete **Insulin** und das von den α-Zellen gebildete **Glucagon**, werden nicht mit dem Verdauungssaft in das Duodenum ausgeschieden. Diese Hormone werden direkt in das Blut abgegeben, über das sie ihre Zielorgane, insbesondere die Leber, die Muskulatur und das Fettgewebe erreichen, um dort insbesondere den Zuckerstoffwechsel zu regulieren.

Symptome/Beschwerden bei Funktionseinschränkungen

Kann die Bauchspeicheldrüse ihre Funktion nicht mehr ausreichend erfüllen, oder wird das Pankreas durch Operation z. B. vollständig entfernt, dann kommt es - ohne ärztliche Hilfe - infolge einer verminderten Enzymausscheidung in das Duodenum zu **Verdauungsstörungen** mit Blähungen (Meteorismus), sog. Fettstühlen (Steatorrhoe) und Durchfällen (Diarrhoe), gefolgt von einer Abnahme des Körpergewichtes und des Leistungsvermögens - Beschwerden, die ohne ärztliche Hilfe schließlich zur völligen Auszehrung und zum Tode des Patienten führen können. Infolge einer verminderten Insulinproduktion kann aber auch der Zuckerstoffwechsel gestört sein. Die Folge ist die **Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus vom Typ 3c)** mit - unbehandelt - z.B. Müdigkeit, Leistungsminderung, vermehrtem Durstgefühl, erhöhter Infektanfälligkeit bis hin zum diabetischen Koma.

Längerfristig können Verdauungsstörungen zu weiteren sog. **sekundären Stoffwechselstörungen** führen, wie einer verminderten Aufnahme sog.

fettlöslichen Vitamine A, D, E, K und wichtiger Parameter für den Knochenstoffwechsel, wie des **Calciums**. Die Folgen können z. B. Störungen des Sehvermögens (Nachtblindheit) und der Blutgerinnung sein oder die Osteoporose (erhöhte Knochenbrüchigkeit) und die Osteomalazie (Knochenerweichung).

Zur Beruhigung des Lesers sei bereits an dieser Stelle gesagt, dass die genannten Funktionsausfälle heute in der Regel kompetent und zuverlässig durch Einnahme von Medikamenten gegen die Pankreasinsuffizienz (sog. Pankreasenzym-Präparate), durch orale Antidiabetika u./o. Insulin, durch begleitende diätetische Maßnahmen mit evtl. Substitution von fettlöslichen Vitaminen sowie durch eine Vielzahl weiterer symptom-orientierter Medikamente und Maßnahmen kompensiert und behoben werden können.

Ein Patient ohne Bauchspeicheldrüse kann heute bei adäquater ärztlicher Beratung und eigener aktiver, kooperativer Mitarbeit mit guter Lebensqualität leben bei nahezu gleicher Lebenserwartung wie ein Gesunder.

Erkennung/Diagnostik von Funktionsstörungen der Bauchspeicheldrüse

Die exokrine und endokrine Insuffizienz der Bauchspeicheldrüse kann nicht nur über die genannten **Beschwerden (Symptome)** erkannt bzw. diagnostiziert werden. Es gibt auch relativ einfach durchzuführende und den Patienten nicht weiter belastende **Labortests/Funktionstests.**

Die **Enzymproduktion (exokrine Funktion)** wird heute meist über die Bestimmung von eiweißspaltenden Enzymen im Stuhl untersucht (Test auf **Pankreaselastase**). Andere Tests, wie die Chymotrypsinbestimmung im Stuhl oder der Pankreolauryl-Test im Urin sind heute in den Hintergrund getreten. Mit Hilfe der Bestimmung der Pankreaselastase im Stuhl kann eine mittelgradige bis schwere Störung der exkretorischen Pankreasfunktion über eine kleine Stuhlprobe ohne Belastung des Patienten diagnostiziert werden.
Die Beurteilung der **Hormonproduktion** ist durch Messung dieser Hormone im Blut, insbesondere des **Insulins und evtl. auch des Glucagons**, grundsätzlich möglich geworden. In der täglichen Praxis wird aber die sog. „inkretorische" Leistung des Pankreas meist indirekt über den **Blutzuckerspiegel** und/oder über das **HbA1c** im Blut bestimmt. Das HbA1c

(Hämoglobin A1c) ist ein Teil des roten Blutfarbstoffs Hämoglobin, der die mittlere Zuckerstoffwechsellage über die vorangegangenen 6-8 Wochen wiederspiegelt.

Zusätzlich kann das sog. **C-Peptid** bestimmt werden, das bei der Umwandlung von Proinsulin in Insulin abgespalten wird. Es ist sozusagen ein Marker der Insulinsekretion in den β-Zellen, dessen Blutkonzentration nicht durch das Insulin einer Insulin-Therapie beeinflußt wird.

Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse

Die häufigsten gutartigen Erkrankungen der Bauchspeichelsdrüse sind akute und chronische Entzündungen (**akute bzw. chronische Pankreatitis**). Gallensteine und Alkohol sind die häufigsten Ursachen. Als Folge der Entzündungen können sich sog**. Pseudozysten** bilden. Seltenere Ursachen sind das **sog. Pankreas divisum**, eine Entwicklungsanomalie, bei der die beiden Pankreas-Knospen des Zwölffingerdarms, die in der Regel zu *einer* Bauchspeicheldrüse mit *einem* Ausführungsgang verschmelzen, nicht vollständig verschmelzen, sodaß ein Hauptgang und ein Nebengang verbleiben.

Seltener sind Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse im Rahmen von **Stoffwechselerkrankungen**, wie der **Hämochromatose** ("Bronze-Diabetes"), einer chronischen **Eisenüberladung** des Organismus, oder der **Mucoviszidose**, ebenfalls eine Erbkrankheit, die in der Bauchspeicheldrüse zur Produktion von zähflüssigem Pankreassaft führt, der schwere Funktionsstörungen nach sich zieht.

Die wichtigsten bösartigen Erkrankungen sind die bösartigen Karzinome, insbes. das sog. **duktale Pankreaskarzinom** (das Pankreaskarzinom im üblichen Sprachgebrauch) und die **potentiell bzw. malignen zystischen Tumore**. Selten sind **gutartige zystische Tumore**. Selten sind auch die **neuroendokrinen Tumore (NET).** Je nach Tumorentität überwiegen hier gutartige (z.B. Insulinome) oder bösartige Tumore (z.B. Gastrinome).

II) TUMORE DER BAUCHSPEICHELDRÜSE

Einführung

Pankreastumore können sowohl von dem **exokrinen** als auch dem **endokrinen Pankreas** ausgehen. Grundsätzlich gibt es **gutartige und bösartige** Tumore.

Im Vordergrund stehen die bösartigen Tumore, die Karzinome, und hier die Karzinome, die vom Gangsystem des exokrinen Teils der Bauchspeicheldrüse ausgehen. Diese sog. **exokrinen duktalen Adenokarzinome der Bauchspeicheldrüse** machen gut 90% der Pankreastumore aus.

Seltenere exokrine Karzinome sind z.B. das muzinöse oder das seröse Zystadenokarzinom und die Intraduktale Papillär-Muzinöse Neoplasie mit hochgradiger Dysplasie oder mit invasivem Karzinom (IPMNcis/IPMNCa), die auch vom Gangsystem ausgehen, und die sog. Azinuszell-Karzinome, die von den Azini, den enzymproduzierenden Endstücken des Gangsystems, ausgehen.

Deutlich seltener als das duktale Pankreaskarzinom sind die Adenokarzinome der Papille. Diese **Papillenkarzinome** und die papillennahen Pankreaskopf- und Duodenalkarzinome werden auch als sog. **periampulläre Karzinome** zusammengefasst.

Gutartige exokrine Pankreastumoren sind z.B. muzinöse und seröse Zystadenome, die intradukalen papillär-muzinösen Neoplasien (IPMN`s) Grad I (mit niedriger Dysplasie), die auch vom Gangsystem ausgehen, und sog. Azinuszelladenome oder auch einmal sog. Hamartome (Fehlbildungen) des Pankreas.

Endokrine oder auch neuroendokrine Tumore (NET) machen nur ca 2% der Pankreastumore aus. Ca 30-40 % sind sog. nicht-hormon-produzierende Tumore, die keine Hormone in das Blut abgeben. Hier überwiegen die gutartigen Tumore.

Insgesamt selten sind **Metastasen anderer Tumore** in der Bauchspeicheldrüse, wie z.B. Metastasen von Lungenkarzinomen, Nierenzellkarzinomen oder auch Lymphomen, wie z.B. bei dem folgenden Patienten:

Bei dem 50 jährigen Patienten wurde von drei verschiedenen Institutionen (einschließlich Ausland) die Diagnose eines Pankreasschwanzkarzinoms gestellt und eine Chemotherapie auf Gemcitabine-Basis empfohlen. Da das CA 19-9 im Blut im Normbereich lag, dazu noch "Milzmetastasen" vorlagen, wurde die Diagnostik wiederholt und auch durch eine Punktionshistologie ergänzt. Tatsächlich handelte es sich um ein **malignes Lymphom**, das sich unter entsprechender Therapie vollständig zurückbildete.

Bei einem anderen Patienten bereiteten Lymphknotenmetastasen eines Dickdarmkarzinoms erhebliche differentialdiagnostische Probleme. Ein 46 jähriger Patient wurde Anfang 2013 aus einer renommierten Universitätsklinik zur Chemotherapie bei Verdacht auf ein fortgeschrittenes Pankreaskopfkarzinom überwiesen. Seit 2 Monaten Oberbauchbeschwerden, vergrößerte und von Metastasen durchsetzte Leber, CA 19-9 von ca. 112 000 U/ml, zahlreiche Lymphknoten in der Leberpforte und um den Pankreaskopf herum. Eine große Raumforderung im Pankreaskopfbereich, nicht sicher als Lymphknotenmetastase oder als primärer Pankreaskopftumor zu interpretieren. Die Diagnose basierte auf der Klinik, einem CT, dem Tumormarker CA 19-9, einer ERCP und einer Endosonographie. Schließlich Entwicklung eines Ikterus infolge einer distalen Gallengangsstenose, die eine Stent-Versorgung erforderlich machte. Wir ergänzten die Diagnostik um die CEA-Bestimmung im Serum (195 ng/ml) und um eine totale Coloskopie. Es fand sich ein Dickdarmkarzinom im Bereich des Colon ascendens als Primärtumor.

Die nachfolgenden Ausführungen beziehen sich auf die sog. duktalen Karzinome der Bauchspeicheldrüse.

TNM Klassifikation und Stadieneinteilung der duktalen Pankreaskarzinome

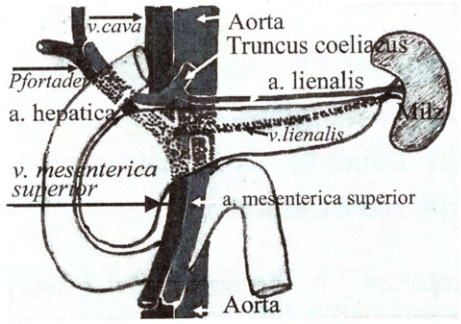
Die Pankreaskarzinome werden nicht nur bezüglich der Lage in der Bauchspeicheldrüse und des histologischen Aufbaues unterschieden, sondern auch nach der Differenzierung der Tumorzellen (Grading) und nach der Größe und Ausbreitung des Tumors (TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung = Staging).

Das Grading (G) unterteilt die Tumorzellen in G1=gut differenziert, G2 =mäßig differenziert, G3=schlecht differenziert und G4=undifferenziert.

Das T der TNM-Klassifikation beschreibt die Karzinome nach der Größe, ob sie noch auf die Bauchspeicheldrüse begrenzt sind und ob sie die Grenze des Organs überschreiten, in die benachbarten Organe, wie Magen, Zwölffingerdarm, oder auch in die großen venösen oder arteriellen Oberbauchgefäße einwachsen (vena portae (Pfortader), v. lienalis, vena mesenterica superior und inferior bzw. truncus coeliacus, a. hepatica communis, a. mesenterica sup. und/oder a. lienalis bzw.)

Das N beschreibt, ob Lymphknoten befallen sind.

Das M gibt an, ob Fernmetastasen vorliegen, z.B. in der Leber oder z.B. der Lunge.



Skizze der großen Gefäße um die Bauchspeicheldrüse

Erfolgt die Klassifikation nach der Operation durch den Pathologen, wird jeweils ein „p“ vorangestellt, z. B. pT, pN, pM.

⇒ **T-Stadien (Ausbreitung des Tumors):**

⇒ T0: kein Primärtumor nachweisbar

⇒ Tis: Carcinoma in situ

⇒ pT1 (auch PT1a): Tumor kleiner als 2 cm, aber noch auf die Bauchspeicheldrüse begrenzt

⇒ pT2 (auch PT1b): Tumor über 2 cm, aber noch auf die Bauchspeicheldrüse begrenzt

⇒ pT3 (auch PT2): begrenzte Ausdehnung über die Bauchspeicheldrüse hinaus, z. B. in das Duodenum (Zwölffingerdarm), den Gallengang oder in das die Bauchspeicheldrüse umgebende Gewebe

⇒ pT4 (auch PT3): direkte Ausdehnung des Tumors in die Milz, in den Magen, in den Dickdarm oder in die Blutgefäße

⇒ **N-Stadien (betroffene Lymphknoten):**

⇒ pN0: kein Befall von Lymphknoten

⇒ pN1: Befall von Lymphknoten

⇒ pNX: nicht beurteilbar

⇒ **M-Stadien (Tochtergeschwülste):**

⇒ pM0: keine Leber- oder Fernmetastasen

⇒ pM1: Leber bzw. Fernmetastasen vorhanden

⇒ pMX: nicht beurteilbar

Stadium I entspricht T1, N0, MO und T2, N0, MO
Stadium II entspricht T3, N0, MO
Stadium III entspricht jedem T, N1, MO
Stadium IV entspricht jedem T, jedem N, M 1

TNM-Klassifikation *der Pankreaskarzinome und* ***Stadieneinteilung***

Durch Zuordnung weiterer Indexzahlen kann der Grad der Ausbreitung zusätzlich näher beschrieben werden. L1 = Infiltration der Lymphgefäße, V1= Infiltration der kleinen Gefäße, Pn= perineurale Infiltration.

Zusätzlich gibt es die sog. R-Klassifikation des Chirurgen und Pathologen:

- ⇒ RX- Das Vorhandensein von Tumorresten kann nicht beurteilt werden
- ⇒ R0- Kein restliches Tumorgewebe feststellbar
- ⇒ R1- Restliches Tumorgewebe lässt sich nur bei der mikroskopischen Untersuchung feststellen
- ⇒ R2- Restliches Tumorgewebe kann mit dem bloßen Auge festgestellt werden.

Symptome/Beschwerden

Die klinischen Beschwerden (Symptome) eines duktalen Pankreas-Adenokarzinoms sind insbesondere 4 Bereichen zuzuordnen:

1) Beeinträchtigungen der Funktionen der Bauchspeicheldrüse
2) Einwachsen des Tumors in benachbarte Organe (Gallenwege, Duodenum, Magen), in die großen Bauchgefäße wie die Pfortader (vena portae) und die ihr zufließenden v. mesenterica und v. lienalis und in die großen Eingeweidearterien (truncus coeliacus, arteria mesenterica superior, a. lienalis)
3) Einwachsen des Tumors in intrapankreatische Nerven bzw. in die retropankreatischen Nervenplexus (plexus coeliacus = Teil des "Sonnengeflechts")
4) Ausbreitung (Metastasierung) des Tumors innerhalb der Bauchhöhle (Karzinose des Bauchfells (Peritoneum)) und/oder in die Leber (Lebermetastasen), in benachbarte Lymphknoten oder entferntere Organe wie Lunge und Knochen.

Zu 1) Klinische Symptome einer tumorbedingten Zerstörung des Pankreasgewebes mit Funktionseinschränkung sind die bereits aufgeführten **Verdauungsbeschwerden (Blähungen, Leistungsminderung, Körpergewichtsverlust, Fettstühle und Durchfälle u.a.)** und evtl. ein **Diabetes mellitus Typ 3c**.

Ein Diabetes kann auch bis zu 1-2 Jahre vor dem Auftreten anderer Symptome als sog. Erstsymptom eines Pankreaskarzinoms von Patienten berichtet werden. Daher sollte u.E. bei einem **über 40-50 Jahre alten Patienten**, bei dem ein Diabetes mellitus neu entdeckt wird, immer auch eine Untersuchung der Bauchspeicheldrüse mit der Frage nach einer Tumorerkrankung durchgeführt/veranlasst werden.

Zu 2) Karzinome des Pankreaskopfes, die in der Nähe des Gallengangs entstehen, führen häufig zu einer Gelbverfärbung des Augenweißes und der Haut (**Ikterus von Skleren und Haut**) durch Einengung und Abflussbehinderung des Galleflusses, da der Gallengang (ductus choledochus) in der Regel durch den Pankreaskopf hindurchzieht, um dann meist zusammen mit dem Pankreasgang gemeinsam durch die Papille (papilla Vateri) über die Ampulla Vateri in den Zwölffingerdarm einzumünden. Gleichzeitig mit dem Haut- und Skleren-Ikterus berichten die Patienten

über eine **Verfärbung von Stuhl und Urin**. Als Folge der verminderten Ausscheidung von Bilirubin mit der Galle in den Darm wird der Stuhl heller, als Folge einer kompensatorisch vermehrten Bilirubinausscheidung über die Nieren wird der Urin dunkler.

Weitere klinische Symptome eines Pankreaskarzinoms, das die Pankreasgrenzen überschreitet, sind z.B. die Folgen einer **Behinderung der Magenentleerung und der Duodenalpassage**, wie z.B. **Übelkeit, Inappetenz, Druckgefühl im Oberbauch bis zu zunehmendem Erbrechen**.

Zu 3) Häufig sind auch **"Rückenschmerzen"** Erstsymptom eines Pankreaskarzinomleidens, hervorgerufen durch Einwachsen des Tumors in intrapankreatische Nerven oder in die retroperitonealen Nervenplexus.

Die Schmerzen im Rücken werden auch heute noch vielfach zunächst als Wirbelsäulenbeschwerden fehlgedeutet und behandelt. Hierdurch kann für den Patienten wertvolle Zeit verstreichen.

Zu 4) Am häufigsten metastasieren Pankreaskarzinome in die umliegenden Lymphknoten, die Leber und den Bauchraum (Peritonealkarzinose). Häufigste Beschwerden einer **Lymphknoten- und/oder Lebermetastasierung** sind **Druckgefühl und Schmerzen** im Oberbauch, häufig auch atmungsabhängig im rechten Oberbauch. Bei fortgeschrittener **Lebermetastasierung** kommen ein Funktionsausfall der Leber bis hin zu einem **Ikterus (Gelbsucht)** und eine zunehmende allgemeine **Leistungsschwäche und spätere Bewusstseinstrübung** (bis hin zum Leberkoma) hinzu. Häufigste Beschwerde einer **Peritonealkarzinose** ist ein zunehmender Bauchumfang durch Wasserabsonderung/-ansammlung im Bauchraum (**Ascites**).
Bei einigen Patienten können aber auch Beschwerden als Erstsymptome eines Pankreaskarzinoms auftreten, die den Betroffenen primär gar nicht an eine Erkrankung der Bauchspeicheldrüse denken lassen. Als sog. **"paraneoplastisches Syndrom"** ist z.B. die **Thrombose großer Venen**, z.B. der unteren Extremitäten, d.h. der Unter- und Oberschenkelvenen (Beinvenenthrombose) beschrieben, auch als **Thrombophlebitis migrans**. Folglich sollte insbesondere bei älteren Patienten mit einer neu aufgetretenen Beinvenenthrombose bei sonst "leerer" Vorgeschichte auch immer an ein Pankreaskarzinom gedacht und eine entsprechende Differentialdiagnostik eingeleitet werden.

Pat. M. K.	51 J.							
	Aug 00	**Jan 01**	**Mai 01**	**Juli 01**	**Aug 01**	**Okt 01**	**Dez 01**	**Jan 02**
Rücken-Schmerzen	(+)	+	++	++	++		++	++
KG	75	79	77	66			63	62
Orthopäde		+	+	Kur			+	
Psychiater							Mittelschwere Depression +	
MDK								+ Depression → Psychotherapie
Internist								+
CA 19-9 U/ml								**1004**
CT								**PaCa**

Schematische Darstellung des Krankheitsverlaufes eines Patienten, bei dem Rückenschmerzen das erste Symptom seines Pankreaskarzinomleidens darstellten. Das Tumorleiden wurde im Januar 2002 durch einen erhöhten CA 19-9 Wert und eine Raumforderung im Pankreasschwanz im CT diagnostiziert. Eine frühzeitigere Bestimmung des CA 19-9 im Blut hätte den Verdacht und dann die Diagnose eines Pankreaskarzinoms sicher mehrere Monate frühzeitiger stellen lassen, da das CA 19-9 im Rahmen der Erstdiagnose im Januar 2002 bereits auf 1004 U/ml erhöht war (Normbereich < 37 U/ml).

Metastasen eines Pankreaskarzinoms **in Lunge und/oder Brustfell (Pleura)** sind bei Tumoren im Pankreasschwanz häufiger als bei Kopfkarzinomen, insgesamt aber seltener als Lymphknotenmetastasen im Oberbauch und Lebermetastasen. Sie können zu **atemabhängigen Beschwerden** und zu zunächst leichter, dann aber insbesondere bei körperlicher Belastung zunehmender **Luftnot** führen. Sehr seltene **Gehirnmetastasen** können zu auffallenden Wesensänderungen, Bewusstseinsstörungen und evt. auch zu lokalen Ausfällen führen. **Knochenmetastasen** sind insgesamt selten. **Schmerzen** im Bereich der Wirbelsäule oder im Becken-/Hüftbereich können erste Symptome sein. Auch **Hautmetastasen** sind bei einigen Patienten zu beobachten.

Differentialdiagnose zwischen gut- und bösartig

Wie schon zuvor erwähnt, können alle Beschwerden, die Erstsymptome eines Pankreaskarzinomleidens sein können, auch andere, "harmlosere" Ursachen haben.

Magengeschwüre und **Magenschleimhautentzündungen**, **Gallensteine**, chronische Entzündungen der Bauchspeicheldrüse (**chron. Pankreatitis**), funktionelle Erkrankungen des Dünn- und Dickdarms oder sog. vertebragene (Wirbelsäulen-) Beschwerden sind hier zu nennen.
Eine chron. Pankreatitis, **alkoholtoxisch** bedingt oder auch als seltenere Form einer sog. **autoimmunen Pankreatitis,** betrifft nicht immer gleichmäßig die gesamte Bauchspeicheldrüse. Sie kann auch lokal begrenzt oder umgrenzt auftreten (sog. **entzündlicher Pseudotumor**) und dann die Differentialdiagnose zum Pankreaskarzinom sehr schwierig gestalten. In Einzelfällen ist die sichere Diagnose nur durch eine Operation möglich.

Die differentialdiagnostischen Schwierigkeiten seien kurz an 2 Patienten aus dem Jahre 2010 erläutert:

Ein 49 jähriger Patient klagte seit ca 6 Monaten über rezidivierende Anstiege der Amylase und Lipase, schließlich über eine Einengung des Gallengangs mit Gelbsucht als Folge einer "Raumforderung" im Pankreaskopfbereich. Er war früher starker Raucher. Daraufhin wurde eine Whipple-Operation durchgeführt. Die Histologie ergab kein Karzinom, sondern das typische Bild einer Autoimmunpankreatitis, die sich im weiteren Verlauf als Primärmanifestation eines Lupus erythematodes erwies.

Ein anderer Patient, 47 Jahre, stellte sich den Ärzten vor mit rezidivierenden Erhöhungen der Amylase und Lipase seit ca 3 Monaten. Im CT kein Hinweis auf einen Tumor. Es fand sich nur eine umschriebene Einengung des Pankreasgangs im Pankreaskörper mit leichter Erweiterung des Gangsystems vor der Enge. Nach der Endosonographie war der Untersucher sich aber ganz sicher, dass er das Bild einer Autoimmunpankreatitis vor sich hatte. Der CA 19-9 - Wert im Blut lag im oberen Grenzbereich. Nach 3 monatiger Behandlung mit Cortison war das CA 19-9 leicht, aber signifikant angestiegen. In der Endosonographie fand sich jetzt ein vager Verdacht auf eine Raumforderung. Trotzdem entschied man sich zur Operation. Operation: Linksresektion der Bauchspeicheldrüse. Diagnose: exokrines Pankreaskarzinom (pT3,pN0,R0,G2). Anschließend adjuvante Chemotherapie.

Als Regel sollte daher u.E. gelten, dass die weiter oben genannten Beschwerden spätestens dann, wenn sie nicht innerhalb von 3-4 Wochen anderweitig erklärt und auch effektiv behandelt werden können, grundsätzlich immer an ein Pankreaskarzinom denken lassen und eine entsprechende Diagnostik veranlassen sollten. Dies gilt insbesondere für ein Lebensalter, in dem das Pankreaskarzinom statistisch zunehmend häufiger auftritt, das heißt **ab dem 40. – 45. Lebensjahr**.

Denn es gilt: Je früher ein Pankreaskarzinom entdeckt wird, desto größer ist die Chance einer Heilung durch eine Operation, oder - wenn nicht mehr durch Operation heilbar – desto besser sind die Voraussetzungen für Maßnahmen mit dem Ziel einer besseren Prognose, das heißt einer besseren Lebensqualität und Verlängerung der Überlebenszeit.

III) DIAGNOSTIK

Einführung

In den vergangenen 30-40 Jahren ist auf dem Gebiet der Diagnostik von Pankreaskarzinomen sehr viel gearbeitet und verbessert worden.

Auf dem Gebiet der sog. **bildgebenden Diagnostik** sind insbesondere die Ultraschalluntersuchung (US), die Computertomographie(CT), die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) mit den zusätzlichen Möglichkeiten der nicht-invasiven Darstellung der Gallenwege und des Pankreasgangsystems (MR-Cholangio-Pankreatikographie (MRCP)) sowie der nicht-invasiven Darstellung der Oberbauchgefäße (MR-Angiographie) und die Entwicklung der Positronen-Emissions-Tomographie (PET), heute durchgeführt als PET-CT, zu nennen.

Auf dem Gebiet der **Endoskopie** sind die Möglichkeiten der endoskopischen Darstellung der Gallenwege und des Pankreasgangsystems (endoskopisch-retrograde-Cholangio-Pankreaticographie (ERCP)) und die Möglichkeit der Ultraschalluntersuchung der Bauchspeicheldrüse über ein an der Endoskopspitze angebrachtes US-Gerät (endoskopische Ultraschalluntersuchung=Endosonographie=EUS) zu nennen.

Diese bildgebende Diagnostik kann in Einzelfällen durch eine **Bauchspiegelung (Laparoskopie**) ergänzt werden. Die Indikation wird heute im Rahmen der Primärdiagnostik aber nur selten gestellt.

Unter den **Laboruntersuchungen** hat die Einführung der Bestimmung sogenannter Tumormarker(TM) im Blut, insbesondere des CA 19-9 im Jahre 1983, eine wesentliche Verbesserung gebracht. Auch hier allerdings nicht so sehr für eine Frühdiagnostik, sondern für eine frühzeitigere Diagnostik und insbesondere für die Verlaufskontrolle eines bereits diagnostizierten Pankreaskarzinoms, und hier insbesondere zur Therapiekontrolle.

Untersuchungen, die noch vor 40 Jahren die Diagnostik bestimmt haben, die Röntgenuntersuchung von Magen und Zwölffingerdarm (MD-Passage), die Gefäßdarstellung der großen Oberbauchgefäße über einen in die Gefäße von der Leiste hochgeschobenen Katheter (Angiographie) und auch die sog. Pankreasszintigraphie (vergl. auch Klapdor, Pietsch,

Schreiber: Diagnostik des Pankreaskarzinoms, Med. Welt, 1979, 1217) spielen heute in der Primärdiagnostik keine Rolle mehr.

Da die Bauchspeicheldrüse von außen nicht zu tasten ist, sie liegt tief versteckt im Oberbauch, sollten diese Möglichkeiten der Diagnostik frühzeitig eingesetzt werden, wenn sich aus den Schilderungen der Patienten ein Hinweis/Verdacht auf eine Pankreaserkrankung ergibt.

Für eine frühzeitige Diagnostik eines Pankreaskarzinoms ist es daher wichtig, dass der Patient mit seinen Beschwerden nicht erst nach mehrwöchigem/mehrmonatlichem Abwarten seinen Arzt aufsucht, und dass sein Arzt eine Erkrankung der Bauchspeicheldrüse immer in die Differentialdiagnose von Oberbauch- und evtl. auch Rückenbeschwerden einbezieht, u.E. insbesondere ab dem 40. Lebensjahr.

Heute sollte es eigentlich nicht mehr vorkommen, dass ein Patient mit Oberbauchbeschwerden zwar zur Magenspiegelung überwiesen wird, eine Ultraschalluntersuchung des Oberbauches, evtl. auch ein CT oder MR oder auch eine CA-19-9-Bestimmung aber erst mehrere Monate später angesetzt werden, wenn die Beschwerden fortbestehen oder wenn sie nach einer evtl. vorübergehenden Besserung durch Medikamente, wie z.B. Magensäuresekretionshemmer, wieder stärker werden.
Eine derartige Verzögerung der Diagnostik eines Pankreaskarzinoms um mehrere Monate kann für den Patienten Inoperabilität bedeuten!

Im Rahmen der Erstdiagnostik des Pankreaskarzinomleidens sind diese Untersuchungen Voraussetzungen für die Beantwortung der folgenden Fragen:

⇒ liegt wirklich ein Tumorleiden der Bauchspeicheldrüse vor?

⇒ wo wächst der Tumor in der Bauchspeicheldrüse?

⇒ wieweit ist die Krebserkrankung schon über die Organgrenzen hinaus fortgeschritten?

⇒ gibt es Metastasen?

⇒ handelt es sich um ein Adenokarzinom oder um einen neuroendokrinen Tumor?

Die Beantwortung dieser Fragen ist Voraussetzung, um einen Pankreaskarzinom-Patienten möglichst frühzeitig und unter Ausschöpfung der heutigen therapeutischen Möglichkeiten so gut wie möglich zu behandeln. Alle diese Untersuchungen können ambulant durchgeführt werden.

Dies gilt auch für eine evtl. heute noch als erforderlich angesehene Gefäßdarstellung der großen Oberbauchgefäße über einen in die Gefäße von der Leiste hochgeschobenen Katheter (Angiographie). Allerdings kann auf diese invasive Untersuchung heute in der Regel angesichts der guten Möglichkeiten der Endosonographie und der MR-Angiographie verzichtet werden.

US, CT und Endosonographie erlauben darüber hinaus eine **gezielte Punktion** tumorverdächtiger Veränderungen im Pankreasbereich oder, wenn es klinisch erforderlich sein sollte, z.B. in der Leber, entweder von außen durch die Haut oder über ein Endoskop mit einem Schallkopf an der Spitze (Endosonographie) vom Magen/Darm aus durch die Schleimhaut, jeweils unter Sicht des Untersuchers, um über die weitere cytologische bzw. histologische Untersuchung die Diagnose zu sichern.

In einem Ratgeber wird empfohlen, nicht ungeduldig zu werden, wenn es evtl. sogar Wochen dauern kann, bis alle Untersuchungen abgeschlossen sind, "denn je gründlicher Sie untersucht werden, desto genauer kann die weitere Behandlung auf Sie zugeschnitten werden."

Es ist sicher richtig, dass eine sorgfältige und gründliche Diagnostik erforderlich ist. Aber es sollte heute schon möglich sein, die Diagnostik in der überwiegenden Zahl der Patienten innerhalb von 1-2 Wochen nach erstem Verdacht auf eine bösartige Erkrankung der Bauchspeicheldrüse durchzuziehen.

Ultraschall (US)

Bei einem Patienten mit Beschwerden im Oberbauch sollte nach einer ausführlichen Befragung (Anamnese) und einer klinischen Untersuchung gleichzeitig mit den Laboruntersuchungen eine Untersuchung mit Ultraschall als erstem bildgebenden Verfahren durchgeführt werden.

Hier werden Schallwellen, die von einem „Schallkopf" (piezoelektrischer Quarz) ausgestrahlt und in Abhängigkeit von Tiefe und Beschaffenheit von Strukturen unterschiedlich schnell und intensiv reflektiert werden (Schallkopf=Empfänger), genutzt, um ein Bild tieferliegender Strukturen zu erstellen.

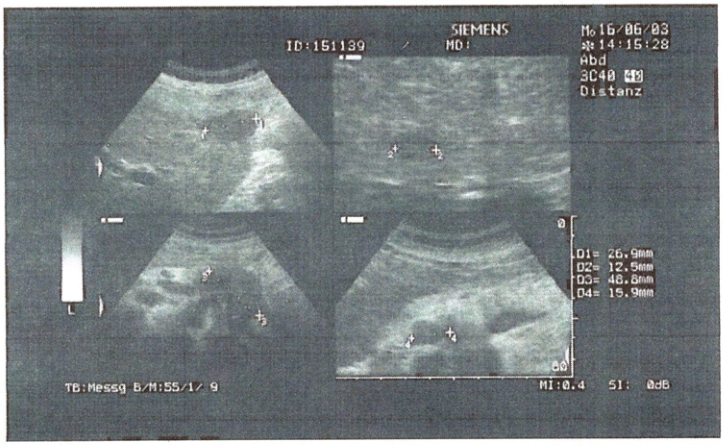
Die US-Untersuchung erlaubt ohne Belastung des Patienten, schmerzfrei, risikofrei, ohne Strahlenbelastung und damit auch kurzzeitig wiederholbar eine Beurteilung der Leber, der Gallenblase und der Gallenwege, der großen Gefäße des Oberbauches, beider Nieren und der Milz sowie - allerdings nicht immer zufriedenstellend - der Bauchspeicheldrüse. Meist lassen sich der Kopf und der Körper des Pankreas zufriedenstellend darstellen, eine Beurteilung des Pankreasschwanzes ist aber bei einigen Patienten infolge von Störfaktoren, wie Luftüberlagerungen, erschwert.

Ein US-Befund: "Pankreas o.B." oder "Pankreas im eingesehenen Bereich o.B." kann nur dann beruhigen, wenn gleichzeitig angegeben ist, ob wirklich alle Bereiche der Bauchspeicheldrüse gut eingesehen und damit auch verwertbar beurteilt werden konnten.

Im Ultraschall lassen sich bei Nutzung von Geräten, die eine sog. farbkodierte Doppleruntersuchung (**"Farbdoppler-Sonographie"**) erlauben, auch die arteriellen großen Gefäße des Oberbauches, zumindest deren Abgang von der Hauptschlagader (Aorta), und die großen Venen (v. portae, v. mesenterica und v. lienalis) gut darstellen. In dieser Untersuchung wird der Blutfluß in Bezug auf den Schallkopf dargestellt, in roter Farbe der Blutfluß zum Schallkopf hin, in blauer Farbe der Blutfluß vom Schallkopf weg.

Die Darstellung von Lebermetastasen und Gefäßen konnte darüber hinaus in den letzten Jahren durch technische Weiterentwicklungen und den gleichzeitigen Einsatz spezieller Kontrastmittel für die Sonographie verbessert werden (sog. **Kontrastmittel-Sonographie**).

Die US-Untersuchung ist auch eine sehr geeignete Methode, um nicht-invasiv Bauchwasser zu erkennen, beim liegenden Patienten insbesondere im Unterbauch hinter der Blasenregion (meist der tiefste Punkt der Bauchhöhle im Liegen). Bei gegebener klinischer Notwendigkeit kann das Bauchwasser auch über eine **ultraschall-gesteuerte Punktion** der Bauchhöhle abgelassen werden.



Sonographischer Nachweis eines Tumors im Körper der Bauchspeicheldrüse (links unten) mit Lebermetastasen (oben links und rechts) und einem Lymphknoten oberhalb des Pankreaskopfes (rechts unten).

Im Bedarfsfall kann eine Sonographie auch während einer Operation durchgeführt werden **(intraoperative Sonographie)**, um dadurch die praeoperative bildgebende Diagnostik mit CT und MRT zu ergänzen.

Computertomographie(CT) und Magnet-Resonanz-Tomographie(MRT)

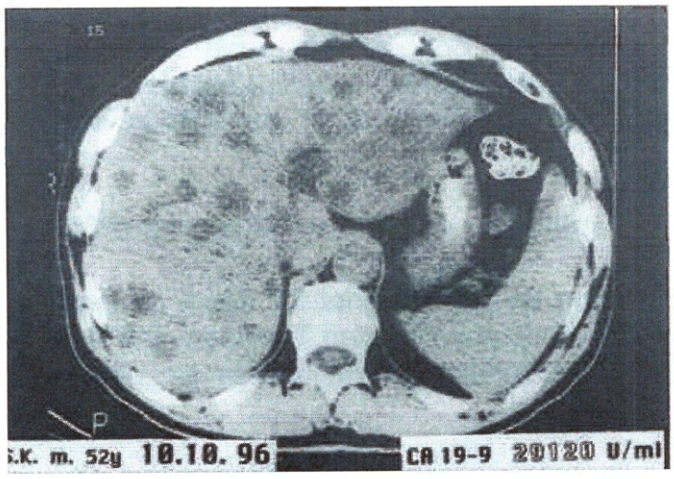
Die US-Untersuchung ist gut geeignet für einen ersten Überblick und für Verlaufskontrollen von diagnostizierten Tumoren. Sie lässt aber häufig angesichts einer nicht-optimalen Beurteilbarkeit einzelner Strukturen durch Störfaktoren Fragen offen.

Daher wird in der Regel noch ein weiteres bildgebendes Verfahren erforderlich, meist zunächst eine **Computertomographie (CT)**.

Über eine spezielle Röntgentechnik werden mittels eines mit einer Vielzahl von Detektoren bestückten Detektorkranzes die von den verschiedenen Strukturen der zu untersuchenden Gewebe/Organe unterschiedlich abgeschwächten Röntgenstrahlen als Signal empfangen, elektronisch aufgearbeitet und in einem Rechner über Dichtemessungen zu einem Bild verarbeitet.
Die CT-Untersuchung erlaubt z. B. im Gegensatz zum US immer eine Beurteilung der ganzen Bauchspeicheldrüse, da die Luft in den Darmschlingen im CT nicht stört. In Verbindung mit einer i.v. Kontrastmittelgabe (Angiographie, **"Angio-CT")** kann es der Sonographie auch in der Erkennung kleiner Lebermetastasen überlegen sein.

In Verbindung mit einer gleichzeitigen Gabe eines oralen Röntgen-Kontrastmittels ist auch eine ausreichende Darstellung des Magens und des oberen Dünndarms möglich, die die früher übliche Röntgenuntersuchung, die sog. Magen-Darm-Passage, weitgehend ersetzt hat und auch zu ersetzten vermag.

Die Möglichkeiten der CT konnten mit Geräten neuerer Generation in den vergangenen 10-15 Jahren wesentlich verbessert werden. Für die Qualität und Aussagekraft eines CT ist neben der Erfahrung des Untersuchers und der Schichtdicke der Aufnahmen daher auch die "Geräte-Generation" von wesentlicher Bedeutung.



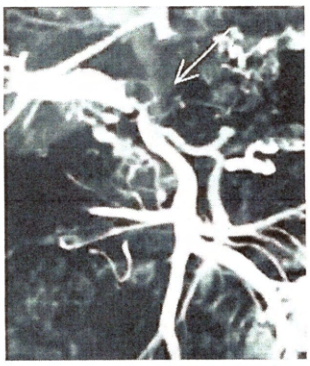
CT eines Patienten mit ausgedehnter Lebermetastasierung eines Pankreaskarzinoms

US und CT beruhen damit auf unterschiedlichen Techniken (Echoprinzip vs Röntgenuntersuchung). Beide sind vielfach sich ergänzende, aber nicht sich ersetzende Untersuchungen.

Neben US und CT hat heute auch die **MR-Untersuchung** (Magnet-Resonanz-Tomographie oder Kernspin-Untersuchung) ihren festen Platz in der bildgebenden Diagnostik, insbesondere, wenn gleichzeitig das Gallengangs- und das Pankreasgangssystem oder/und die großen Oberbauchgefäße Gegenstand der Untersuchung sind.

Die MR-Untersuchung basiert auf dem Anlegen und Lösen starker Magnetfelder. Dadurch werden Signale des Gewebes ausgelöst, die je nach Gewebsart unterschiedlich ausgeprägt sind und es dem Gerät erlauben, den anatomischen Aufbau der untersuchten Körperregion über die Magnetbilder zu rekonstruieren und als Bild wiederzugeben.

Die MRT führt zu keiner Strahlenbelastung. Ohne ERCP und ohne Katheter-Angiographie können die MR-CP (MR-Cholangio-Pankreaticographie) und die MR-Angiographie nach Gabe geeigneter i.v. Kontrastmittel heute zuverlässig und qualitativ hochwertig beide Gangsysteme und die Gefäße des Oberbauches darstellen. Die MR-Untersuchung zeigt mit geeigneten Kontrastmitteln auch eine sehr hohe Auflösung für die Erfassung kleiner Lebermetastasen.
Für das MRT gilt gleiches wie für das CT und die Sonographie. Neue Geräte-Generationen sind älteren Generationen in der Sensitivität deutlich überlegen.



Nachweis einer Einengung der Pfortader mittels einer MR-Angiographie bei Zustand nach Whipple-Operation eines Pankreaskopfkarzinoms

Es gibt aber auch Patienten, bei denen kein CT oder kein MRT eingesetzt werden können/sollten.
Im Falle einer zu erwartenden regelmäßigen, aber auch mehrjährigen bildgebenden Kontrolle sind aus Strahlenschutzgründen MRT-Untersuchungen vorzuziehen, ebenso bei Allergien gegen jodhaltige Kontrastmittel, wie sie für das CT in der Regel eingesetzt werden. Wenn im Rahmen eines operativen Eingriffs sog. Metall-Clips zur Naht der Anastomosen oder zum Verschließen von Gefäßen einsetzt worden sind, oder wenn ein Patient einen Herzschrittmacher oder ein Cochlea-Implantat trägt, ist dagegen ein MRT kontraindiziert. Auch ausgedehnte Tätowierungen könnten gegen ein MRT sprechen. Metall-Mikropartikel in den Tätowierfarben könnten in einzelnen Fällen zu Überwärmungen oder Beeinträchtigungen der Bildqualität führen.

Endoskopisch-retrograde Cholangio-Pankreaticographie (ERCP) und endoskopischer Ultraschall (EUS)

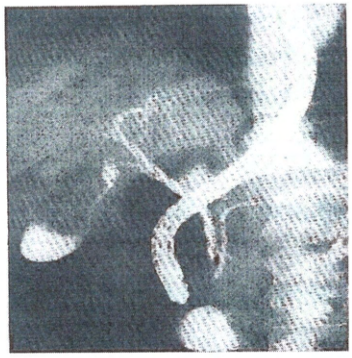
Die **ERCP,** die endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreaticographie, ist in den letzten Jahren im Rahmen der Primärdiagnostik eines Pankreaskarzinoms trotz der sehr guten Beurteilung des Gallengang- und Pankreasgang-Systems hinter die MR-CP in den Hintergrund getreten. Vorteile der MR-CP sind die fehlende Invasivität und damit auch der Wegfall der nicht selten nach einer ERCP auftretenden **post-ERCP-Pankreatitis**.

Für die ERCP wird die Spitze eines Endoskops im Zwölffingerdarm vor die Papille, die Einmündung des Pankreasgangs und damit meistens auch des Gallengangs, geschoben. Durch das Endoskop wird dann durch die Papille nach einem kleinem Einschnitt (sog. Papillotomie) ein Katheter in den Pankreas- und/oder Gallengang eingeführt. Dann wird unter Durchleuchtung Kontrastmittel in das Gangsystem gespritzt und zur Dokumentation des Befundes geröntgt.

Durch den Katheter können bei klinischer Indikation auch Pankreas- und/oder Gallensaft für weitere Analysen abgezogen werden. Darüber hinaus können heute durch das Führungs-Endoskop auch ein **Baby- oder Mini-Endoskop** in den Pankreasgang eingeschoben werden, zur Einsicht in das Gangsystem, aber auch zur Entnahme von Pankreassaft und Gangbiopsien. Auch ein intraduktaler Ultraschall scheint zumindest technisch über eine ERCP möglich zu werden.

Die ERCP wird heute im Rahmen der Primärdiagnostik eigentlich nur noch dann eingesetzt, wenn es bei einem Patienten sinnvoll erscheint, für die Differentialdiagnose reinen Pankreassaft für entsprechende cytologische oder laborchemische Untersuchungen zu gewinnen, wie im Falle der folgenden Patientin:

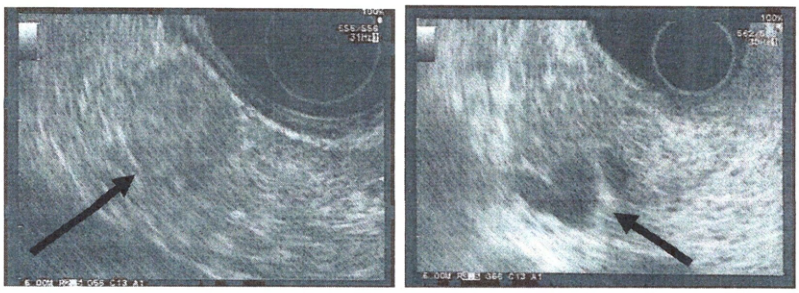
Die 53 jährige Patientin klagte seit 1 Jahr über rezidivierende Oberbauchbeschwerden. Die MR-CP ergab damals außer einem Pankreas divisum einen unauffälligen Befund. Langsam kam dann das klinische Bild einer exkretorischen Pankreasinsuffizienz (Gewichtsverlust, Fettstühle) hinzu. Aktuell, d.h. 1 Jahr später, fiel dann in der MRCP eine relevante Stenose im Korpus-Bereich der Bauchspeicheldrüse mit leicht erweitertem Gang (4mm) im Schwanzbereich auf. Kein Nachweis einer Raumforderung. Ebenfalls in der Endosonographie kein Tumornachweis, die Gangstenose im Korpus-Bereich wurde aber bestätigt. Es wurde der Patientin zur Operation geraten. Der Chrirug bestand aber auf einer Zytologie/Histologie. Darauf wurde eine Bürsten-Zytologie im Rahmen einer ERCP durchgeführt. Es fanden sich Adenokarzinomzellen. Die Operation (Linksresektion) bestätigte ein kleines Adenokarzinom, 1cm im Durchmesser: pT1,N0,M0.



ERCP des Gallenweg- und Pankreasgangsystems
(chronische Pankreatitis)

Bei der **EUS,** der endoskopischen Ultraschall-Untersuchung, ist an der Spitze eines Endoskops ein Ultraschallkopf angebracht, der dann vom Magen/Zwölffingerdarm aus, d. h. unmittelbar vor Ort, durch die Magen-/Darmwand eine Beurteilung der Bauchspeicheldrüse und der umgebenden Gewebe erlaubt.

Durch diese Untersuchung vor Ort werden Störfaktoren der externen, konventionellen Ultraschalluntersuchung, wie z.B. Darmluftüberlagerungen, umgangen. Die Untersuchung zeigt darüber hinaus eine höhere Auflösung und damit höhere Sensitivität dank einer niedrigeren unteren Nachweisgrenze von Veränderungen.



Endosonographisches Bild eines kleinen, 1cm messenden Tumors (links, histologisch: seröses Zystadenom) und eines Zystenkonglomerates von 1-1,5 cm Größe (histologisch: IPMN low grade)

Darüber hinaus bietet die EUS auch die Möglichkeit einer endosonographisch gesteuerten Punktion der Bauchspeicheldrüse bzw. eines Pankreastumors durch die Magen-/Darmwand.

Die EUS erlaubt damit:

- eine sorgfältige praeoperative Stadieneinteilung des Pankreaskarzinoms,
- eine bessere Differenzierung zwischen gut- und bösartigen Veränderungen,
- eine relativ zuverlässige Beurteilung einer möglichen Invasion der Wände der großen Oberbauchgefäße durch einen Tumor und damit vielfach auch
- eine gute Differenzierung zwischen noch resektablen und nicht mehr operablen Tumoren. Dies gilt auch hinsichtlich der Feststellung und Differenzierung von Veränderungen der umliegenden Lymphknoten.

Nach der aktuellen Datenlage scheint die EUS zur Zeit das geeignetste Verfahren, um kleine Tumore zu erfassen und zu differenzieren. Insbesondere im Bereich von Vorsorgeuntersuchungen bei Hochrisikopatienten

sollte von einem Ausschluss eines Pankreaskarzinoms nur nach erfolgter EUS ausgegangen werden.

Bauchspiegelung (Laparoskopie)

Die Bauchspiegelung untersucht die Bauchhöhle und die darin liegenden Organe mit speziellen Stablinsen-Optiken (starre Endoskope), die durch kleine Hautschnitte in die Bauchhöhle vorgeschoben werden.

Die sog. **diagnostische Laparoskopie** wird nur selten in der Primärdiagnostik des Pankreaskarzinoms eingesetzt. Sie kann zusätzliche Informationen z.B. durch Entdeckung kleiner Metastasen (wenige Millimeter) auf der Leberoberfläche bringen, die der Sonographie, dem CT oder MRT auch heute noch entgehen können. Eine Indikation wäre z.B., wenn der Tumor in US/CT oder MRT noch lokal auf die Bauchspeicheldrüse begrenzt zu sein scheint, andererseits aber ungewöhnlich hohe CA 19-9 Spiegel im Serum gemessen werden.

Zunehmend Bedeutung gewinnt dagegen die **laparoskopische Chirurgie**, bei der zusätzlich durch weitere kleinere Hautschnitte 2-3 Instrumente in die Bauchhöhle eingeführt werden, über die die Operationen dann - ohne einen großen Bauchschnitt - ausgeführt werden.

Laboruntersuchungen/Tumormarker

Nach dem ersten Gespräch zwischen Arzt und Patient und der anschließenden klinischen Untersuchung werden gleichzeitig mit der Ultraschalluntersuchung Analysen von Blutparametern im Labor durchgeführt.

Hierzu gehören z. B. die **Leberwerte** Gamma-GT, GOT, GPT und Bilirubin, die **Pankreasenzyme** Amylase und Lipase (evtl. ergänzt durch die Analyse der exkretorischen Pankreasfunktion über eine Stuhluntersuchung), die Nierenwerte **Creatinin und/oder Harnstoff-N**, das **Blutbild und die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)**, das **C-reaktive Protein** (CRP) und die **Blutzucker (BZ)-Bestimmung** und/oder die Analyse des **HbA1c**.

Mit der Frage nach einem Pankreaskarzinom bzw. dessen Verlaufskontrolle hat sich inzwischen auch die Bestimmung der sogenannten **Tumormarker (TM) CA 19-9 und/oder CEA** durchgesetzt.

TM sind Substanzen, die von einem Tumor selbst in das Blut abgegeben werden, oder aber von Organen des Patienten, durch den Tumor induziert. Aus ihrer Konzentration im Blut und dem Verlauf der Werte z. B. unter Therapiemaßnahmen sind mit gewissen Vorbehalten wertvolle Rückschlüsse auf ein Tumorleiden möglich.

Die sogenannten Adenokarzinome, d. h. die vom Pankreasgang ausgehenden Karzinome, produzieren ganz überwiegend den TM **CA 19-9** (Cancer Antigen 19-9). Vergleichbare Tumormarker sind das CA 50, CA 195 und das CA 242. Sie ergeben in der Regel nur gleichwertige, aber keine zusätzlichen Informationen. Sie sollten daher nicht routinemäßig zusätzlich zu dem CA 19-9 bestimmt werden.

Ein guter TM zweiter Wahl neben bzw. zusätzlich zum CA 19-9 ist dagegen das **CEA** (Carcino-Embryonale Antigen). Das CEA ist als TM länger als das CA 19-9 bekannt und als der Tumormarker der 1. Wahl für Dickdarmkarzinome anerkannt. Weitere TM, die in einzelnen Fällen auch für Pankreaskarzinompatienten von Bedeutung sein können, sind das **CA 125** (TM der 1. Wahl für das Eierstock(Ovarial)karzinom) und in sehr seltenen Fällen evtl. das **CA 72-4** (TM der 1.Wahl für das Magenkarzinom).

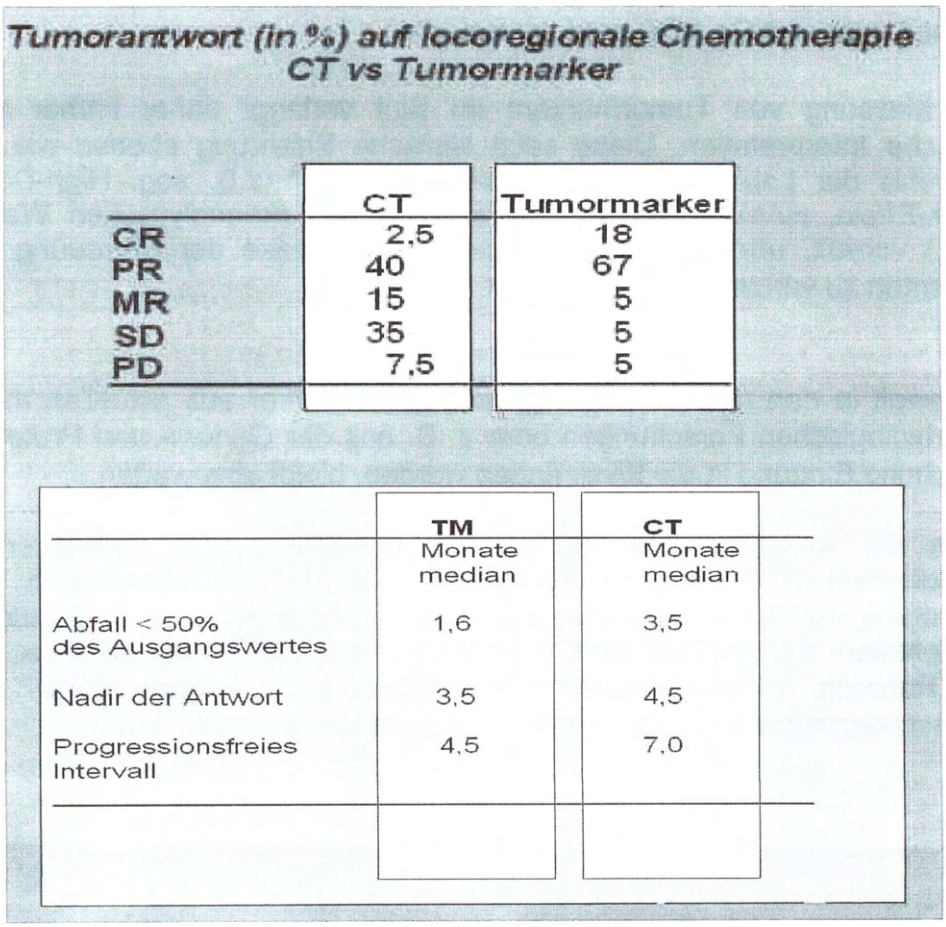
Die bisher vorliegenden Daten zeigen, dass ein sensitiver Tumormarker **im Vergleich zu den bildgebenden Verfahren** für die Mehrzahl der Patien-

ten den Verlauf eines Tumorleidens **empfindlicher und schneller** wiedergibt. Dies zeigen die nachfolgenden 2 Tabellen für das CA 19-9. Im Falle von TM-Bestimmungen im Abstand von ca. 4 Wochen zeigte das CA 19-9 eine Tumorantwort auf eine Chemotherapie empfindlicher an als die bildgebenden Verfahren (signifikant höhere Zahl an kompletten (CR) und partiellen Remissionen (PR)). Ebenso zeigt das CA 19-9 eine deutlich schnellere Antwort im Vergleich zum CT als bildgebendem Verfahren, hier gezeigt an der Zeit bis zum Erreichen des Nadirs, dem tiefsten Punkt des Abfalls nach Beginn der Chemotherapie, bzw. am sog. progressionsfreien Intervall, das ist die Zeit bis zum Nachweis einer erneuten Progression nach Beginn einer wirksamen Chemotherapie.

Bereits an dieser Stelle sei erwähnt, dass diese Tumormarker aber nicht für eine **Frühdiagnose von Pankreaskarzinomen** geeignet sind, d.h. zur Erkennung von Tumoren, die noch in hohem Prozentsatz durch eine Operation zu heilen sind. Ein „normaler Tumormarker" schließt daher ein kleines Pankreaskarzinom nicht aus. Es gibt auch einige wenige Patienten, bei denen auch ein großer Tumor zu keiner Erhöhung der CA 19-9 Konzentration im Blut führt. Bei fortgeschrittenen Pankreastumoren ist das CA 19-9 im Serum aber in über 80-90% erhöht.

Auch zeigen die Tumormarker keine sog. 100%ige **Tumor-Spezifität**, d.h. dass Anstiege im Blut auch einmal durch z.B. entzündliche Erkrankungen oder andere Erkrankungen oder Gewohnheiten bedingt sein können (z.B. vorübergehende Anstiege des CA 19-9 im Rahmen von Entzündungen der Gallenwege oder der Bauchspeicheldrüse, oder erhöhte Werte des CEA bei Erkrankungen der Nieren oder bei Rauchern).

Hieran muß insbesondere auch im Rahmen einer Erstdiagnostik gedacht werden, da falsch-hohe Werte durch eine Gallenwegsentzündung mit Gelbsucht oder durch eine Begleit-Pankreatitis möglich sind. Wird eine Gallenwegsentzündung z. B. vor einer Operation effektiv behandelt, dann kann das CA 19-9 vor der Operation abfallen, auch wenn ein bösartiger Tumor der Erkrankung zugrunde liegt. In einem derartigen Fall darf damit der mit dem Abfall des Bilirubins und der Entzündungsparameter einhergehende Abfall des Tumormarkers nicht vorschnell mit dem Ausschluß eines bösartigen Tumors gleichgesetzt werden. CA 19-9 und CEA zeigen auch keine 100%ige **Organspezifität**. Zwar führen vorwiegend duktale Pankreaskarzinome zu Anstiegen des CA 19-9 im Blut, aber auch andere Tumoren, wie z.B. Dickdarm- oder Ovarialkarzinome,



Informationsgewinn unter palliativer Chemotherapie durch monatliche Bestimmung des CA 19-9 im Vergleich zur 8-wöchentlichen CT-Untersuchung bei 40 Patienten mit einem Pankreaskarzinom unter locoregionaler/ systemischer Chemotherapie mit einer Kombination von Gemcitabine + Mitomycin-C.

Oben: *Signifikant höhere Tumorantwort (CR/PR/MR) im Tumormarkerverlauf im Serum im Vergleich zur Tumorgröße im CT unter der Chemotherapie.*

Unten: *Nachweis einer schnelleren Reaktion des Tumormarkers auf die Therapie (schnellerer Abfall und früherer Nadir) im Vergleich zur Tumorgröße im CT und schnellerer erneuter Anstieg der Tumormarker im Blut im Vergleich zur Tumorgröße als Ausdruck einer erneuten Progression des Tumorleidens. Entsprechend ist das sog. progressionsfreie Intervall bei Wahl des Tumormarkers als Verlaufsparameter kürzer als bei Wahl der bildgebenden Verfahren.*

können vermehrt CA 19-9 produzieren.

Die Messung von Tumormarkern im Blut verlangt daher immer eine kritische Interpretation. Diese setzt klinische Erfahrung ebenso wie die Kenntnis der Laborverfahren und evtl. "Tücken" (z.B. sog. High-Dose-Hook-Effekt, HAMA-Phänomen, Beachtung des präanalytischen Weges usw.) voraus, um Fehlinterpretationen im Interesse der Betreuung der Patienten zu vermeiden.

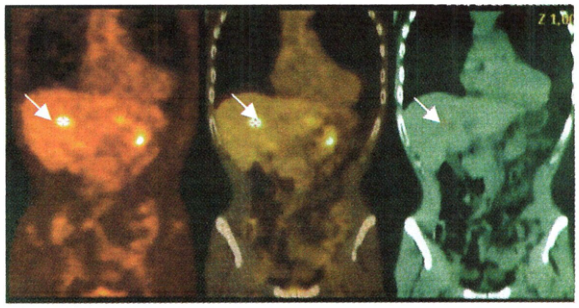
Inwieweit in den nächsten Jahren evtl. neue Marker aus aktuellen molekularbiologischen Forschungen oder z. B. aus der Genom- und Proteomforschung Eingang in die Klinik finden werden, bleibt abzuwarten.

Auch die weitergehende Klärung der Bedeutung sog. zirkulierender Tumorzellen (CTC) für die Diagnostik und Verlaufsbeobachtung von Tumorerkrankungen bleibt zur Zeit noch weiteren Arbeiten und Studien vorbehalten. Es wird diskutiert, dass Zahl und Verhalten der CTC vor und im Rahmen einer Tumortherapie Hinweise auf Aggressivität und Metastasierungsrate eines Tumors/Tumorleidens geben können.

Positronen-Emissions-Tomographie (PET bzw. PET-CT)

Bei der PET-Untersuchung, einer Ganzkörper-Untersuchung, wird eine in die Vene injizierte "markierte" Substanz, in diesem Fall die radioaktiv markierte ^{18}Fluor-Desoxyglucose (FDG), wie die Glucose in die Tumorzellen aufgenommen und deren weitere Verstoffwechselung im Organismus sichtbar gemacht.

Tumore werden entdeckt, wenn sie die markierte Testsubstanz stärker anreichern als ein gesundes Gewebe. Deshalb sollte der Patient im nüchternen Zustand und mit gut eingestellten **Blutzuckerwerten** untersucht werden, damit der Tumor möglichst viel der injizierten Desoxyglucose aus dem Blut aufnimmt.
Dieses Verfahren kann in einzelnen Fällen auch kleinere Tumore erkennen als die anderen genannten bildgebenden Verfahren. Darüber hinaus kann diese Untersuchung bei einigen Patienten auch zur Differentialdiagnose zwischen gutartigen und bösartigen Veränderungen beitragen.



Nachweis einer Lebermetastase eines Pankreaskarzinoms im PET-CT (mit ^{18}Fluor-DG)

Aber auch die PET-Untersuchung kann sog. falsch positive oder auch falsch negative Ergebnisse liefern. Eine Verbesserung stellt die Kombination von PET und CT (PET-CT) dar mit der Möglichkeit, die Auffälligkeiten im PET den im CT dargestellten Organstrukturen besser zuordnen zu können. Diese Kombination ist heute Standard. Damit sinkt auch die Rate falsch positiver Ergebnisse. Falsch negative Ergebnisse sind bei noch kleinen Tumoren z.B. möglich, wenn der Stoffwechsel des Tumors oder seiner Metastasen nur gering aktiv ist.

PET bzw. PET-CT sind bisher von den gesetzlichen Krankenkassen nicht allgemein anerkannt. Ein Antrag auf Kostenübernahme wird von der GKV auch nach Vorlage eines ärztlich begründeten Antrags nicht immer übernommen.

Die PET Untersuchung könnte in den kommenden Jahren auch in die Verlaufsuntersuchungen von Tumorleiden unter Therapie Eingang finden, da sie als „funktioneller Parameter" schneller als die bildgebenden Verfahren US, CT oder MR die Wirksamkeit einer Therapie oder auch einen erneuten Progress einer Tumorerkrankung anzeigen könnte.

Skelettszintigramm

Ein Skelettszintigramm hilft bei der Suche nach Tumorabsiedlungen in den Knochen (Knochenmetastasen).

Den Patienten wird eine schwach radioaktive Substanz, meist ^{99m}Tc-markierte Bisphosphonate, gespritzt, die sich in den Knochen anreichert und Metastasen entweder als Defekte oder als Anreicherungen im szintigraphischen Bild zeigt.

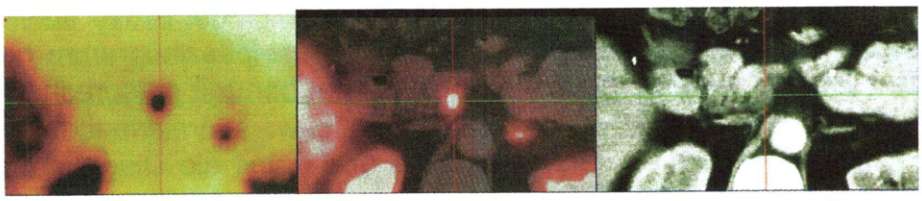
Die Sklelettszintigraphie ist eine Ganzkörperuntersuchung, die ohne nennenswerte Belastung des Patienten durchgeführt wird.

Falls erforderlich, kann heute eine höhere Sensitivität mit einem – allerdings teureren - PET/CT mit ^{18}F-Natriumfluorid erreicht werden.

Besteht der Verdacht, dass Metastasen nur im Bereich der Brust- und/oder der Lendenwirbelsäule vorliegen, kann auf das Skelettszintigramm heute vielfach verzichtet werden. CT und/oder MR erlauben mit entsprechenden "Knochenfenstern" vielfach eine zuverlässige bzw. ausreichende Untersuchung dieser Abschnitte der Wirbelsäule und damit die Diagnose oder den Ausschluss von Metastasen.

Somatostatinrezeptor-Szintigraphie

Die Somatostatinrezeptor-Szintigraphie wird eingesetzt, wenn Tumore des endokrinen Pankreas vermutet werden. Die Zellen dieser Tumore können an ihrer Oberfläche bestimmte Empfänger (Rezeptoren) tragen. Werden radioaktiv markierte Substanzen, die sich an diese Rezeptoren anlagern (z.B. ^{111}In-Octreotid oder ^{68}Gallium-DOTATOC =mit ^{111}Indium oder ^{68}Gallium markierte somatostatin-ähnliche Substanzen (Somatostatin-analoga)) in das Blut injiziert, dann lassen sich diese Tumoren oft durch Anreicherung der Radioaktivität erkennen und lokalisieren.
Das Somatostatinrezeptor-Szintigramm ist ebenfalls eine Ganzkörperuntersuchung, die Belastung für den Patienten nicht nennenswert. Die Verteilung bzw. Anreicherung der Radioaktivität wird von außen mit entprechenden detektierenden Geräten nachgewiesen.



^{68}Gallium DOTATOC PET-CT mit Nachweis einer Lymphknotenmetastase eines NET. Links: PET, rechts: CT, Mitte: Fusion von PET und CT

Gegenüber der bisherigen routinemäßig durchgeführten Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie scheint sich zur Zeit die PET/CT oder neuerdings auch PET/MRT mit ^{68}Ga-DOTATOC durchzusetzen, die sensitiver zu sein scheint, kürzere Untersuchungszeiten bietet und mit geringerer Strahlenbelastung auskommt.

Weitere Röntgen-Untersuchungen

Röntgenuntersuchungen des Bauches (Abdomen) bzw. des Magen-Darm-Traktes (MD-Passage) spielen heute diagnostisch/differentialdiagnostisch nur noch eine untergeordnete Rolle. Hierzu gehören die Röntgen-**"Abdomen-Übersicht"**, die Darstellung der Gallenwege durch intravenös applizierte Gallenkontrastmittel (**i.v. Cholecysto-Cholangiographie**), die Röntgenuntersuchung des Magen-Darm-Traktes **(Magen-Darm-Passage)**, oder in sehr seltenen Fällen die Darstellung der Oberbauchgefäße über eine **Angiographie** nach i.v. Injektion eines Kontrastmittels. In einzelnen Fällen haben diese Untersuchungen aber weiterhin ihre Berechtigung, z. B. die Röntgen-Abdomen-Übersicht zur orientierenden Untersuchung mit der Frage nach einem Darmverschluss (Ileus), oder die Magen-Darm-Passage mit der Frage nach sog. funktionellen Passagestörungen oder mit der Frage nach einer mechanischen Behinderung der Passage in Dünndarmabschnitten, die endoskopisch nicht erreicht werden können.

Zytologie/Histologie/ Immunzytologie/-histochemie

Die Diagnose eines Pankreaskarzinoms kann auch vor einer Operation durch eine **Zytologie** (Untersuchung von Zellen bzw. Zellverbänden) oder durch eine **Histologie** (Untersuchung von Gewebeschnitten) gesichert werden.

Zellverbände bzw. kleine Gewebezylinder zur zytologischen bzw. histologischen Untersuchung können praeoperativ auf verschiedene Weise gewonnen werden: durch **Punktion von außen** durch die Haut (transkutan) unter Kontrolle mit einem bildgebenden Verfahren, wie Ultraschall und CT, oder durch **Punktion von innen**, über ein Endoskop mit Ultraschallkopf an der Spitze (Endosonographie) unter endosonographischer Kontrolle. Ziel der endosonographischen Punktion ist ebenfalls entweder eine Zytologie oder aber eine Biopsie mit Gewinnung eines kleinen Gewebezylinders.
Soll die Diagnose praeoperativ gesichert werden und gelingt dies nicht durch die oben genannten Punktionen, dann kann auch über eine ERCP eine Gewinnung von **Pankreas-/Gallensaft** für zytologische Untersuchungen versucht werden.

Grundsätzlich können bei allen Punktionen Komplikationen auftreten, unter Beachtung der notwendigen Kriterien und bei kritischer Indikationsstellung ist das Risiko gegenüber dem potentiellen Gewinn aber zurückzusetzen.

Grundsätzlich ist nur der positive Nachweis von Tumorzellen zu verwerten. Ein negatives Ergebnis schließt ein Karzinom nicht aus. Es gibt Patienten, die dreimal punktiert wurden, ohne dass Tumorgewebe aufzufinden war, während die Operation dann den Karzinomverdacht bestätigte.

Andererseits wird heute nicht mehr wie früher in jedem Fall auf einer praeoperativen Zytologie/Histologie bestanden. Auch nach den **S3-Leitlinien von 2007** ist sie "in den allermeisten Fällen entbehrlich, da bei Operabilität auch Raumforderungen unklarer Dignität operiert werden sollten. Eine bioptische Diagnosesicherung einer Raumforderung im Pankreas bei potenziell resektablem Befund ist daher praeoperativ nicht notwendig."

Falls erforderlich, können Zytologie und Histologie durch die sogenannte **Immunzytochemie/-histochemie** ergänzt werden.

Hier werden spezifische **Antikörper** den aufbereiteten Zellen/Geweben zugesetzt. Wenn diese Zellen/Gewebe jetzt die korrespondierenden Strukturen (**Antigene**) tragen, dann bilden sich sog. **Antigen-Antikörper-Komplexe**, die durch Hinzugabe von Markersubstanzen sichtbar gemacht werden können.

Heute steht eine Vielzahl von Antikörpern zur Verfügung. Die Immunzytochemie/-histochemie erlaubt in der Regel zwar auch keine sichere Differenzierung zwischen gut- und bösartigen Zellen. Sie spielt aber eine zunehmende Rolle in der Differentialdiagnose von Tumoren – über die alleinige Zytologie/Histologie hinaus. Dies gilt insbesondere für die **Differentialdiagnose** z.B. von Lebermetastasen und für die Differentialdiagnose zwischen den exokrinen Pankreastumoren (meist Adenokarzinome) einerseits und den endokrinen Tumoren (neuroendokrine Tumore) andererseits.
Immunhistologisch sind die duktalen, exokrinen Pankreaskarzinome z.B. charakterisiert durch Expression der **Zytokeratine 7, 8, 18 und 19**. Weiterhin ist die Expression eines Mucins, des **MUC1**, typisch für diese Karzinome, die Expression des MUC2 dagegen für das mucinöse, nichtzystische Pankreaskarzinom.

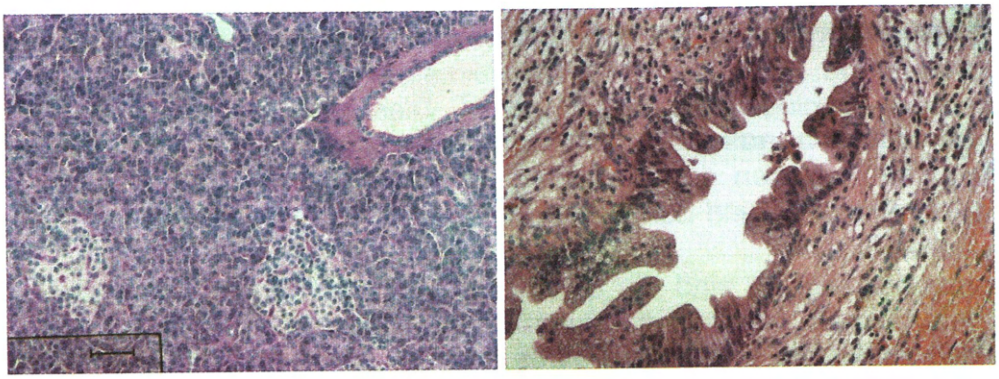
Zunehmende Bedeutung finden Untersuchungen auf Änderung der genetischen Substanz in der Zytologie/Histologie, wie auf Genmutationen, auf Genverlust (Gendeletion) und Gen-Expression, wie. z.B. auf **Mutationen des K-ras-Onkogens, des p53 Suppressorgens usw**.

Heute geht man davon aus, dass das duktale Pankreaskarzinom über zunehmende Zellveränderungen aus dem "normalen" Gangepithel entsteht. Über eine "muzinöse Zellhypertrophie" (**PanIN Ia**=Pankreatische Intraepitheliale Neoplasie Ia) kann über eine "duktale papilläre und adenomatoide Hyperplasie" **(PanIN Ib)** und eine flache und papilläre Hyperplasie mit Kernatypien und Zellpolaritätsverlust **(PanIN II)** die schwere Dysplasie (**PanIN III=Carcinoma in situ**) auftreten und in ein **invasives Karzinom** übergehen.

Dieser stufenweisen Entwicklung in diesem **duktalen Progressionsmodell** können verschiedene biochemische Veränderungen zugeordnet werden, die in die zytologische und histologische Aufarbeitung mit der Frage nach dem malignen Potential der zytologischen/histologischen

Veränderungen heute mit aufgenommen werden. Hierzu gehören u.a. der Nachweis von K-ras Mutationen, p16, p53 usw.

Eindeutig definierte PanIN Ia und PanIN Ib Veränderungen können auch im gesunden Gangepithel gefunden werden, sie haben kein oder ein nur sehr niedriges malignes Potential, PanIN III Veränderungen zeigen dagegen in 80-90 % Veränderungen wie beim invasiven Karzinom.



Histologisches Bild eines normalen Pankreas mit unauffälligem Gang (auch 2 Langerhans-Inseln)(links) und einer chronischen Pankreatitis mit einem Pankreasgang mit PanIN 3 - Veränderungen (rechts) (Bilder zur Verfügung gestellt von Frau Prof. J. Lüttges)

Die Immunzytochemie/-histologie ist auch für die **Diagnose und Differentialdiagnose der neuroendokrinen Tumoren** unentbehrlich. Hier stehen im Vordergrund immunhistochemische Untersuchungen zum Nachweis der **verschiedenen gastrointestinalen Hormone**, wie z.B. des Insulins oder Gastrins, und der Tumormarker für endokrine Tumoren, wie des **Chromogranin A (Cga), Synaptophysin, der Neuron Spezifischen Enolase (NSE) oder des CD 56** (Cluster of Differentiation Antigen 56), das dem neuronalen Zelladhäsionsmolekül (NCAM) entspricht.

Die Immunzytologie und -histochemie könnten in Zukunft auch für die Therapie dieser Tumore Bedeutung erlangen, wenn z.B. Antikörper für eine Behandlung zur Verfügung stehen sollten. Dann könnte über eine Immunzytologie/-histochemie früh bzw. vor Einleitung einer Therapie geprüft werden, ob die erforderlichen Antigene/Rezeptoren überhaupt bzw. in ausreichender Menge an den Tumorzellen eines Patienten vorhanden sind.

IV) **THERAPIE**

1) Operationen an der Bauchspeicheldrüse

Das Hauptziel jeder Therapie sollte es sein, den Tumor unter Mitentfernung eines "Mantels" an gesundem Gewebe (Sicherheitsabstand) durch eine Operation zu entfernen. Nur über eine derartige "Resektion im Gesunden" besteht für den Patienten die Chance einer Heilung.
Bedauerlicherweise war dieses Ziel bisher nur bei ca. 20-30% der Patienten mit einer Krebserkrankung der Bauchspeicheldrüse zum Zeitpunkt der Erstdiagnostik noch erreichbar. In den anderen 70-80 % der Patienten war der Tumor schon zu weit fortgeschritten, entweder lokal oder durch bereits nachweisbare Metastasierung, so dass der chirurgische Eingriff - trotz evtl. technischer Operabilität - nicht mehr mit berechtigter Hoffnung auf eine Heilung hätte durchgeführt werden können. Angesichts der Größe einer Operation am Pankreas sowie der potentiellen Risiken dieser Operation und ihrer evtl. postoperativen Komplikationen und Probleme wurde daher bei diesen fortgeschrittenen Tumoren auf die Durchführung der Resektionen verzichtet.
Es darf aber gehofft werden, dass die Rate an Resektionen in den kommenden Jahren durch konsequenten Einsatz der modernen diagnostischen Verfahren, durch bessere Erkennung und Behandlung von Vorstufen einer bösartigen Pankreaserkrankung und angesichts der verbesserten Ergebnisse der neoadjuvanten und adjuvanten Tumortherapie ansteigen wird.

a) Resezierende Operationen (Ziel: Heilung)

Kausch-Whipple Resektion (Kopfresektion)
Pyloruserhaltende Kopfresektion
Linksresektion
Totale Duodenopankreatektomie
Postoperative Beschwerden/Symptome
Laparoskopische Operationen
Rezidiv-Operationen

Erscheint ein Tumor nach der Primärdiagnostik (Klinik, Labor, bildgebende Verfahren) noch kurativ, d. h. mit Hoffnung auf Heilung operabel, und sind

andere potentielle Kontraindikationen gegen einen größeren operativen Eingriff, wie z.B. schwere Herz-Kreislauf-Erkrankungen, ausgeschlossen, dann wird der Teil der Bauchspeicheldrüse, der den Tumor trägt, zusammen mit einem Sicherheitsabstand an gesundem Gewebe entfernt.

Liegt der Tumor im Bereich des Pankreaskopfes, dann wurde bisher in der Regel die sogenannte **Kausch-Whipple-Operation** durchgeführt (Prof. Kausch hatte diesen Eingriff Anfang des 20. Jahrhunderts erstmals durchgeführt, Prof. Whipple seit den 30iger Jahren des 20. Jahrhunderts etabliert). Um den ausreichenden Sicherheitsabstand einzuhalten, wurden hierzu neben dem tumortragenden Teil der Bauchspeicheldrüse auch der Zwölffingerdarm, ein Teil des Magens und die Gallenblase entfernt. Angesichts nicht seltener Beschwerden infolge der Teilresektion des Magens wird heute zunehmend auf die Magenteilresektion verzichtet und der Magenpförtner (Pylorus) erhalten (sog. **pyloruserhaltende Whipple-Operation**). Nach den vorliegenden Studien wird die Radikalität der Tumorresektion dadurch nicht negativ beeinflusst.

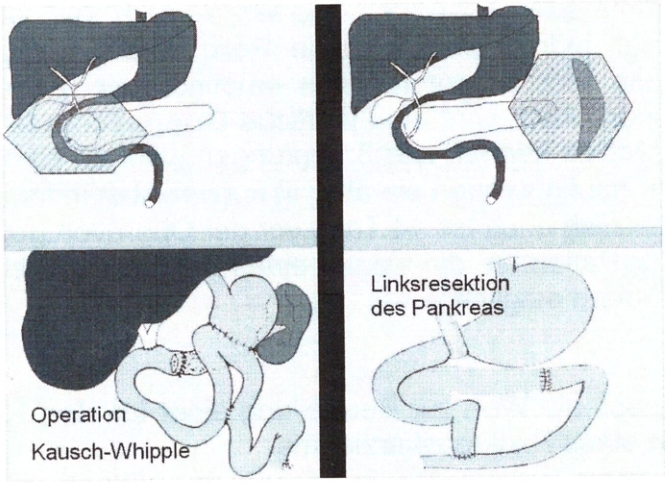
Liegt der Tumor primär im Pankreasschwanz, dann beschränkt sich der Eingriff in der Regel auf die Entfernung des tumortragenden Teils der Bauchspeicheldrüse und der Milz (**Linksresektion**).

In einzelnen Fällen liegt der Tumor derart 'ungünstig', dass die gesamte Bauchspeicheldrüse entfernt werden muss **(totale Duodenopankreatektomie**). Dieser Eingriff umfasst ebenfalls die Mitentfernung von Duodenum, Gallenblase, Teilen des Magens sowie der Milz.

Aus diesen kurzen Ausführungen ist bereits ersichtlich, dass eine derartige Operation nicht nur in der Herausnahme von Gewebe bestehen kann. Nach der Resektion muß vielmehr eine anschliessende Rekonstruktion des Verdauungssystems erfolgen. Die im Rahmen der Kopf- und totalen Pankreasresektion unterbrochenen Verbindungen vom Magen bzw. von den Gallenwegen zum Dünndarm müssen wiederhergestellt werden. Dazu werden im zweiten Teil einer derartigen Operation eine sogenannte **biliodigestive Anastomose (BDA)** zwischen den Gallenwegen und dem Dünndarm und eine sogenannte **Gastroenterostomie (GE)** zwischen Restmagen und Dünndarm geschaffen. Der Gang des Restpankreas nach einer Kopf- bzw. Linkresektion wird entweder ebenfalls mit einer Dünndarmschlinge anastomosiert, so dass der Pankreassaft weiter in den

Dünndarm abfließen kann **(Pankreatiko-Jejunostomie)**, oder er wird blind verschlossen.
Die Kausch-Whipple-Operation ist zweifellos ein großer chirurgischer Eingriff. Ein erfahrener Chirurg benötigt hierfür ca. 3-5 Stunden oder auch mehr. Dementsprechend lag früher die Sterberate für diese Patienten (**postoperative Mortalität**) bei 20-30 %. Diese Komplikationsrate konnte in den letzten Jahren auf **unter 3-5% (!)** reduziert werden.

Ein Patient, der an einem Tumor der Bauchspeicheldrüse operiert werden muss, hat damit heute immer noch einen grossen Eingriff vor sich, er braucht diesen Eingriff aber nicht mehr zu fürchten.



Schematische Darstellung einer Kausch-Whipple-Operation („Pankreaskopfresektion", links oben) mit nachfolgender Rekonstruktion des Galleabflusses und der Magen-Dünndarm-Passage (links unten (Roux-Anastomose), hierzu sind verschiedene Varianten in der Literatur beschrieben) und einer Linksresektion (rechts oben) mit Anastomosierung des Restpankreas mit einer Dünndarmschlinge (rechts unten).

Die Frage nach der Notwendigkeit, eine Gelbsucht vor der Tumorresektion durch eine Galleableitung über einen endoskopisch gelegten Stent zu behandeln, wird heute verneint. Ein **Stent** sollte nur gelegt werden, wenn eine Entzündung der Gallenwege vor der Operation behandelt werden muß oder wenn die Operation aus anderen Gründen nicht zeitnah durchgeführt werden kann.

Seit 2007 empfiehlt auch die **S3-Leitlinie**[x] im Anschluß an eine Resektion eines Pankreaskarzinoms eine **adjuvante Chemotherapie als Standard für alle Tumorstadien nach einer Operation – unabhängig von dem Alter der Patienten!** Und zwar, seitdem randomisierte prospektive Therapiestudien zeigen konnten, dass das rezidivfreie Überleben und die 5-Jahres-Überlebenszeit durch eine 6 monatige adjuvante Chemotherapie mit **Gemcitabine** (Oettle et al. 2007) oder **5-Fluorouracil/Folinsäure** (Neoptolemos et al. 2004) signifikant verlängert werden können.

Wird gleichzeitig die Milz entfernt (Splenektomie), werden **Impfungen** gegen **Hämophilus influenzae Typ b** (Konjugatimpfstoff gegen Typ b, z.B. Act-Hib®), **Meningokokken** (z.B. 4-valenter Konjugatimpfstoff, z.B. Menreo ®) **und Pneumokokken** (z.B. 23-valenter Polysaccharidimpfstoff PPSV-23, Pneumovax®) angeraten. Die Milz ist zwar kein lebenswichtiges Organ. Sie spielt jedoch eine wichtige Rolle in der Immunabwehr des Menschen. Ohne Milz ist der Mensch empfindlicher gegen einige bakterielle Infektionen. Auch wird eine jährliche **Grippeschutzimpfung** nahegelegt. Grundsätzlich können alle 3 Impfungen wohl an einem Tag durchgeführt werden, häufig werden sie aber in kurzen Abständen appliziert. Sie können grundsätzlich auch bis 14 Tage vor der Operation gegeben werden. Dies ist aber für Patienten, die wegen eines Pankreaskarzinoms reseziert werden sollen, kaum möglich.

Abschließend noch ein Wort zur Beurteilung einer **lokalen Resektabilität/ Irresektabilität** eines Pankreaskarzinoms.
Es gibt verschiedene anerkannte Kriterien in den bildgebenden Verfahren, insbes. die Nähe zu den großen Gefäßen des Oberbauches bzw. deren Einbeziehung in einen Tumor. Aber auch die modernen bildgebenden Verfahren sind nicht immer in der Lage, zwischen Tumorgewebe, entzündlichen Reaktionen oder einer Stroma(Bindegewebe)reaktion eines Tumors sicher zu unterscheiden. Es gibt daher Grenzsituationen, die von einem Chirurgen noch als resektabel, von einem zweiten dagegen als irresektabel eingestuft werden. Daher wird empfohlen, in derartigen Grenzfällen

[x] Die S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Pankreaskarzinoms ist von der DGVS (Deutsche Gesellschaft für Stoffwechsel und Verdauungskrankheiten) und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) in Auftrag gegeben. Sie basiert auf den "besten verfügbaren wissenschaftlichen Evidenzen unter Berücksichtigung existierender klinischer Erfahrungen", sie ist erstellt von einem Expertenforum, zuletzt im Jahre 2007 veröffentlicht. Eine Neufassung ist zur Zeit in Arbeit.

eine **Zweitmeinung** einzuholen. Angesichts derartiger evtl. Unsicherheiten in der Beurteilung der Resektabilität eines Tumors wird von den Chirurgen auch zunehmend empfohlen, grundsätzlich jeden Patienten mit einem in den bildgebenden Verfahren noch lokal begrenzten Pankreaskarzinom zu operieren, unabhängig von dem Ergebnis einer evtl. zuvor durchgeführten Punktionszytologie/-histologie, auch wenn sich während der Operation später evtl. doch eine Irresektabilität herausstellen sollte - einfach, um bei keinem Patienten eine evtl. doch gegebene Chance einer Heilung durch Operation/Tumorresektion zu versäumen.

Zur Vermeidung von Komplikationen seitens der Narben, insbesondere zur Verhinderung eines **Narbenbruches**, wird den Patienten empfohlen, für die kommenden 3-6 Monate das Tragen und Heben von Lasten von über 5-7 kg Gewicht zu vermeiden

Angesichts der heutigen Möglichkeiten einer adjuvanten Chemotherapie, aber auch einer effektiveren sog. palliativen Tumortherapie, wird heute von vielen Chirurgen auch nicht mehr grundsätzlich der Versuch einer Tumorresektion abgebrochen, wenn sich während der Operation wider Erwarten (die bildgebenden Verfahren übersehen auch heute noch vielfach kleine Metastasen von nur wenigen Millimetern) ein oder auch zwei kleine Lebermetastasen finden.
Auch die evtl. Einbeziehung der Nachbarschaftsorgane Magen oder Dickdarm ist heute nicht mehr in jedem Fall eine Kontraindikation gegen die Fortführung einer Tumorresektion in sog. curativer (heilender) Intention. Hier entscheidet der Chirurg im Einzelfall.

Angesichts der Größe derartiger Tumoroperationen mit ihren vielfältigen Folgen für den Patienten, angesichts der "Konfrontation" der Patienten mit den Problemen einer exkretorischen und/oder inkretorischen Pankreasinsuffizienz (Verdauungsschwäche bzw. Diabetes mellitus) und evtl. postoperativen Syndromen wird diesen Patienten in der Regel eine **Anschlussheilbehandlung (AHB)** in einer dafür ausgezeichneten Reha-Klinik empfohlen. Diese Leistung einer ambulanten oder stationären medizinischen Rehabilitation muß beantragt werden, solange der Patient sich noch im Krankenhaus befindet. Eine derartige Rehabilitation sollte alle medizinischen, psychotherapeutischen, beruflichen und sozialen Maßnahmen umfassen, die eine Wiedereingliederung des operierten Patienten in Familie, Gesellschaft und Berufsleben zum Ziel haben.

Postoperative Beschwerden/Symptome

Es gibt Patienten, die nach einer teilweisen oder totalen Entfernung der Bauchspeicheldrüse von dem Tumorleiden geheilt sind und nahezu beschwerdefrei leben können. Es gibt sogar Whipple-Patienten, die nach der Operation später zum Marathonlauf gefunden haben.

Andere Patienten klagen aber trotz einer Heilung des Tumorleidens durch den operativen Eingriff über Beschwerden wechselnden Ausmaßes, von leichten, die Lebensqualität nicht oder kaum beeinträchtigenden Beschwerden bis hin zu schweren abdominellen Symptomen, die manchmal auch den Patienten den Sinn seiner Operation hinterfragen lassen.

So können rezidivierende **Fieberschübe** bis zu 39 und 40° auftreten. Sie sind häufig die Folge einer postoperativ auftretenden **Gallenwegsentzündung (Cholangitis)**. Sie können aber auch Folge einer bakteriellen Überbesiedlung des Darmes oder eines sogenannten **Syndroms der blinden Schlinge** sein. Hier kommt es in einer der für die Anastomosen hochgezogenen Dünndarmschlinge zu Motilitäts- und Transportstörungen, so dass sich dort Bakterien ansiedeln und auch schwere Fieberschübe auslösen können.

Es kann auch zu schweren, teilweise **krampfartigen Schmerzen mit Übelkeit und Erbrechen** nach Nahrungsaufnahme kommen, und zwar infolge eines sog. **Syndroms der zuführenden Schlinge**. Infolge `unglücklicher` Anlage der Anastomose fließt der Nahrungsbrei nach einer Magenteilresektion aus dem Restmagen primär nicht in die abführende, sondern in die zuführende Schlinge. Hier kommt es zum Aufstau, der die Beschwerden verursacht, bis der Nahrungsbrei den Weg aus der zuführenden wieder in die abführende Schlinge gefunden hat.

Die teilweise Entfernung des Magens kann durch den Wegfall des Magenreservoirs auch zu einem **Früh- oder Spätdumping-Syndrom** führen (englisch to dump=hineinplumpsen). Diese Beschwerden sind verbunden mit **Krämpfen, Schweißausbrüchen, Herzrasen** und teilweise schweren funktionellen Herz-Kreislaufstörungen.
Ursache des Frühdumpings ist ein zu schneller Transport des Nahrungsbreis durch den Magen in den Dünndarm, der durch lokale Reizung einen Blutdruckabfall und die genannten Symptome auslösen kann. Beim Spätdumping ist ursächlich der Verzehr von leicht verfügbaren Kohlen-

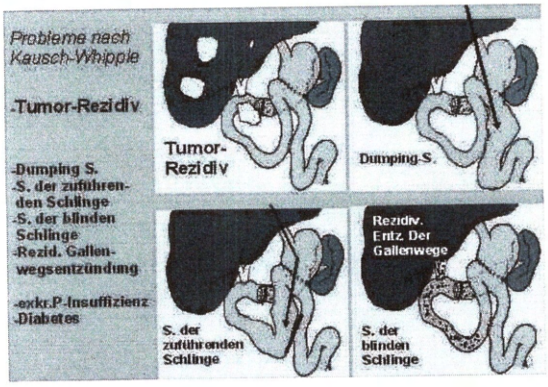
hydraten/Zuckern zu nennen, die den Blutzucker schnell ansteigen lassen. Darauf folgt eine verstärkte Insulinausschüttung, die den Blutzuckeranstieg überdauern kann und dadurch zu einer nachfolgenden Unterzuckerung mit den oben genannten Beschwerden führt.

Durchfälle und Körpergewichtsverlust können aber auch dann auftreten, wenn durch die Operation das Nervengewebe, das die Bauchspeicheldrüse umgibt, und damit das Zusammenspiel des vegetativen Nervensystems so stark gestört wird, dass **Transportbeschleunigungen** mit Durchfällen bis hin zum Körpergewichtsverlust und zur Mangelernährung resultieren.

Diese Durchfälle sind zu trennen von den sog. **Fettstühlen** als Folge der Operationen an der Bauchspeicheldrüse selbst, bei denen so viel an Pankreasgewebe entfernt werden muß, dass nur noch weniger als 10-20% an funktionstüchtigem Pankreasgewebe übrig bleiben, die dann nicht mehr genügend Pankreasenzyme bilden und in den Darm ausscheiden können.

Bekommen Patienten nach einer Bauchspeicheldrüsenoperation derartige Beschwerden, sollten sie einen auf diesem Gebiet erfahrenen Arzt aufsuchen. Durch dessen Rat und ihre aktive, disziplinierte Zusammenarbeit ist in vielen Fällen eine wirksame Hilfe möglich.

In seltenen Fällen kann es auch dann zu einer Verdauungsschwäche kommen, wenn die Bauchspeicheldrüse noch genügend Enzyme produziert.



Mögliche Ursachen postoperativer Beschwerden nach „Pankreaskopfresektion" nach Kausch-Whipple.

Im Falle einer derartigen sog. **postcibalen Asynchronie** wird zwar genügend Pankreassaft produziert, wenn die Bauchspeicheldrüse zur Produktion durch den in den Dünndarm eintretenden Speisebrei durch die Botenstoffe Cholecystokinin und Sekretin aufgefordert wird. Durch eine Transportverzögerung über die Dünndarmschlinge, die für eine Pankreaticojejunostomie (Verbindung des Restpankreas mit dem Dünndarm) herangezogen wurde, oder eine zu lange Schlinge kommen die Verdauungsenzyme aber erst zu spät in den Dünndarmabschnitt mit dem Nahrungsbrei an. Die Enzyme laufen dann sozusagen dem Nahrungsbrei hinterher und kommen folglich nicht mehr zur Wirkung. In diesen Fällen wären Pankreasenzympräparate, die zur Mahlzeit eingenommen werden, auch dann indiziert, wenn die Pankreasfunktionsteste im Stuhl normale Werte ergeben sollten.

Laparoskopische ("Schlüsselloch"-) Operationen am Pankreas

Bei einer laparoskopischen Operation werden durch 3-5 "Schlüssellochöffnungen" in der Bauchhaut Endoskope und die notwendigen chirurgischen Instrumente in die Bauchhöhle eingeführt und vom Operateur von außen ohne großen Bauchschnitt bedient.
Derartige Schlüssellochoperationen sind bereits Standards z.B. für die Blinddarmoperation oder die Gallenblasenentfernung. Sie sind mittlerweile auch Standard für Operationen am Dickdarm wegen gutartiger Erkrankungen. In der Chirurgie von Dickdarmkarzinomen werden sie zunehmend eingesetzt.

Auch in die Pankreaschirurgie ist in den letzten Jahren Bewegung gekommen. Für benigne Tumore, insbesondere auch endokrine Tumore wie das Insulinom, ist die laparoskopische Entfernung oder Linksresektion in vielen Fällen bereits eine anerkannte Alternative zur sog. "offenen" Operation.

In den letzten Jahren wurden in Einzelfällen auch bereits totale Duodenopankreatektomien, also Entfernungen der gesamten Bauchspeicheldrüse, berichtet.

Ein künftiger endgültiger Stellenwert der laparoskopischen Operationen bei Patienten mit Krebserkrankungen der Bauchspeicheldrüse muß aber erst noch in den nächsten Jahren in größeren randomisierten Studien erarbeitet werden.

Rezidiv-Operationen

In der Regel bedeutete bisher die Diagnose eines Lokalrezidives eines Pankreaskarzinoms, d.h. das Wiederauftreten von Tumorgewebe im ehemaligen Operationsgebiet, eine Inoperabilität. Mit besserer Diagnostik und Optimierung der Operationsverfahren kann in Einzelfällen jedoch eine sog. Rezidivoperation in kurativer Absicht im sog. interdisziplinären Gespräch in Erwägung gezogen werden. Größere Studien über den Gewinn einer derartigen Rezidivoperation für die Lebensqualität und die Lebenszeit eines Patienten liegen bisher aber nicht vor.

Auch wenn Resektionen eines Lokalrezidivs in kurativer Intention bisher keineswegs als Standard angesehen werden dürfen, sind in Einzelfällen/ Ausnahmen - wie auch schon früher - gute Ergebnisse möglich.

Wir kennen z.B. eine heute 76 jährige Patientin, bei der 1984 wegen eines Adenokarzinoms des Pankreaskopfes eine Whipple-Operation durchgeführt wurde. 1987 kam es zu einem Rezidiv im Bereich des Pankreaskörpers. Man entschloß sich zu einer totalen Duodenopankreatektomie. Die Patientin ist bis heute ohne weitere adjuvante Therapien rezidivfrei geblieben. Der pankreoprive Diabetes ließ sich bis heute ohne Auftreten von Spätkomplikationen führen, die exkretorische Pankreasinsuffizienz mit entsprechender Pankreasenzymeinnahme gut einstellen.

Andererseits besteht das Risiko, daß Rezidivoperationen eine höhere Nebenwirkungsrate und eine höhere Mortalität zeigen und über kurz oder lang dann später doch auch andere Tumormanifestationen auftreten. Möglicherweise sind hier in Zukunft durch eine interdisziplinäre multimodale Therapie, auch unter Einsatz moderner Strahlentherapie-Konzepte, Verbesserungen möglich.

Aber auch solitäre Lebermetastasen können einmal die Indikation für einen operativen Eingriff in kurativer Absicht sein. Kommt es z.B. erst 1-3 Jahre nach der Resektion des Pankreastumors zu einer oder auch zwei Lebermetastasen und ist auch weiterhin von einem günstigen, d. h. wenig aggressiven und langsamen Verlauf auszugehen, dann kann angesichts der modernen Möglichkeiten der Leberchirurgie durchaus eine chirurgische Metastasenentfernung dem Patienten zunächst mehr Vorteile bringen als eine systemische Chemotherapie.

Wir haben vor einigen Jahren z.B. einen jüngeren Patienten betreut, der - unter Ablehnung einer Chemotherapie - nach mehr als 4 Jahren noch bzw. wieder tumorfrei war, nachdem zwischenzeitlich zwei in größerem zeitlichen Abstand aufgetretene Lebermetastasen jeweils durch eine Lebersegmentresektion entfernt worden waren.

Gleiches kann in seltenen Fällen auch einmal für die Behandlung solitärer Lungenmetastasen eines Pankreaskarzinoms gelten.

b) Palliative Operationen (Ziel: Besserung, Linderung)

Ist ein Pankreaskarzinom zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nicht mehr kurativ, d. h. in heilender Absicht, operabel, so kann trotzdem eine Operation erforderlich sein. So können z.B. der Gallengang oder der Magenausgang eingeengt sein, so dass eine Gelbsucht (Ikterus) auftritt oder eine Nahrungsaufnahme nicht mehr möglich ist. In diesen Fällen war es bis vor einigen Jahren erforderlich, in sog. palliativer Absicht zu operieren, um durch **sog. Umgehungsanastomosen** den Galleabfluß in den Dünndarm **(BDA=Biliodigestive Anastomose)** oder die Nahrungspassage aus dem Magen in den Dünndarm **(GE=Gastroenterostomie)** wieder zu ermöglichen.

In den meisten Fällen können heute endoskopische Eingriffe derartige palliative Operationen ersetzen (s. auch unter „**palliative chirurgische/-endoskopische Therapie**“).

2) Medikamentöse und palliative Tumortherapie

Einführung

Ist ein Tumor zum Zeitpunkt der Erstdiagnostik schon so weit fortgeschritten, dass er bereits Tochtergeschwülste (Metastasen) gesetzt hat, oder ist er lokal schon zu weit fortgeschritten, dann ist in der Regel keine Operation unter kurativem, d. h. heilendem Aspekt mehr möglich.
In der Regel gilt dies auch für die Diagnose eines lokalen Rezidivs nach früherer Pankreasresektion.

Das Tumorleiden kann dann in der Regel `nur` noch „palliativ", d.h. im Sinne einer Besserung und/oder Linderung beeinflusst werden.

Die Behandlung/Betreuung dieser Tumorleiden umfasst zwei Ansätze:
die eigentliche **antitumorale Therapie** mit den heutigen Schwerpunkten Chemotherapie, sog. "zielgerichtete" medikamentöse Therapie, Strahlentherapie, Immuntherapie und sog. lokalen Therapieansätzen, und
die **"best supportive care"**, eine **beste symptomatische/supportive Therapie.**

Das **Ziel derartiger palliativer antitumoraler Therapien** ist es,
-dass die Tumore bzw. deren Metastasen auf die antitumorale Therapie ansprechen, d.h. kleiner werden, oder dass zumindest ihr Wachstum zum Stillstand kommt (**positives Ansprechen der Tumore/ Metastasen=positive Tumor Response**),
-dass dieses Ansprechen (**progressionsfreies Überleben=Progression free Survival (PfS)**) möglichst lange aufrechterhalten werden kann, und
-dass durch eine oder mehrere, dann aufeinander folgende Therapiesequenzen (Therapieschemata) die Überlebenszeit der Patienten (**Überlebenszeit=Overall Survival (OS)**) verlängert und
gleichzeitig zusammen mit einer auf das jeweilige Individuum angepassten optimalen symptomatischen Therapie die **Lebensqualität (Quality of Life (QoL)**) verbessert werden kann.

Eine optimale Ausschöpfung der aktuellen Möglichkeiten erlaubt es, heute diesbezüglich für Patienten mit Pankreaskarzinomen Ergebnisse zu erzielen, die deutlich über denjenigen liegen, die in den letzten 10-15 Jahren in der Literatur bzw. in Internet-Recherchen zu finden sind.

Das **Ansprechen bzw. Nicht-Ansprechen** der Tumore bzw. Metastasen auf eine palliative Therapie wurde seit Einführung der bildgebenden Verfahren **US und CT** in den 60-iger und 70-iger Jahren des vergangenen Jahrhunderts vorwiegend über die Veränderungen der Größe des Tumors bzw. seiner Metastasen definiert, und zwar in folgender, international standardisierter Weise:

⇒ **CR**= komplette, völlige Rückbildung der Tumorläsionen unter der Therapie in den bildgebenden Verfahren

⇒ **PR**= partielle Rückbildung der Tumore/Metastasen unter der Therapie, um mehr als 50% der Ausgangsgröße

⇒ **MR**= Minor Response, Rückbildung des Tumors bzw. der Metastasen um 25-50% der Ausgangsgröße

⇒ **SD**= stabiler Verlauf, der Tumor bzw. die Metastasen bleiben in einem Bereich von +/- 25% des Ausgangsvolumens

⇒ **PD**= progressive Erkrankung mit Vergrößerung des Tumors bzw. der Lebermetastasen über den Untersuchungszeitraum um mehr als 25%

Eine vergleichbare Bewertung ist auch für das Verhalten der **Tumormarker**, für das Pankreaskarzinom insbesondere des **CA 19-9** und des CEA, unter einer palliativen Therapie möglich, allerdings bisher nicht allgemein anerkannt.

Zwar wurde bereits kurze Zeit nach klinischer Einführung des **CA 19-9** im Jahre 1983 von laborärztlicher und allgemein internistischer Seite die Einbeziehung sensitiver Tumormarker in die Verlaufskontrolle von Tumorleiden unter antitumoraler Therapie gefordert.
Viele Onkologen und Planer/Organisatoren der großen Therapiestudien haben leider über viele Jahre die potentielle Bedeutung sensitiver Tumormarker verkannt bzw. nicht berücksichtigt.

Z.B. wurde über viele Jahre von vielen Autoren nur die Verkleinerung der Tumorläsionen um mehr als 50% (PR und CR) in den bildgebenden Verfahren als Ansprechen eines Tumors auf eine Chemotherapie gewertet und damit die Ergebnisse dieser palliativen Therapien wohl unterbewertet/unterschätzt.

Ein Grund für diese langjährige Nichtberücksichtigung von sog. stabilen Verläufen (SD) in den bildgebenden Verfahren für die Auswertung von Therapieergebnissen mag darin gesehen werden, dass ein SD-Verlauf in den bildgebenden Verfahren, d.h. laut Definition eine Größeränderung von +/-< 25% der Ausgangsgröße, 2 Erklärungen haben kann:

der Tumor wächst so langsam, dass er über 2-3 Monate die >25% Grenze nicht erreicht (sozusagen **pseudostabiler Verlauf**),

oder er bleibt stabil infolge einer antitumoralen Wirkung einer Therapie (tatsächlicher **stabiler Verlauf**).

Durch Einbeziehung der Tumormarker scheint hier nach unseren Erfahrungen eine differenziertere Bewertung möglich. Im Falle eines durch die Therapie induzierten "stabilen" Verlaufes zeigt ein vor Beginn der Therapie erhöhter Tumormarker im Serum ebenfalls zumindest einen stabilen Verlauf, häufiger aber einen zumindest tendenziellen Abfall der Serumkonzentrationen. In diesen Fällen könnte der SD-Verlauf in der Bildgebung wohl als Ergebnis der Therapie gewertet werden. Im Falle eines pseudostabilen Verlaufes steigt ein prätherapeutisch erhöhter Tumormarkerwert aber grundsätzlich weiter an. Im Falle einer sog. Minor Response (MR), d.h. einer Größenverminderung um 25-50% der Ausgangswerte, fällt ein erhöhter Tumormarkerwert im Blut dagegen als Zeichen einer antitumoralen Wirksamkeit der Therapie immer deutlich ab.

Aber auch noch aus einem anderen Grund sollten Tumormarker in die Verlaufskontrolle mit einbezogen werden. Ein sensitiver Tumormarker reagiert auf eine therapeutische Maßnahme in der Regel schneller als ein bildgebendes Verfahren, wenn Tumormarker (keine Strahlenbelastung, Kostenpunkt ca 20-30 € pro Bestimmung) z.B. alle 14 Tage oder 4 Wochen bestimmt werden, ein CT (Strahlenbelastung, mehr als 100 €) oder ein MR (keine Strahlenbelastung, mehrere 100 €) dagegen, wie allgemein üblich, nur alle 2 Monate, evtl. auch nur alle 3 und mehr Monate.

Ein sensitiver Tumormarker kann insbesondere ein Weiterwachsen eines Tumors bei Therapieresistenz oder ein erneutes Weiterwachsen nach vorübergehend effektiver Therapie um Wochen bis Monate frühzeitiger anzeigen als die bildgebenden Verfahren. Tumormarker können damit dazu beitragen, dass Patienten nicht `unnötig` lang mit einer letztlich unwirksamen Chemotherapie behandelt werden. Tumormarker können damit auch zu einer Reduktion potentieller Nebenwirkungen und zu einer Reduktion der Kosten dieser in der Regel sehr teuren Therapien durch Vermeidung unnötiger Zytostatika-Gaben beitragen. Andererseits können sie auf diese Weise auch zu einer längeren Überlebenszeit beitragen, da frühzeitiger eine Zweit- oder Dritt-Linien-Therapie eingeleitet werden kann.

Darüber hinaus werden insbesondere seit der Zulassung des Zytostatikums Gemcitabine auch klinische Parameter in die Verlaufskontrolle bzw. zur Bewertung einer antitumoralen Therapie einbezogen.

Die **„Clinical Benefit Response"** (Burris III et al. 1997) wertet den Einfluss der Chemotherapie auf 3 Parameter: den **Allgemeinzustand** (hier Karnofsky Index, Besserung um >20%), den **Schmerz** (Senkung des Schmerzmittelverbrauches um >50% sowie Abnahme der Schmerzintensität um >50% auf der VAS Skala) und das **Körpergewicht** (Zunahme um > 7%).
Das Gemcitabine wurde auf Grund einer guten Clinical Benefit Response bei 23,8 % der Patienten (im Vergleich zu nur 4,8 % unter einer Therapie mit 5FU nach dem Mayo-Schema) zugelassen, trotz einer Ansprechrate errechnet auf der Basis der Tumorgrößen in nur gut 5% (allerdings wurden auch wieder nur PR und CR als Ansprechen gewertet). Angaben darüber, ob mit US und/oder CT und/oder MRT kontrolliert wurde, sind in der Arbeit nicht zu finden, ebenso wenig Angaben über die zeitlichen Abstände zwischen den bildgebenden Untersuchungen. Ebenfalls sind Tumormarker mit keinem Wort erwähnt.

Allerdings gab es auch vorher schon an Hand kleiner Patientenzahlen Hinweise darauf, dass Patienten häufiger klinisch (Körpergewicht, Schmerzen, Aktivitätsindex) ansprachen, als es der Zahl an PR+CR in den bildgebenden Verfahren entsprach. Wurden die Tumormarker in die Interpretation der Ergebnisse, wie weiter oben ausgeführt, mit einbezogen, entsprach die Zahl der klinischen Besserungen in etwa der Zahl der

Summe aus **SD (mit MR, PR, CR der Tumormarker) + PR + CR** (Klapdor 1988, 1991).

Diese unsere Erfahrungen mit gleichzeitigem Einsatz von bildgebenden Verfahren und Tumormarkern zur Verlaufskontrolle unter Chemotherapie hatten uns bereits Anfang der 90-iger Jahre des vergangenen Jahrhunderts, also vor der Gemcitabine-Ära, veranlasst, den Patienten eine Chemotherapie als sog. **"kontrollierten Therapieansatz"** über 6-8 Wochen anzubieten, um dann, je nach Ansprechen (damals noch niedriger als heute) über einen Abbruch bzw. eine Fortsetzung der Chemotherapie zu entscheiden (Klapdor 1991).

Auch früher hatten verschiedene Arbeitsgruppen, auch unsere in Zusammenarbeit mit unseren Pathologen im UKE, bereits **prätherapeutische Testungen der Sensitivität** individueller Pankreastumore auf die zur Verfügung stehenden Zytostatika in der Zellkultur bzw. im Tierexperiment durchgeführt/versucht, um dann den Patienten nur mit Zytostatika mit im Testansatz nachgewiesener Wirkung zu behandeln. Für diese Untersuchungen wurde in der Regel operativ gewonnenes Tumorgewebe unmittelbar nach der Operation in die Gewebekultur bzw. in den Tierversuch gebracht. Derartige prätherapeutische Tests haben sich auch aus anderen Gründen bis heute in der Klinik aber nicht durchsetzen können. Möglicherweise eröffnen sich für die Zukunft durch Austestungen an sog. **zirkulierenden Tumorzellen (CTC)** im Blut neue Aspekte. Einmal können CTC aus dem Blut der Patienten gewonnen werden, d.h. auch unabhängig von Operationen, andererseits können sie im Verlauf einer Tumorerkrankung wiederholt und damit auch für Verlaufsuntersuchungen gewonnnen werden. Hinsichtlich des Pankreaskarzinoms gibt es aber bisher keine für die tägliche Praxis relevanten Daten.

Für die palliative Tumortherapie standen in den vergangenen Jahrzehnten insbesondere die in der Regel **i.v. verabreichte, d.h. systemische Chemotherapie**, die gleichzeitig alle Tumorläsionen in einem Organismus erreicht, und die **Strahlentherapie als bekannteste Form einer lokalen Therapie** von Primärtumoren bzw. deren Metastasen zur Verfügung.

Heute lassen sich die Therapiemöglichkeiten wie folgt zusammenfassen.

Strahlentherapie (Radiotherapie)

Palliativ/Adjuvant/Neo-adjuvant

Krebszellen sollen ein weniger gut funktionierendes Reparatursystem als normale gesunde Zellen haben. Folglich können Schäden, die durch Bestrahlung angerichtet werden, von Krebszellen schlechter als von normalen gesunden Zellen korrigiert/behoben werden. Durch eine Strahlentherapie kann dieser Effekt mit dem Ziel einer vorwiegenden Schädigung des Tumors genutzt werden.

Der Effekt einer Strahlentherapie kann an verschiedenen **Ziel-Parametern** gemessen werden: neben allgemeinen Parametern des **Befindens** und der **Lebensqualität** sind hier insbesondere die **Schmerzlinderung** (zu ermitteln z. B. über die Schmerzskala oder Änderungen des Schmerzmittelbedarfs) sowie das Verhalten der **Tumorgröße** und des **Tumorwachstums**, gemessen über bildgebende Verfahren und Tumormarker, zu nennen.

Voraussetzung für eine Strahlentherapie eines Karzinoms der Bauchspeicheldrüse ist ein noch auf die Bauchspeicheldrüsenregion begrenztes Tumorleiden. Denn die umliegenden Organe im Bauchraum können leicht durch höhere Bestrahlungsdosen geschädigt werden.

Angesichts noch fehlender, alle überzeugender Studien wird der Einsatz der Strahlentherapie bei Patienten mit Pankreaskarzinomen aber nicht einheitlich gesehen.

Dies gilt für die sog. palliative Strahlentherapie ebenso wie für eine sog. adjuvante und neo-adjuvante Strahlentherapie.

Alle drei Ansätze der Strahlentherapie werden als **kombinierte Radio-Chemotherapie** durchgeführt (früher mit 5-Fluorouracil, heute zunehmend mit Gemcitabine).

Wird eine **palliative Radio-Chemotherapie** empfohlen, so wird sie heute als **kombinierte Radio-Chemotherapie** vorwiegend in Kombinaton mit Gemcitabine zur Therapie noch lokal begrenzter Tumorläsionen eingesetzt. Mit dieser Therapie soll neben einer Schmerzlinderung eine Verlängerung der Überlebenszeit von ca. 4 auf ca. 10 Monate bei primär inoperablen, noch nicht metastasierten Pankreaskarzinomen erreicht werden.

Bezüglich der Möglichkeiten einer **adjuvanten Radio-Chemotherapie**, das heißt nach vermeintlich kurativer Tumorresektion, liegen zur Zeit widersprüchliche Studien und Ansichten vor, ebenso wie für die Frage einer **neoadjuvanten Radio-Chemotherapie**, d. h. einer präoperativen Radio-Chemotherapie mit dem Ziel, den Tumor zu verkleinern, um ihn dann doch noch operativ entfernen zu können. Eine Metaanalyse mehrerer Phase 1 und Phase 2 Studien aus dem Jahre 2010 zeigt aber, dass eine sekundäre Operabilität in gut 30% der Patienten erreicht werden kann.

Zur Zeit laufen verschiedene Studien mit verschiedenen radiotherapeutischen Konzepten in Kombination mit simultan oder sequenziell applizierten Zytostatika wie 5-FU, Gemcitabine oder cisPlatin, um den potentiellen klinischen Stellenwert im Vergleich zu systemischen Therapien mittels Chemotherapie und/oder sog. zielgerichteter Therapie zu evaluieren.

Auch der Einsatz der **IntraOperativen RadioTherapie (IORT)** mit dem Ziel der Verbesserung der Ergebnisse einer alleinigen, vermeintlich kurativen Resektion, ist umstritten. Die lokale Tumorkontrolle wird verbessert, d.h. das Wiederauftreten eines Tumorleidens am Ort der Pankreasoperation verzögert oder verhindert. Die Gesamtüberlebenszeit wird aber zur Zeit bei den bisher noch üblichen Behandlungsstrategien - ohne anschließende, konsequent und effektiv durchgeführte systemische Therapien - nicht effektiv beeinflusst.

Wie im Falle der Chemotherapie ist aber zu bedenken, dass nicht jede technisch durch ein **Down-Staging** (therapie-induzierte Verkleinerung eines Tumors) möglich gewordene Resektion auch eine kurative Resektion zu sein braucht. Technische Radikalität ist nicht gleichbedeutend mit kurativer, also heilender Resektion. Darüberhinaus erfasst die Strahlentherapie in der Regel nur die unmittelbare Bauchspeicheldrüsenregion, sie beeinflusst aber nicht das Wachstum von Tumorzellen in entfernteren Lymphknoten oder in der Leber. Ein Down-Staging des Primärtumors mit nachfolgender technischer Resektabilität ohne anschließende, konsequent und effektiv durchgeführte systemische Therapien braucht damit im Hinblick auf die Gesamtüberlebenszeit nicht zu einer Besserung der Überlebenszeit zu führen. Die Frage eines Zweiteingriffes nach Downstaging sollte daher zur Zeit immer noch im Einzelfall überlegt oder aber im Rahmen prospektiver Studien erarbeitet werden.

Die Unsicherheiten in der Beurteilung des klinischen Einsatzes der Strahlentherapie wird auch bei Durchsicht der **S3-Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung des Pankreaskarzinoms** der vergangenen 10 Jahre deutlich. In den Leitlinien der Jahre **2000**, **2002 und 2004** wird für die Therapie des lokal fortgeschrittenen, inoperablen Pankreaskarzinoms die kombinierte simultane Radiochemotherapie als wirksamste Therapiemaßnahme empfohlen. In den S3-Leitlinien aus dem Jahre **2007** heißt es dagegen bei eigentlich gleicher Datenlage: Die Radiochemotherapie beim lokal fortgeschrittenen inoperablen Pankreaskarzinom ist derzeit nicht Standard.

Dafür tritt die Chemotherapie mit Gemcitabine in den Vordergrund. Im Jahre 2002, 6 Jahre nach der klinischen Einführung, wird Gemcitabine noch als ein unter mehreren Zytostatika (5-FU, Mitomycin-C, Adriamycin, Epirubicin) aufgeführtes "neueres" Medikament aufgeführt, das für die Chemotherapie eines metastasierten Pankreaskarzinoms eingesetzt werden kann, wenn man ein derartiges Tumorleiden denn therapieren will. In den Leitlinien aus dem Jahre 2007 steigt das Gemcitabine dann zur Therapie der Wahl des metastasierten Pankreaskarzinoms auf.

Zur Zeit wird diskutiert, dass eine kombinierte Radio-Chemotherapie nach R1-Resektionen gerechtfertigt sein könnte, und dass eine zusätzliche Radio-Chemotherapie diskutiert werden könnte, wenn ein lokal inoperables Karzinom unter einer Chemotherapie von mehr als 3 Monaten nicht progredient gewesen ist, das heißt bei Patienten mit einer besseren Prognose. Wie im Falle der neoadjuvanen Radio-Chemotherapie empfehlen die aktuellen Leitlinien, auch diese Radio-Chemotherapien zur Zeit im Rahmen von Studien durchzuführen.

Unbestritten bleibt dagegen die Indikation einer **konventionellen Strahlentherapie zur Behandlung** von Metastasen in stabil zu positionierenden Geweben oder Organen, wie in den heute noch selteneren Fällen **von Knochenmetastasen (z.B. Wirbelsäule)** oder auch in den für ein Pankreaskarzinom sehr seltenen Fällen von **Hirnmetastasen**.

Seit einigen Jahren wird auch versucht, über sog. Microsphären (Durchmesser ca 40 µm) eine radioaktive Substanz mit sehr kurzer Reichweite über die tumorversorgenden Gefäße in Lebermetastasen zu

bringen, z.B. den β-Strahler ^{90}Yttrium (**Selektive Interne Radio-Therapie (SIRT**). Hier wird eine radioaktive Substanz mit sehr kurzer Reichweite über einen arteriellen Kateder in die tumorversorgenden Gefäße der Lebermetastasen eingeschwemmt, um durch lokale Bestrahlung die Metastasen zu vernichten („perkutane transarterielle ^{90}Yttrium-Brachytherapie"). Bisher wurde diese lokale Strahlentherapie z.B. bei primären Leberzellkarzinomen, Metastasen von Dickdarmtumoren und neuroendokrinen Tumoren, aber seltener bei Patienten mit Pankreaskarzinomen eingesetzt.

Möglicherweise wird in Zukunft die Strahlentherapie aber auch aus anderen Gründen wieder mehr Raum in interdisziplinären Therapiekonzepten des Pankreaskarzinoms finden. Auch Weiterentwicklungen wie die IMRT=Intensitäts modulierte Radiotherapie oder VMAT=Volumetric Arc Therapy scheinen Bewegung zu bringen.

Die neuen **Möglichkeiten einer Neutronen- und Protonenbestrahlung** oder einer **Schwerionentherapie** könnten mit ihrer dichteren Energieabgabe, ihrer besseren Wirkung auch auf schlecht durchblutete Tumore und ihrer besseren Focussierung der Strahleneffekte auf umgrenzte Zielbereiche mit weitgehender Schonung des umliegenden gesunden Gewebes künftig den Einsatz einer Strahlentherapie in einem interdisziplinären Therapiekonzept neu überdenken lassen, sowohl im Rahmen der Behandlung von Primärtumoren als auch im Rahmen der Behandlung von Lokalrezidiven und singulären oder dominierenden Metastasen.

Mit **neueren robotergestützten Linearbeschleunigern (Cyberknife)** scheint auch eine sog. "Radiochirurgie" kleiner Tumorläsionen (Primärtumor wie Rezidiv oder Metastasen) möglich.
Ziel ist es hier, ein kleines Tumorvolumen in einer Sitzung mit einer stereotaktischen Einzeldosis-Konvergenzbestrahlung mit sehr hoher Dosis zu bestrahlen, so dass das Tumorgewebe unmittelbar zerstört wird. Primärtumore bzw. Lokalrezidive können damit auch ohne Operation mit gleicher Strahlendosis behandelt werden wie mit der IORT. Es spricht viel dafür, dass in Einzelfällen auch z.B. Lebermetatasen über eine derartige Radio-Chrirugie vernichtet werden können.

Chemotherapie

Palliativ/adjuvant/neo-adjuvant/Nebenwirkungen

Zur palliativen Tumortherapie wird zur Zeit überwiegend die Chemotherapie eingesetzt.

Für die Chemotherapie werden Medikamente eingesetzt, die als **"Zellgifte" (Zytostatika)** vor allem auf sich teilende Zellen wirken. Dadurch werden vor allem Tumorzellen geschädigt, weil diese sich ständig vermehren. Angesichts dieses Wirkungsmechanismus können aber auch normale Gewebe, die sich relativ schnell vermehren, in Mitleidenschaft gezogen werden und zu **Beschwerden/Nebenwirkungen** führen. Hier sind insbesondere die Darmschleimhaut (Durchfälle), die Haarwurzeln (Haarausfall) und die blutbildenden Zellen des Knochenmark (Abfall der weißen Blutkörperchen (Leukozytopenie), der Blutplättchen (Thrombozytopenie) und der roten Blutkörperchen (Anämie)) zu nennen, ebenso eine erhöhte Infektbereitschaft infolge einer therapiebedingten Erniedrigung der weißen Blutkörperchen und/oder einer Beeinträchtigung des Immunsystems.

Häufig werden diese Nebenwirkungen von den Patienten nicht bemerkt oder sie sind gut durch diätetische und/oder medikamentöse Maßnahmen beeinflussbar (s.u.). In einigen Fällen kann es aber auch zu schweren Komplikationen kommen [(x)]. Im allgemeinen – abgesehen von allergischen Reaktionen - steigt die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen in Relation zur Dosis eines Zytostatikums. Aber das Auftreten und der Schweregrad einer Nebenwirkung können auch von Patient zu Patient sehr variieren. Auch braucht die antitumorale Wirksamkeit verschiedener Zytostatika nicht mit der Stärke der Nebenwirkungen zu korrelieren. Ein Zytostatikum kann gut gegen einen Tumor wirken, ohne stärkere Nebenwirkungen zu verursachen, ein anderes Zytostatikum kann trotz ausgeprägter Nebenwirkungen nur eine geringe antitumorale Wirksamkeit entfalten. Alle diese Begleiterscheinungen und Nebenwirkungen einer Chemotherapie klingen aber wieder ab, wenn keine Zytostatika mehr verabreicht werden. Eine Herabsetzung der Nebenwirkungen verbunden mit verbesserter Wirkung ist durch eine Kombination von Zytostatika denkbar.

[(x)] Bezüglich selten oder sehr selten auftretender weiterer Nebenwirkungen sei auf die den Medikamenten beiliegenden Begleitzettel der Hersteller verwiesen und das vor dem Beginn einer Chemotherapie zu führende Arzt-Patienten-Gespräch.

Die Mehrzahl der Zytostatika für die Behandlung des Pankreaskarzinoms wird über die **Venen** appliziert. Bei längerer Applikationsdauer einer Chemotherapie oder mehrmonatiger Behandlungszeit, evtl. auch bei gleichzeitiger Ernährungstherapie, ist es sinnvoll, anstelle der Armvenen als **periphere Venen** einen Zugang mittels spezieller **Infusionssysteme** in sog. **zentrale Venen** zu suchen. Am bekanntesten sind die **Port-a-cath-Systeme**, bei denen ein kleines Kunststoff- oder Metallreservoir operativ meist unterhalb des Schlüsselbeines unter die Haut in das Unterhautfettgewebe eingesetzt wird, über das Medikamente und Flüssigkeit über einen etwa 15cm langen Katheter direkt in die obere Hohlvene gegeben werden können. Mit besonderen Anstechnadeln (z.B. Huber-Nadeln) kann das Reservoir (Kammer) punktiert werden. Nach Fixierung der Nadeln können über derartige Systeme sowohl **kurzzeitige** als auch **ganztägige oder mehrtägige Infusionen** oder **Zytostatika-Applikationen** ambulant durchgeführt werden (siehe auch unter "Portsysteme").

Auch heute kann noch **keine Heilung** von einer Chemotherapie eines Pankreaskarzinoms erwartet werden.

Im Gegensatz zu den 80iger Jahren führt eine **palliative Chemotherapie heute aber häufiger zu einer günstigen Beeinflussung des Tumorleidens** eines Patienten mit Pankreaskarzinom.
Über eine Stabilisierung der Erkrankung, teilweise aber auch über eine deutliche Tumorverkleinerung ist eine Verlängerung der Überlebenszeit und Besserung der Lebensqualität bis hin zur vorübergehenden Schmerzfreiheit und Normalisierung des Körpergewichtes mit verschiedenen Zytostatika/Zytostatikakombinationen möglich.

Zytostatika können allein oder in Kombination eingesetzt werden.

Am bekanntesten ist heute das 1996 in der BRD in die Klinik eingeführte **Gemcitabine** (Gemzar ®) allein oder in Kombination mit dem sog. "kleinen Molekül" Erlotinib (Tarceva ®) (siehe nachfolgende Seite), evtl. auch in Kombination mit dem Platin-Derivat Oxaliplatin (Oxaliplatin ®) (früher auch cisPlatin (Cisplatin ®)), gefolgt von dem bereits seit längerem bekannten **5-Fluorouracil ® (5FU)**, meist in Verbindung mit der **Folinsäure (FA)**, allein oder in Kombination mit den in den 90-iger Jahren in die Klinik eingeführten Zytostatika **Oxaliplatin** ® und **Irinotecan (Campto ®)**.

Andere Medikamente, die eingesetzt werden, sind z.B. **Taxane,** wie z.B. das **Docetaxel (Taxotere ®),** ebenfalls in den 90-iger Jahren in die Klinik eingeführt, und das seit gut 30 Jahren eingeführte **Mitomycin-C ®**.

In den **S3-Leitlinien sind bis einschließlich 2004** zusätzlich noch das Adriamycin, das auch als Kombintion mit 5-FU und Mitomycin-C (FAM) eingesetzt wurde, und das Epirubicin aufgeführt, in den Leitlinien von 2007 aber nicht mehr.
Die Ansprechraten dieser Substanzen variierten in den 70-iger und 80-iger Jahren sehr, ebenso wie für 5-FU-Monotherapien, da die Studien vielfach noch ohne US und/oder CT-Kontrollen durchgeführt wurden. Aber auch in US-/CT-kontrollierten Untersuchungen waren günstige Beeinflussungen eines Tumorleidens möglich, wie z.B. auch in eigenen ersten Untersuchungen vor gut 40 Jahren (Klapor et al.: Palliative treatment of pancreatic carcirnoma with 5-FU+BCNU and FAM: A prospective randomized study. Digestion, 1982, Abstrakt).

Gemcitabine und 5-Fluorouracil sind wie das Mitomycin-C zur Behandlung des Pankreaskarzinoms auch von den gesetzlichen Krankenkassen zugelassen. Oxaliplatin und Irinotecan, ebenso wie die Taxane, sind noch nicht zur Behandlung des Pankreaskarzinoms zugelassen, trotz erster Ergebnisse z.B. zum Einsatz von Oxaliplatin und Irinotecan in kleineren Pilotuntersuchungen beim Pankreaskarzinom aus den Jahren 1988/1999 (Klapdor et al.). Sie werden aber in **den S3-Richtlinien aus dem Jahre 2007** aufgeführt. Ihr Einsatz bei gegebener Indikation wird in der Regel von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen.

Als Fortschritt in der Behandlung des Pankreaskarzinoms wurde die Zulassung (2007) einer antitumoral wirkenden Substanz aus einer anderen Substanzgruppe angesehen (siehe auch: **Leitlinienergänzung zum Erlotinib aus dem Jahre 2008**). Es handelt sich um ein sog. "kleines Molekül", das **Erlotinib (Tarceva ®).** Es ist zugelassen in **Kombination mit Gemcitabine**. Das Erlotinib kann durch gezielte Hemmung eines Schrittes in der Signal-Transduktions-Übermittlung (**Thyrosinkinase-Inhibitor**) von auf der Zelloberfläche liegenden Wachstumsrezeptoren in das Innere der Zelle das Wachstum von Tumorzellen hemmen und dadurch die Wirkung des Gemcitabine verstärken. Das Erlotinib greift aber auch an gesunden Zellen an. Daraus kann ein **akneiformer Hautausschlag** (aber keine Akne!) resultieren, dessen Auftreten nicht ungern gesehen wird. Einerseits lässt er sich gut behandeln, andererseits sprechen die bisherigen Ergeb-

nisse dafür, dass die antitumorale Wirkung der Kombination Gemcitabine+Erlotinib mit der Stärke dieser sog. **"Rash"**("Ausschlag")-Nebenwirkung korreliert.

Von einigen Ärzten wird auch das sog. "orale 5-FU", das **Capecitabine (Xeloda®),** anstelle des i.v. zu infundierenden 5-FU mit nach vorliegenden Daten wohl vergleichbarer Wirkung eingesetzt. Es ist z. B. eine Alternative zum 5-FU, wenn noch kein Port vorhanden ist oder wenn - sehr selten - der Patient diesen verweigert. Das Capecitabine ist bisher aber auch noch nicht von den gesetzlichen Krankenkassen für die Behandlung des Pankreaskarzinoms zugelassen - im Gegensatz z.B. zum Karzinom des Dickdarms.

In die **aktuell bevorstehende Neufassung der S3-Leitlinie** wird wahrscheinlich auch eine neue Kombinationstherapie aufgenommen, das **FOLFIRINOX-Schema**. Bei Patienten in noch gutem Allgemeinzustand soll diese Kombination aus **Fol**insäure /5-**F**luorouracil/+**Irin**otecan+**Ox**aliplatin, alle 14 Tage über 3 Tage appliziert, das Ansprechen des Pankreaskarzinoms (35% PR+CR) und die Überlebenszeit der Patienten (median 11 Monate) gegenüber Gemcitabine als Monotherapie (8% und 5,9 Monate) signifikant erhöhen, allerdings auf Kosten einer höheren Rate an Nebenwirkungen. Obwohl noch nicht in die S3-Leitlinien aufgenommen, wurde dieses Therapieschema bereits 2011 von einigen Ärzten sozusagen als `neuer Hoffnungsträger` aufgenommen und klinisch eingesetzt.
Zu bedenken ist aber, dass in der Studie auffallend viele Patienten mit einem Karzinom des Pankreasschwanzes waren, dass ein guter Allgemeinszustand (ECOG 0-1) Voraussetzung für die Aufnahme in diese Studie war, dass keine Herzkrankheiten vorliegen durften, und dass mehr als 50 % der Patienten eine Zweitlinientherapie mit einem Gemcitabine-haltigen Schema erhalten hatten.

Neuere Ergebnisse zeigen auch für einen weiteren neuen Ansatz eine antitumorale Wirkung auf das Pankreaskarzinom, der wohl auch in der aktuell geplanten Neufassung der S3-Leitlinien aufgeführt wird. Dabei wird das Zytostatikum Paclitaxel, ein Taxan, in Albumin-Nanopartikel (ca 130 nm Durchmeser) eingeschlossen (nab-Technologie), die das Zytostatikum über den Blutweg zum Tumor bringen. Dieses **nab-Paclitaxel (Abraxane ®)** soll im Vergleich zum Paclitaxel auch beim Patienten mit Pankreaskarzinomen die Wirkung verbessern, die Nebenwirkungen herabsetzen und die Infusionszeit verkürzen lassen. Möglicherweise führt die Bindung

des nab-Paclitaxels an das im Tumorgewebe exprimierte SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine acidic) zu einer Anreicherung im Tumor. Das nab-Paclitaxel ist seit 2010 für die Behandlung des Mammakarzinoms zugelassen, seit einigen Wochen auch in den USA zur Behandlung des Pankreaskarzinoms. In der BRD ist der Antrag auf Zulassung gestellt.
Das nab-Paclitaxel (Abraxane ®) konnte bisher in begründeten Einzelfällen auf Antrag von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen werden.
Alle diese Chemotherapien können ambulant durchgeführt werden. Nur für das FOLFIRINOX wird der 1. Therapiezyklus wegen des höheren Risikos an Nebenwirkungen bei einigen Patienten noch im Krankenhaus begonnen, um die Therapie dann ambulant fortzusetzen.

Dieser positiven Entwicklung tragen seit 2007 auch die **S3-Leitlinien** zur Diagnostik und Behandlung des Pankreaskarzinoms Rechnung.
Sie empfehlen in der Fassung von 2007, dass grundsätzlich jedem Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom eine palliative Chemotherapie zu empfehlen ist - und diese mit der Diagnosestellung beginnen sollte. Und "Metastasen-induzierte Symptome oder sonstige Komplikationen sollten nicht abgewartet werden."
Erstmals gibt es in den Leitlinien von 2007 auch einen kurzen Abschnitt "Zweitlinientherapie".
Erstmals werden Oxaliplatin und Irinotecan in den Leitlinien erwähnt.

In Leitlinien der Jahre 2000,2002 und 2004 wurde dagegen die kombinierte Radiochemotherapie als wirksamste palliative Therapie beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom empfohlen und für Patienten mit Fernmetastasen die Chemotherapie nur als eine Option dargestellt, für die folgende Zytostatika in Frage kommen sollten: Gemcitabine, 5-FU/FA, Mitomycin-C, Adriamycin und Epirubicin.
Auslösendes Moment für diesen Sinneswandel zugunsten der Chemotherapie in der S3-Leitlinie aus dem Jahre 2007 war möglicherweise aber auch eine 2006 publizierte Cochrane-Analyse (eine Metaanalyse der Cochrane Collaboration), die zu dem Schluss kamen, dass seit den Studien von Mallinson (1980), Palmer (1994) und Glimelius (1996) "sich die Chemotherapie in der Palliativsituation gegenüber der besten supportiven Therapie sowohl hinsichtlich des Überlebens der Patienten, als auch hinsichtlich der Lebensqualität als überlegen erwiesen hat."

Dies entspricht auch eigenen Daten aus der damaligen Zeit mit 5-FU basierten Therapieschemata, nach denen Patienten mit effektiver Chemotherapie ein längeres Überleben zeigten als Patienten ohne bzw. mit nach wenigen Wochen wegen eines Progresses abgebrochener Therapie (R. Klapdor 1988, in "10 Jahre Mitomycin in der BRD", Hrgb. G.A. Nagel, F. Bach, Zuckschwerdt Verlag):

	Keine Op. med. ÜL (n)	BDA u/o GE med. ÜL (n)	Rezidiv n. Whipple med. ÜL (n)
Keine eff. Ther.	3 Mo (15)	5 Mo (33)	11 Mo (26)
Eff. Ther. > 6 Wo	12 Mo (2)	14 Mo (12)	21 Mo (5)

Auch heute ist es leider nicht möglich, für die verschiedenen möglichen Therapien im voraus das Ansprechen eines Tumors auf die Behandlung im Einzelfall abzuschätzen geschweige denn vorherzusehen/vorherzusagen. Andererseits ist es durchaus möglich, dass ein Zytostatikum oder Therapieschema bei einem Patienten nicht wirkt, wohl aber ein anderes. Das heißt, es gibt z.B. die Möglichkeit, dass das 1. Schema nicht wirkt, das 2. dagegen gut, das 3. vielleicht wieder nicht, oder aber das erste Therapieschema wirkt gut, das zweite und das dritte auch usw.

Grundsätzlich gibt es seit vielen Jahren Versuche, in sog. **prätherapeutischen Sensitivitätstests** die Empfindlichkeit von Tumorzellen eines Patienten auf die verschiedenen Zytostatika zu testen, im **Tierversuch bzw. in Zellkulturen**. Man brauchte dazu aber intraoperativ entnommenes Tumorgewebe, das dann auch zeitnah verarbeitet werden mußte. Die bisherigen Ergebnisse scheinen dafür zu sprechen, dass ein Zytostatikum, das in der Zellkultur nicht wirkt, häufig auch beim Patienten nicht wirken wird. Andererseits bedeutet die Wirksamkeit in der Zellkultur aber auch nicht immer die Wirksamkeit beim Patienten. Aus diesen und anderen Gründen haben sich derartige Untersuchungen bisher nicht durchsetzen können. Sie werden auch von den GKV in der Regel nicht übernommen.

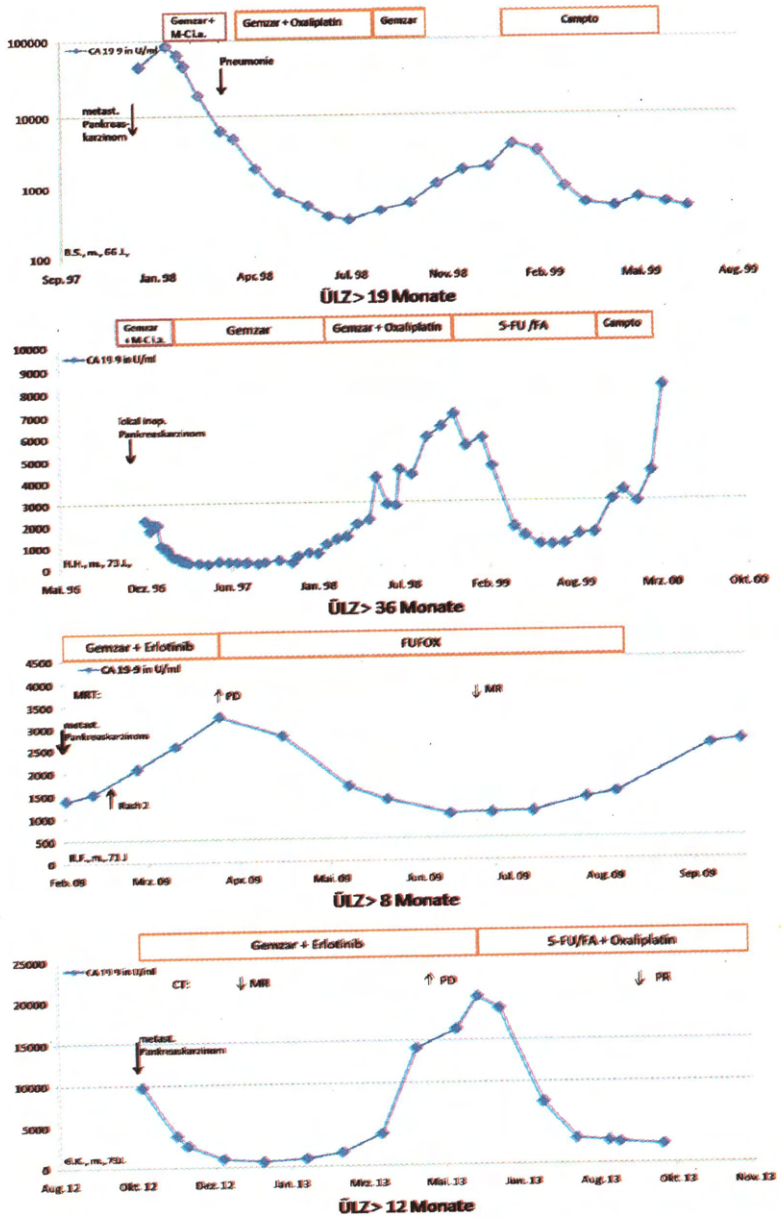
Möglicherweise kommt in dieses Thema in naher Zukunft Bewegung durch der Möglichkeit, von einem Tumor ständig in das Blut des Patienten abgegebene Tumorzellen als sog. **Zirkulierende Tumor Zellen (CTC)** aus dem Blut zu isolieren und für entsprechende Testungen heranzuziehen.

Es gilt damit - außerhalb von Studien - der von uns bereits Anfang der 90-iger Jahre des vorigen Jahrhunderts vorgeschlagene **"kontrollierte Therapieversuch"** und das Konzept einer, wie wir es formulieren, **Effizienz Orientierten Sequenziellen Poly-Chemotherapie (EOSPC)** oder **multimodalen Therapie.** Vieles spricht dafür, dass bei Einsatz nur einer Chemotherapie bei einem Patienten die Überlebenszeit z. Zt. meist nur um 3-6 Monate verlängert werden kann. Bei Einsatz mehrerer Therapieschemata im Rahmen eines sequentiellen Therapiekonzeptes scheint aber eine Verlängerung der Überlebenszeit durch Aneinanderfügen mehrerer sogenannter progressionsfreier Intervalle möglich.
Die nachfolgende Tabelle zeigt z.B. eigene Ergebnisse aus dem Jahr 2000. Danach nimmt die Überlebenszeit in Relation zu der Anzahl an wirksamen Therapien deutlich zu, sowohl für Patienten mit als auch ohne Lebermetastasen.
Hierfür spricht auch ein Vergleich unserer sequentiellen Behandlungsergebnisse der vergangenen mehr als 10 Jahre mit denen einer Monotherapie mit Gemcitabine mit einer medianen Überlebenszeit von nur 5-6 Monaten in den bisher publizierten Studien. Auch die überwiegende Mehrzahl der in den letzten Jahren publizierten wissenschaftlichen Studien, in denen überwiegend nur 1 Therapieschema festgelegt wurde, zeigte medi-

Effektive Behandlungen	**0**	**1**	**>1**
MO Tumoren mediane ÜZ (n)	**7 Mon (n=4)**	**11 Mon (n=9)** *2 noch lebend*	**20 Mon (n=18)** *10 noch lebend*
M1 Tumoren mediane ÜZ (n)	**3 Mon (n=6)**	**7 Mon (n=17)**	**14 Mon (n=15)** *4 noch lebend*

R. Klapdor et al, Anticancer Research 20:5201-5208, 2000

Mediane Überlebenszeit in Monaten nach Beginn der Chemotherapie von Patienten mit Pankreaskarzinomleiden ohne (M0) und mit (M1) Lebermetastasen in Relation zu der Zahl effektiver Chemotherapien (vergl. auch: R. Klapdor et al. Anticancer Research 23: 841-844, 2003). Mit der Zahl wirksamer Therapiesequenzen steigt die mediane Überlebenszeit deutlich an (noch lebend = Patienten lebten noch zum Zeitpunkt der Auswertung der Ergebnisse; n = Zahl der Patienten in den einzelnen Gruppen).



4 typische Krankheitsverläufe, die zeigen, dass eine Effizienz Orientierte Sequentielle PolyChemotherapie (EOSPC) zu einem wiederholten Ansprechen auf eine palliative Chemotherapie führen kann, und damit auch zu einer Verlängerung der Überlebenszeit (i.a.=intraarteriell (rot)).

ane Überlebenszeiten von nur 5-8 Monaten. (Vergl. auch R. Klapdor et al: Reflections on strategies for palliative chemotherapy of advanced pancreatic cancer. Anticancer Res 27,2007, 1789-1794).

Die Teilnahme von Patienten an **klinischen Therapiestudien** zur Erarbeitung der Wertigkeit neuer Zytostatika bzw. neuer Zytostatika-Kombinationen ist durchaus mit dem Konzept einer Effizienz Orientierten Sequentiellen Poly-Chemotherapie (EOSPC) eines Tumorpatienten vereinbar. Studien sollten aber nur *ein* Therapieangebot im Rahmen derartiger EOSPC-Konzepte eines Pankreaskarzinom-Patienten mit mehreren Therapiesequenzen sein.

Ein Ausschluss des EOSPC-Konzeptes für einen Patienten, der zur Teilnahme an einer Studie gewonnen wurde, die den Einfluß einer neuen Substanz bzw. Substanzkombination auf die Überlebenszeit als Ziel-Parameter für deren Wirksamkeit untersuchen will, sollte heute abgelehnt werden.

Wir sehen uns mit unserem Konzept einer sequentiellen Chemotherapie u.a. auch durch folgende kontrollierte, prospektiv randomisierte Studien der letzten 10 Jahre bestätigt. Oettle et al. konnten 2005 eine Verlängerung der Überlebenszeit durch eine Zweit-Linien-Therapie mit 5FU/FA+Oxaliplatin nach Erst-Linien-Therapie mit Gemcitabine zeigen, und zwar im Vergleich zu den Patienten mit alleiniger Gemcitabine-Therapie ohne nachfolgende Zweit-Linien-Therapie (Oettle et al. 2005). Eine andere Studie konnte z.B. zeigen, dass eine Zweit-Linien-Therapie mit Oxaliplatin+Irinotecan nach vorangegangener Gemcitabine-Therapie ebenfalls die Überlebenszeit der Tumorpatienten um mehrere Monate verlängern konnte (Cantore et al. 2004). Auch die Studie mit FOLFIRINOX könnte das Konzept unterstützen. Denn in dieser Studie wurde eine Zweit-Linien-Therapie angeraten. Entsprechend erhielten 56 % der Patienten, die zunächst FOLFIRINOX erhalten hatten, eine Zweit-Linien-Therapie mit Gemcitabine allein oder einer Gemcitabine-Kombination. Für diese Zweitlinientherapie ist in dieser Arbeit ein medianes Überleben von 4 Monaten angegeben, das natürlich auch in das Gesamtüberleben von 11 Monaten unter FOLFIRINOX eingegangen sein dürfte.

Auch dieser Entwicklung trägt die **S3-Leitlinie 2007** zumindest in soweit Rechnung, dass sie ausführt:

"Bei Versagen der Erstlinientherapie kann eine Zweitlinientherapie durchgeführt werden. Insbesondere bei gutem Allgemeinzustand des Patienten, ggfs. insuffizienter Vorbehandlung oder gutem Tumoransprechen in der Erstlinientherapie kann eine Zweitlinientherapie durchgeführt werden... ...Möglich ist eine Therapie mit 5-FU, Capecitabine oder Raltitrexed, ggfs auch in Kombination mit Oxaliplatin, Docetaxel oder Irinotecan."

Die Voraussetzung für ein derartiges sequentielles Therapiekonzept, eine subtile Verlaufskontrolle des Tumorleidens, ist heute gegeben. Wir schlagen hierfür seit Jahren die Bestimmung des (der) relevanten Tumormarker zumindest alle 4 Wochen (evtl. auch alle 14 Tage) und die Kontrolle der Größe der Tumorläsionen mittels CT oder MRT zumindest alle 8 Wochen vor.
Möglicherweise kann die Wirkung der Chemotherapie erhöht werden, wenn Zytostatika direkt in die Gefäße appliziert werden, die den Tumor oder dessen Metastasen mit Blut versorgen (sogenannte **lokoregionale Chemotherapie**). Mit einer Kombination von Gemzar + Mitomycin C, lokoregional gegeben, erreichten wir z.B. in früheren Arbeiten Tumorverkleinerungen um mehr als 50% (PR) bei gut 30-35% der Patienten mit einem Tumorleiden, das sich auf die Bauchspeicheldrüse und/oder die Leber erstreckte. Auch diese Chemotherapien könnten heutzutage ambulant durchgeführt werden.

Zur Zeit fehlen aber prospektive randomisierte kontrollierte Studien, um einen statistisch gesicherten Vorteil einer derartigen lokoregionalen Chemotherapie im Vergleich zu der üblichen systemischen Anwendung eines Zytostatikums nachzuweisen oder auszuschließen.

Die Ergebnisse der Chemotherapie des Pankreaskarzinoms konnten aber nicht nur für die palliativen Therapien verbessert werden, sondern auch für die sog. adjuvante Therapie.

Man spricht von einer **adjuvanten Therapie**, wenn eine Strahlen- oder Chemotherapie im Anschluss an eine vollständige Tumorentfernung durchgeführt wird, um evtl. noch verbliebene, für den Chirurgen nicht sichtbare Tumorzellen oder Zellnester zu vernichten, bevor sie zu sichtbaren Metastasen heranwachsen können.

Das Konzept einer **adjuvanten Chemotherapie** des Pankreaskarzinoms ist in den letzten Jahren unterstützt worden durch 2 prospektive randomi-

sierte Studien, die einen günstigen Einfluß einer adjuvanten Therapie mit 5-Fluorouracil (FU)/Folinsäure (FA) (Neoptolemos et al. 2004) bzw. mit Gemcitabine als Monotherapie (Oettle et al. 2007) auf das rezidivfreie Überleben und die Gesamtüberlebenszeit gezeigt haben.

Diese Ergebnisse haben ebenfalls Eingang in die **S3-Leitlinien 2007** gefunden:
Die S3-Leitlinie 2007 empfiehlt die adjuvante Chemotherapie nach Resektionen eines Pankreaskarzinoms über einen Zeitraum von sechs Monaten als Standard bei allen resezierten Patienten - unabhängig vom Tumorstadium und unabhängig vom Resektionsstatus (R0/R1).

Gemcitabine wird als Therapie der ersten Wahl aufgeführt. Als Alternative, z. B. bei seltenen Kontraindikationen gegen Gemcitabine oder im Falle unter einer Therapie auftretender schwerer Nebenwirkungen, steht dann die Therapie mit **5-FU/FA** zur Verfügung.

Der Einsatz einer kombinierten Radiochemotherapie als adjuvante Therapie ist bis heute umstritten. Es gibt bis heute keine alle überzeugenden prospektiven Studien, die einen Vorteil gegenüber einer adjuvanten Therapie mit Gemcitabine oder 5FU/FA nachweisen.

Vor einer adjuvanten Therapie, die meist 5-8 Wochen nach der Operation begonnen wird, sollte u. E. immer ein **Re-Staging** mit Tumormarkern und bildgebenden Verfahren durchgeführt werden. Bei nicht wenigen Patienten lassen sich dann bereits CA 19-9 Anstiege im Serum bzw. Lebermetastasen nachweisen, so dass der Arzt nicht mehr eine adjuvante Therapie beginnt, sondern bereits eine palliative.

Eine **neoadjuvante Therapie** setzt sich dagegen zum Ziel, zu große und damit zunächst nicht resektable Tumore zu verkleinern (**Downstaging**), so dass diese dann doch noch operiert werden können. Neoadjuvante Therapieansätze basieren bisher meist auf einer kombinierten Radio-Chemotherapie, heute meist auf einer Kombination mit einer Gemcitabine-Therapie. Sie ist bisher aber kein Standard, sondern ihr künftiger Wert muß in größeren kontrollierten randomisierten Studien noch erarbeitet werden.

In einzelnen Fällen kann aber auch eine als palliativ angesetzte Chemotherapie oder Radio-Chemotherapie zu einer derartigen Verkleinerung eines Pankreaskarzinoms führen, so daß eine erfolgreiche Tumorresektion möglich wird - die palliativ begonnene Therapie ist dann nachträglich als neoadjuvante Therapie einzustufen.

Als Beispiele 2 Patienten, die in den Jahren 2002/2003 behandelt wurden.

Eine damals 49 jährige Patientin erkrankte an einem lokal fortgeschrittenen Pankreaskopfkarzinom, das als nicht mehr resektabel befunden wurde. Mit neoadjuvanter Zielsetzung wurde eine kombinierte Radio-Chemotherapie (5-FU) durchgeführt. Vier Monate später konnte eine R0- Resektion nach Whipple durchgeführt werden.

Eine damals 59 jährige Patientin erkrankte an einem lokal fortgeschrittenem Pankreaskopfkarzinom. Es wurde primär in palliativer Absicht dreimal eine locoregionale intraarterielle Chemotherapie über den truncus coeliacus mit Gemcitabine+Mitomycin-C durchgeführt. 4 Monate später konnte eine R0-Resektion durchgeführt werden.

Möglicherweise kann hier auch die Einführung von Chemotherapieschemata mit einer höheren lokalen Ansprechrate neue Akzente setzen, wie z.B. das FOLFIRINOX-Schema mit einer Ansprechrate (PR+CR) von 35 % in den bisher vorliegenden Studien.

Zytostatika sollen zwar primär auf Tumorzellen wirken, sie können aber auch gesunde Körperzellen angreifen. Daher kann eine Chemotherapie auch zu unterschiedlich starken **Nebenwirkungen und Belastungen** für den Patienten führen. Es kann daher sein, dass Therapiezyklen zwischenzeitlich unterbrochen und mehr oder weniger lange Erholungszeiten zwischengeschaltet werden müssen. Diese Erholungszeiten sollten aber nicht zu lang sein, damit sich der Tumor nicht "erholen" kann. Bei zu starken Nebenwirkungen müssen Chemotherapien evtl. auch abgebrochen werden. Eine **Unterbrechung** braucht aber nicht immer den **endgültigen Abbruch** zu bedeuten. Wird eine Chemotherapie noch während ihrer Wirksamkeit auf den Tumor abgebrochen und ist das Risiko eines erneuten Auftretens einer Nebenwirkung dieser Chemotherapie im Vergleich zum potentiellen Gewinn für einen Patienten vertretbar, dann kann diese Chemotherapie auch noch ein zweites Mal versucht werden.

Über den Wechsel zwischen notwendigen Behandlungen und Erholungszeiten wird vom Arzt anhand von Laborwerten und bildgebenden Verfahren, seines klinischen Eindruckes, aber insbesondere auch anhand der vom Patienten geschilderten/ geklagten Beschwerden entschieden. Es ist also sehr wichtig, dass der Patient sich während einer Chemotherapie selbst beobachtet und dem Arzt alle Veränderungen mitteilt. Denn für den Betroffenen ist es oft nicht möglich, zu entscheiden, ob Symptome, die während einer Behandlung auftreten, als Folge der Behandlung oder aber z. B als Folge einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes zu werten sind.

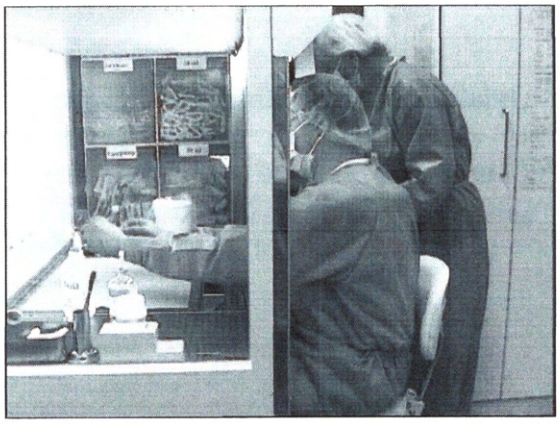
Überhaupt kann die Bedeutung der Kooperation/Zusammenarbeit zwischen dem behandelnden Arzt und dem über die Grundzüge seiner Diagnose und Behandlung informierten und sich selbst und sein Umfeld vertrauensvoll aber auch kritisch beobachtenden Patienten nicht oft genug betont werden.

Dies gilt auch für die Behandlung potentieller Nebenwirkungen einer Tumortherapie. Verschiedenste Nebenwirkungen sind grundsätzlich möglich. Verschiedenste Möglichkeiten stehen aber auch zur Behandlung zur Verfügung, wie - neben zahlreichen Hausmitteln - effektive Medikamente gegen Übelkeit und Erbrechen (**Antiemetika**), gegen Durchfälle (**Antidiarrhoika)**, **Steroide** zur **Appetitanregung**, Stimmungsaufhellung und Behandlung von entzündlichen oder immunologisch bedingten Nebenwirkungen (z.B. Pneumonitis), **Antibiotika zur Behandlung von Infektionen**, Medikamente, die die Bildung von weißen und roten Blutkörperchen fördern (sog. **Wachstumsfaktoren**), Medikamente zur **Behandlung von Schleimhautentzündungen** im Mund-(Mucositis)/Lippenbereich (Cheilitis), **Antidepressiva** oder verschiedene **Nahrungsergänzungsmittel** bis hin zur vorübergehenden **parenteralen Ernährung**, ebenso wie **Transfusionen** von roten (Erythrozyten) oder weißen (Leukozyten) Blutkörperchen oder von Blutplättchen (Thrombozyten) (siehe auch "VIII Anhang - Kurze Übersicht über Nebenwirkungen der Chemotherapie").

Übrigens, gegenseitiges Vertrauen schließt nicht aus, dass ein Patient seinen Arzt um Verständnis/Unterstützung bittet, wenn er eine **"zweite Meinung"** einholen möchte. Angesichts der Fülle an heutigen Therapieansätzen und Informationsmöglichkeiten sowie an Therapiestudien, die sich den Patienten zur Aufnahme anbieten, sollte der behandelnde Arzt

heute seinem Patienten zubilligen, sich *die* Sicherheit für seine Entscheidungen einzuholen, die er bei sachlich/kritischer Überlegung für notwendig erachtet.

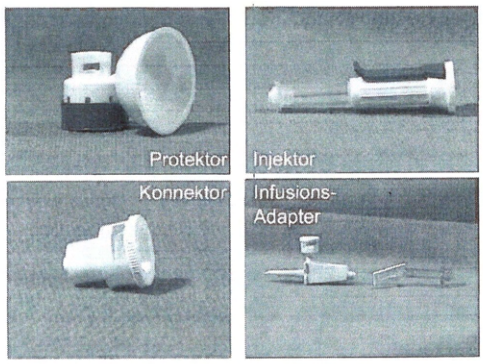
Noch kurz ein Wort zur **Zubereitung von Zytostatika**. Da die Arbeit mit toxischen Medikamenten, wie Zytostatika, für denjenigen, der täglich diesen Medikamenten ausgesetzt ist bzw. täglich mit diesen arbeitet, Risiken enthalten und auch gesundheitsgefährdend sein kann, ist die **Zubereitung einer individuellen Chemotherapie** für einen individuellen Patienten strengen Auflagen unterworfen. In der Regel wird heute die für einen Patienten eingesetzte Chemotherapie zentral in hierfür eingerichteten Apotheken (**Apotheken mit onkologischem Schwerpunkt**) mit speziell ausgebildetem Personal zubereitet und dann per Transport auf Anforderung an den behandelnden Arzt weitergegeben. Auch hier ist ausgebildetes geschultes Personal erforderlich, damit die Therapieanwendung für die Mitarbeiter der Therapieeinheit und für den Patienten risikofrei ist. In der Apotheke erfolgt die Zubereitung an sog. **Sicherheitswerkbänken**, die durch ihre Konstruktion in der Lage sind, Luftpartikel und



Zubereitung von Zytostatika in Apotheken mit onkologischem Schwerpunkt

Stäube nicht in den Atembereich des Personals gelangen zu lassen und gleichzeitig Produkt- und Personalschutz bieten.

Im Einzelfall können sog. **"geschlossene Systeme"** eine Alternative zur Herstellung von Zytostatika-Lösungen bieten. Beim PhaSeal®-System be-



Ein vollständig geschlossenes System (PhaSeal®) zur Zubereitung und zum Anhängen einer Zytostatika-Infusion/Injektion

steht während des Misch- und Herstellungsvorganges zwischen dem kontaminierten Innenraum der Spritzen, den Flaschen, den Infusionssystemen und der Umgebung keine betriebsmäßig offene Verbindung. Erst nach Herstellung einer Verbindung zum Patienten mittels eines Fortleitungssystems darf das geschlossene System in Richtung Anwendungsteil geöffnet werden.

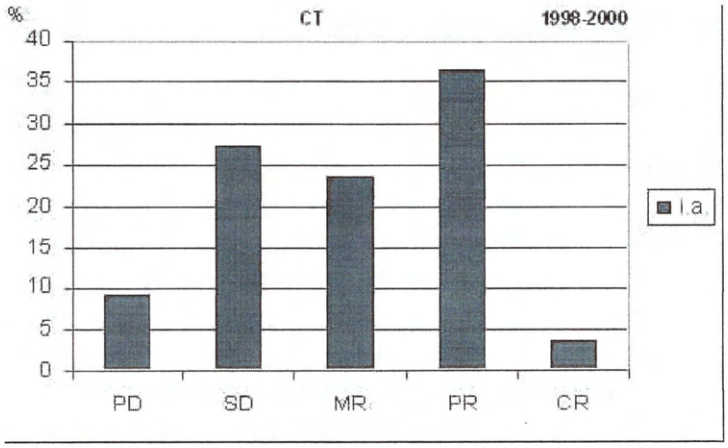
Mit dem „Protektor", „Injektor", einem „Infusionsadapter" und einem „Konnektor" kann den im vorangehenden Absatz genannten Forderungen genüge getan werden und eine sichere, kontaminationsfreie Zubereitung von Zytostatikalösungen auch außerhalb von Zytostatikawerkbänken mit nachfolgender Infusion bei dem Patienten erreicht werden.

Lokoregionale Chemotherapie

Von einer sog. "lokoregionalen" Therapie wird gesprochen, wenn eine Chemotherapie nicht in die Armvene oder über einen Port in die obere Hohlvene gegeben wird, sondern in die Arterie, die die erkrankte Tumorregion mit Blut versorgt. Im Bereich der Gastroenterologie ist am bekanntesten die lokoregionale Chemotherapie von Lebermetastasen von Dickdarmtumoren über einen Katheter, der entweder angiographisch in die die Leber versorgende Arterie, die Arteria hepatica, gelegt wird oder operativ. Unter Verwendung von z.B. **5 Fluorouracil (5FU) + Folinsäure (FA)** ist die Chemotherapie von Lebermetastasen von Dickdarmtumoren wirksamer als bei einer systemischen intravenösen (i.v.) Gabe dieser Zytostatika gegeben.

Auch zur Behandlung des Pankreaskarzinomleidens bzw. seiner Lebermetastasen gibt es verschiedene Berichte über eine lokoregionale Therapie. Wir selbst verwandten seit 1997 (erste Mitteilung im "Forum" der DKG 1997) über mehrere Jahre eine Therapie mit einer Kombination von **Gemcitabine+Mitomycin-C**, ein Schema, das auch intravenös gegeben werden kann. Für diese Form der Therapie des Pankreaskarzinoms gibt es bisher keine prospektiven randomisierten Studien, wohl aber prospektive Untersuchungen (R.Klapdor et a. 1999, Th. Vogl et al. 2003). Diese zeigen partielle Remissionsraten (Rückbildung der Tumore um mehr als 50 % der Ausgangsgröße) von 30-40%, zusätzlich bei weiteren 20% der Patienten ein Kleinerwerden um 25-50% der Ausgangsgröße (MR) für den Primärtumor bzw. die Lebermetastasen, sowie stabile Verläufe (SD), d. h. einen vorübergehenden Stopp des Tumorwachstums (+/- 25% der Ausgangsgröße und gleichzeitig SD Verlauf der Tumormarker im Serum oder deutlicher Abfall) in noch einmal ca. 20% der Patienten. Diese Kombinationstherapie konnte auch dann noch wirksam sein, wenn Gemcitabine als Monotherapie keine Wirkung gezeigt hatte oder keine mehr zeigte.

Diese lokoregionale Therapie mit Gemcitabine + Mitomycin-C konnte auch ambulant unter Tagesklinikbedingungen durchgeführt werden. Nach Legen eines arteriellen Katheters von der Leiste aus (wie bei einem Herzkatheter) in die die Bauchspeicheldrüse und die Leber versorgenden Arterien (Truncus coeliacus oder a. hepatica communis oder sogar rechter oder linker Ast der arteria hepatica) wurden die beiden Medikamente intra-



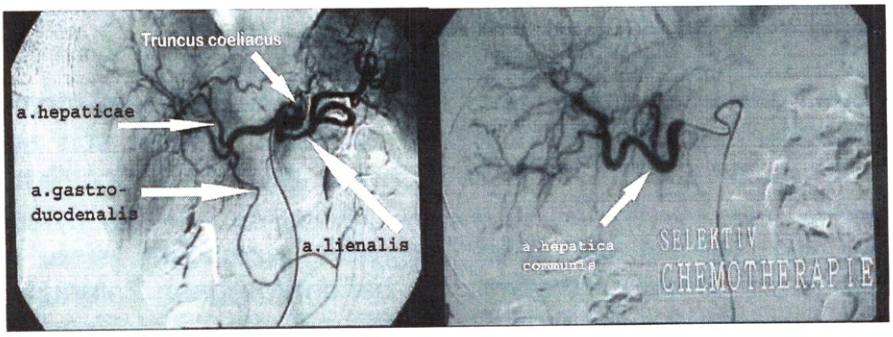
Tumorantwort auf eine sog. lokoregionale Chemotherapie mit Gemcitabine + Mitomycin-C bei 55 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom (M0/M1) (R. Klapdor et al, Anticancer Res., 2000)

arteriell mit einem entsprechenden Pumpensystem infundiert. Nach Beendigung der Chemotherapie wurde der Katheter gezogen und die Punktionsstelle entweder durch Kompression mit einem Druckverband, wie bei einem Herzkatheter, oder mit einer speziellen Nahttechnik (Perclose® System zum Verschluß eines punktierten Gefäßes durch eine Naht ohne Hautschnitt) verschlossen. Im Falle eines Druckverbandes musste der Patient noch 4 Stunden nach Anlegen des Druckverbandes strikt liegen, dann konnte er mit dem Druckverband wieder aufstehen und die Behandlungseinheit verlassen. Nach Naht der Punktionsstelle mit dem Perclose®-System konnte der Patient bereits nach gut 1 Stunde die Räumlichkeiten wieder verlassen.

Die Nebenwirkungen der lokoregionalen Therapie mit diesem Schema entsprechen denen der intravenösen Gabe, abgesehen von sehr seltenen lokalen Komplikationen, die natürlich auch in einem vorangehenden Arzt-Patienten-Gespräch angesprochen werden müssen.

Alternativ wurde z.B. auch eine Kombination von Gemcitabine + Oxaliplatin bzw. 5FU/FA + Oxaliplatin eingesetzt.

Eine lokoregionale Therapie kann auch als sog. **transarterielle Chemoembolisation** (TACE) durchgeführt werden. Das Zytostatikum wird in kleine Kügelchen (Microsphären) eingeschlossen. Diese werden über den



Röntgenologische Kontrolle der Katheterlage vor Beginn einer lokoregionalen Chemotherapie eines Pankreaskarzinomleidens: Oben: die Katheterspitze liegt im truncus coeliacus (Patient mit einem in die Leber metastasierten, lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom). Unten: Die Katheterspitze liegt in der a. hepatica communis(nach Resektion des Pankreaskopftumors)

Katheter, der selektiv oder supraselektiv in die a. hepatica bzw. deren Aufzweigungen zum Tumor gelegt wird, appliziert. Die kleinen Kügelchen bleiben in den Kapillaren hängen, unterbrechen damit vorübergehend die Blutzufuhr der Tumore und setzen gleichzeitig das Zytostatikum in den Tumorgefäßen in hoher Konzentration frei.

Auch für die Chemoembolisation von Lebermetastasen eines Pankreaskarzinoms gibt es bisher allerdings noch keine prospektiven randomisierten Studien, die die Wirkung einer Substanz oder Substanzkombination über einen lokoregionalen Zugang mit derjenigen unter systemischer Applikation vergleichen.

Targeted=zielgerichtete Therapie

Die großen Fortschritte auf dem Gebiet der **Immunologie und Molekularbiologie** haben in den letzten Jahren zu einer Vielzahl von antineoplastischen Substanzen geführt, die sich von den konventionellen Zytostatika unterscheiden. Im Gegensatz zu den konventionellen Zytostatika, die über den Zellkern die Zellen angreifen, versuchen diese neuen Therapieansätze zelluläre Vorgänge, die bei der malignen Entartung einer Zelle eine Rolle spielen, zu modulieren, wie z.B. die Zellproliferation, das Zellüberleben, die Zelldifferenzierung etc. Diese neuen Substanzen haben meist klar definierte molekulare Angriffspunkte/-ziele (Targets) und werden daher unter dem Begriff der **"Targeted bzw. zielgerichteten Therapien"** zusammengefasst.

Diese Therapien zeigen vielfach geringere Nebenwirkungen als die konventionellen Zytostatika. Sie wirken aber in der Regel auch nicht so sehr zytotoxisch, sondern mehr zytostatisch, d. h. sie führen eher zu einer Verlangsamung oder Hemmung des Tumorwachstums als zu einer Tumorverkleinerung.

Substanzen, die gegenwärtig erprobt werden, hemmen z.B. Wachstumsfaktoren (z. B. **Antikörper gegen den EGF(epidermal growth factor)-Rezeptor**), hemmen z.B. die Gefäßneubildung und Gefäßversorgung (Angiogenese)(z.B.**Antikörper gegen VEGF (vascular endothelial growth factor)**), sie hemmen z.B. das infiltrative Wachstum und die Metastasenbildung (**Matrix-Metalloproteinasen (MMP)**), oder sie hemmen z.B. die VEGF-Rezeptor-Synthese über einen Angriff in der mRNS. Andere Substanzen, wie sog. **Tyrosinkinase-Inhibitoren**, hemmen die Weiterleitung von Signalen von der Zellloberfläche in das Innere der Zelle oder in den Zellkern, wie z.B. die über den VEGF-Rezeptor oder den EGF-Rezeptor induzierte Signaltransduktion in die bzw. in der Zelle.

Antikörper gegen Wachstumsfaktoren sind seit vielen Jahren zugelassen, z. B. zur Therapie von Mammakarzinomen, Kolonkarzinomen. Thyrosinkinase-Inhibitoren sind seit Jahren z. B. zugelassen zur Behandlung des Lungenkarzinoms.

Seit 2007 ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor, das Erlotinib (Tarceva ®) für die Behandlung des metastasierten Pankreaskarzinoms zugelassen, und zwar in Kombination mit Gemcitabine. Das Erlotinib wird als

Tablette 1 Stunde vor oder mehr als 2 Stunden nach dem Frühstück, d.h. auf nüchternen Magen eingenommen. Eine großangelegte prospektive randomisierte Studie hatte gezeigt, dass die Kombination von Erlotinib + Gemcitabine die Überlebenszeit von Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom signifikant günstig beeinflusst. Dies gilt insbesondere für Patienten, die eine typische Nebenwirkung einer Behandlung mit Erlotinib gezeigt haben, die sog. **Rash** (=Ausschlag)-Symptomatik. Es handelt sich hier um akne-ähnliche Hautveränderungen unterschiedlichen Schweregrades, die die Folge einer Hemmung von EGF-Rezeptoren in Haut und Schleimhäuten sind. Sie lassen sich in der Regel gut mit Tinkturen/Salben behandeln, erfordern gelegentlich aber auch die Einnahme von Antibiotika und/oder Cortison. Bei seltenen schweren Hautveränderungen sollte ein Hautarzt oder auch ein dafür ausgewiesenes Zentrum aufgesucht werden. Nach Ende der Behandlung klingen die Hautveränderungen immer wieder ab. Nach den bisherigen Erfahrungen soll die antitumorale Wirkung des Erlotinib positiv mit der Intensität dieser Hautveränderungen korrelieren. Sie sind vorwiegend im Gesichts- und Kopfbereich und im Bereich des Oberkörpers zu beobachten.



Rasch-Symptomatik bei 2 Patienten unter Therapie mit Gemcitabine+Erlotinib

Die zweithäufigste Nebenwirkung sind Durchfälle, die auch einmal zur Unterbrechung der Therapie führen können. Daneben gibt es seltene Nebenwirkungen, die auch mit dem Patienten vor Beginn einer Therapie mit Erlotinib besprochen werden müssen.

Es ist davon auszugehen, dass die Substanzklasse der Thyrosinkinase-Inhibitoren ein hohes therapeutisches Potential hat. Allerdings scheinen

Monotherapien durch die Komplexität der zellulären Vorgänge limitiert. Kombinationen verschiedener dieser Substanzen untereinander bzw. mit konventioneller Chemotherapie können die Ergebnisse möglicherweise weiter verbessern.

In die Gruppe der auf molekulare Targets zielenden Therapien/Therapieversuche gehören ebenfalls Substanzen, die die Signaltransduktion über RAS/RF/MAPK modulieren, wie **Farnesyltransferasehemmer**, oder **Hemmer anderer Signaltransduktionsmechanismen (mTOR)** wie Rapamycin.
Ebenfalls gehören in diese Gruppe sogenannte **Antisense-Oligodesoxynukleotide**. Sie sollen die von den alterierten Genen einer Krebszelle über die mRNS induzierte Bildung von Proteinen, die für das Tumor-Wachstum der Zellen notwendig sind, über einen Angriff an dieser mRNS verhindern. Hierzu gehört z.B. das **Trabedersen (AP 12009**), das spezifisch die Biosynthese des TGF-β2 (Transforming growth factor beta 2) hemmt, eines multifunktionellen Zytokins, das eine Schlüsselrolle in der Entwicklung und Progression von Karzinomen zu spielen scheint. Über den ersten klinischen Einsatz bei einigen Patienten mit Pankreaskarzinomen konnte bereits berichtet werden.

Die Suche nach der künftigen klinischen Relevanz dieser oder künftiger Substanzen ist Gegenstand einer Vielzahl von Untersuchungen und Studien.

Immuntherapie

Das **körpereigene Immunsystem** erlaubt dem Menschen, sich nachhaltig gegen immer wieder neue Angriffe durch Mikroorganismen, Fremdstoffe oder maligne Zellen zu schützen. Darüber hinaus kann das körpereigene Immunsystem aber auch Angriffe auf körpereigene Substanzen und Strukturen durch eigentlich "gut gemeinte", aber dann über das erforderliche Maß hinausgehende und damit den Organismus dann schädigende Reaktionen (Überreaktion) schützen.

Das sogenannte **unspezifische Immunsystem** umfasst Mechanismen, die von einer Vielzahl von Störfaktoren, weitgehend unabhängig von deren spezieller Struktur, aktiviert werden. Auf **humoraler Ebene** sind hier das Komplementsystem, antimikrobielle Enzymsysteme, pektinähnliche Substanzen oder unspezifische Mediatoren wie Interleukine und/oder Interferone zu nennen, auf **zellulärer Ebene** die phagozytierenden Blutzellen wie Granulozyten, also zelluläre Elemente, die gleichzeitig auch einen wesentlichen Bestandteil des ausführenden Armes des spezifischen Immunsystems darstellen.

In den Bereich der **unspezifischen Stimulation** der Immunabwehr fallen z. B. unspezifische Immun-Stimulanzien wie tierische Organextrakte, Extrakte aus Pflanzen (z.B. Mistel), Bakterien, wie z. B. der Tuberkuloseimpfstoff BCG, oder aber synthetisch hergestellte Stoffe oder Zytokine, wie Interferone, Interleukine oder TNF Alpha. Das Problem für die **pflanzlichen und tierischen Extrakte** ist, dass sie in der Regel eine Vielzahl unterschiedlicher Inhaltsstoffe beinhalten. Das Netzwerk des Immunsystems könnte daher an sehr unterschiedlichen Stellen beeinflusst werden. Dies erklärt die Versuche, über Extrakte die immunmodulierende Funktion übersichtlicher zu gestalten, wie z. B. über die Charakterisierung von Lektinen aus Mistelextrakten.

Im Gegensatz zu den Extrakten aus tierischen Organen oder Pflanzen, für die in klinischen Studien bisher keine nachhaltige antitumorale Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte, haben **Zytokine** bereits Eingang in die Klinik gefunden. Z. B. werden **Interferone** (IFN) mittlerweile für ein breites Spektrum von Erkrankungen, wie Non-Hodgkin-Lymphome, chronische myelogische Leukämie, Melanome oder Nierenzellkarzinome sowie die H-Zell-Leukämie eingesetzt. **Interleukin 2 (IL2)** findet seinen Einsatz in rekombinanter Form beim metastasierten Nierenzellkarzinom. **Tumor-**

nekrosefaktor Alpha (TNFa) zeigt zwar in experimentellen Ansätzen eine gute antitumorale Wirkung, ist aufgrund seiner systemischen Toxizität aber nur lokal anwendbar.

Im Gegensatz zu diesem angeborenen unspezifischen Immunsystem entwickelt sich die **spezifische Immunantwort** gezielt speziell gegen den individuellen Eindringling bzw. den Störfaktor. Nach Erkennung eines Störfaktors (meist Proteine, Glykoproteine und/oder Lipide als Antigene) als fremd wird in der Regel über Lymphozyten, die dieses "Antigen" aufnehmen und dann den immunkompetenten Zellen präsentieren (APZ= antigenpräsentierende Zellen) versucht, über ein komplexes Spiel mit unterschiedlichsten Kontrollmechanismen und Gegenreaktionen den Störfaktor zu eliminieren, und zwar im wesentlichen über sog. B-Lymphozyten, die gegen den Störfaktor Antikörper produzieren (sog. **humoraler Weg**) und/oder über sog. T-Lymphozyten, die direkt gegen den Störfaktor (sog. antigenspezifische T-Lymphozyten) gerichtet sind (sog. **zelluläre Immunantwort**)

Es sind zahlreiche Ansätze beschrieben, um mit außerhalb eines Patienten hergestellten, gegen dessen Tumorstrukturen gerichteten Antikörpern sog. immunkompetente Zellen an den Tumor heranzutragen, die die Tumorzellen dann zerstören sollen, oder um im Körper des Betroffenen humorale und/oder zelluläre Abwehrmechanismen gegen die Tumorzellen zu aktivieren oder zu induzieren.

Vertreter der ersten Gruppe waren z.B. die sogenannten **monoklonale Antikörper 171A und BW494**, die experimentell mittels der Hybridomtechnologie hergestellt werden könnten. Sie binden die im Körper des Betroffenen vorhandenen immunkompetenten Zellen an sich und transportieren sie zum Tumor, damit diese dort die Tumorzellen im Wachstum stoppen oder vernichten können. Bisherige Ansätze haben aber bei Patienten mit Pankreaskarzinomen in der Regel die ursprünglichen Erwartungen nicht erfüllen können.

Auch für das Dickdarmkarzinom konnte der in einer ersten großen multizentrischen (mehrere Universitätskliniken), randomisierten und prospektiven klinischen Studie als signifikant wirksam beschriebene Antikörper 171A (Panorex ®) die Erwartungen nicht erfüllen. Spätere Arbeiten bestätigten die in der Einführungsstudie beschriebenen guten

Effekte nicht, so dass der Anikörper bzw. das Panorex® wenige Jahre später wieder aus der Klinik zurückgezogen wurde.

Bekannte Vertreter der zweiten Gruppe sind sogenannte **Tumorvakzinen,** d.h. aus Tumorgewebe/Tumorzellen speziell hergestellte Zubereitungen, die, in der Regel subkutan appliziert, die Immunabwehrmechanismen des Organismus zielgerichtet gegen den Tumor des Betroffenen stimulieren sollen – ohne selbst noch Tumoreigenschaften aufzuweisen. Auch diese Therapie ist bisher für Patienten mit Pankreaskarzinomen als experimentell anzusehen, auch wenn frühe klinische Studien (Phase I) bereits angelaufen sind.

Hierher gehören auch Therapieversuche mit sog. **dendritischen Zellen**.
Diese 1973 beschriebenen, durch ihre Zellausläufer sternförmig erscheinenden Zellen des Immunsystems werden nach Entnahme zunächst im Labor isoliert, dann mit Tumorantigen beladen und angereichert. Sie werden dann später dem Patienten zurückgegeben, damit sie an die immunkompetenten Zellen des Körpers die `eingeimpfte` Information über den zu bekämpfenden Tumor weitergeben und so diese Immunzellen auf den Tumor `hetzen`.
Im April 2010 wurde in den USA ein derartiger Impfstoff zur Behandlung des Prostatakarzinoms zugelassen.
Für das Pankreaskarzinom liegen derartige Therapieansätze allerdings noch im experimentellen Bereich.

Im Gegensatz zu den bisher genannten Antikörpern haben monoklonale Antikörper, die nicht über das Immunsystem wirken, sondern die direkt gegen spezifische, für das Leben und Wachstum der Tumorzellen notwendige Strukturen im molekularen Bereich einer Zelle gerichtet sind, bereits Eingang in die Klinik als sog. **Targeted=zielgerichtete Therapie** gefunden. Sie schädigen die Tumorzellen durch Blockierung/Ausschaltung von für die Tumorzelle lebenswichtigen Stoffwechselwegen.
Hier sind zu nennen der Antikörper Rituximab (MabThera®) zur Behandlung follikulärer Lymphome in fortgeschrittenen Stadien, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder einen Rückfall erhalten haben, oder der Antikörper Trastuzumab (Herzeptin®) als sogenannter humanisierter Antikörper für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms, oder der Antikörper Alemtuzumab (MabCampath®) in der Behandlung der chronischen B-Lymphozytenleukämie.

Seit ca 15 Jahren sind Antikörper gegen **EGF(Epidermal Growth Faktor)-Rezeptoren** (Cetuximab, Erbitux®) und Antikörper gegen den **VEG (Vascular Endothelial Growth) Faktor** (Bevacizumab, Avastin®) für die Behandlung von z.B. colorektalen Tumoren und Mammakarzinomen zugelassen.

Die bisher genannten Antikörper haben bisher aber für Patienten mit Pankreaskarzinomen keinen Vorteil erbringen können.

Seit einigen Jahren ist dagegen ein Antikörper für die Therapie des **malignen Ascites** (Bauchwassersucht) bei Tumorpatienten für die klinische Behandlung zugelassen. Mit dem sog. trifunktionellen Antikörper **Catumaxomab (Removab ®),** der in die Bauchhöhle infundiert wird, wird die Immunantwort des Organismus gegen das EpCAM-Antigen epithelialer Karzinomzellen gesteigert. In einer als Zulassungsstudie geführten Phase II/III Studie konnte der Abstand entlastender Ascitespunktionen signifikant verlängert werden. Der Antikörper wird über ein spezielles Kathetersystem in ansteigender Dosis in Intervallen über wenige Wochen in die Bauchhöhle appliziert.
Dieser Antikörper kann auch für die Behandlung eines therapierefraktären malignen Ascites bei Patienten mit Pankreaskarzinom bei gegebener Indikation eingesetzt werden.

Zahlreiche weitere Wachstumsfaktoren, die z.B. die Invasion und Metastasierung von Tumorzellen fördern, sind inzwischen ebenfalls bekannt (HGF, NGF, TGF-beta S). Ihre potentielle klinische Relevanz bzw. die Möglichkeiten und Auswirkungen ihrer Beeinflussung/Hemmung werden z. Zt. untersucht.

Inwieweit dem Einsatz von **Mistelpräparaten** eine Wirksamkeit zugeschrieben werden kann, sei es über eine direkte Zellschädigung, über die Stimulierung von Immunmechanismen oder durch Bildung von Antikörpern, ist insbesondere für das Pankreaskarzinom nicht erwiesen (es gibt keine entsprechenden Studien) - einmal abgesehen von einer möglichen günstigen psychologischen oder allgemein motivierenden Beeinflussung eines Tumorpatienten.

An dieser Stelle sei noch einmal hervorgehoben, dass das Fehlen von guten prospektiven und randomisierten Studien mit der Frage nach einer Wirksamkeit von Mistel-Präparationen nicht so sehr darauf beruht, dass

die Schulmedizin primär ablehnend dieser Therapieform gegenüber steht. Es liegt auch nicht daran, dass die Schulmedizin nicht bereit ist, derartige Studien durchzuführen. Vielmehr waren die Hersteller von Mistel-Präparaten bisher in der Regel nicht bereit, für derartige Studien entsprechende Studienprotokolle zu erarbeiten und die Präparationen kostenlos zur Verfügung zu stellen, wie es für jeden Hersteller von Zytostatika eine Selbstverständlichkeit ist, wenn dieser ein vermeintlich wirksames Zytostatikum klinisch vor einer eventuellen Einführung erproben lassen will.

Gleiches gilt für andere Zusatztherapien oder Alternativtherapien, wie z. B. eine Behandlung mit Organotherapeutika (Thymusextrakte, Faktor AF2), mit orthomolekularen oder eumetabolischen Präparationen (Vitamine, Spurenelemente, Mineralien), mit Enzympräparaten wie Wobe-Mugos E oder Wobenzym N oder mit Präparaten aus Mikroorganismen, wie OKT 432, oder Jomol.

Lokale Therapie von Lebermetastasen

Grundsätzlich können isolierte Tumore oder Metastasen in der Leber auch lokal angegangen werden. Sei es durch **operative Metastasenresektion** oder durch lokale Therapie mit z.B. percutan in die Metastasen applizierten **Aethanol Injektionen (PEI)** oder durch lokale **Laser-induzierte Thermotherapie (LITT), Radiofrequenz-Thermoablation (RFA**) mit Zerstörung von Tumorgewebe durch örtliche Hitzeentwicklung oder durch **Kryotherapie** mit Vereisung der Metastasen.

Bei der PEI werden die Metastasen nach lokaler Betäubung der Punktionsstelle unter US- oder CT-Kontrolle durch die Haut punktiert, um eine hochkonzentrierte Alkohollösung in den Tumor zu spritzen. Dieser Eingriff ist wiederholbar und für kleine Metastasen einsetzbar.

Bei der RFA, LITT sowie Kryotherapie wird in Lokal- oder Allgemeinanästhesie durch die Haut, seltener auch während eines operativen Eingriffes, unter CT– oder MR- Kontrolle eine Sonde in die Tumorläsion in der Leber vorgeschoben, um dann über die Erzeugung von Hitze oder Kälte den Tumor zu vernichten.
Bei der RFA wird eine Thermonekrose (Hitzezerstörung) durch die Wärmeentwicklung eines Hochfrequenzstromes induziert.
Bei der LITT wird über die Sonde im Tumor ein Laser-Applikator plaziert, der über das Laser-Licht das Tumorgewebe erhitzt und zerstört.
Bei der Kryotherapie wird eine Kältesonde zur Zerstörung einer Tumorläsion eingeführt.

Diese Sonden, durch die Haut eingeführt, sind in indizierten Fällen eine Alternative zu einer Leberteilentfernung/Lebersegmentresektion. Sie sind "minimal-invasive" Verfahren, sie sind wiederholbar und sie zerstören Tumorgewebe unter weitgehender Schonung des umgebenden gesunden Gewebes. So wird z.B. mit RFA die Metastase selbst mit einem Sicherheitsabstand von nur 10 mm zerstört.

Diese Verfahren sind einsetzbar zur Behandlung von einzelnen oder wenigen Metastasen <5 cm Größe.

Bisher wird über derartige Therapiemaßnahmen beim Pankreaskarzinom nur in wenigen Fällen berichtet, da das Pankreaskarzinom meist als systemische Erkrankung auftritt und daher primär einer systemischen Chemo-

therapie bedarf. Läßt sich eine erste Lebermetastase nachweisen, folgen meist in mehr oder weniger kurzem Abstand weitere Metastasen in anderen Bereichen der Leber.

Eine Indikation für eine derartige lokale Therapie von Lebermetastasen könnten aber z. B. isolierte Metastasen nach Kausch-Whipple-Operation ohne gleichzeitiges Auftreten eines Lokalrezidives sein, wenn der Verlauf einer Tumorerkrankung abschätzen lässt, dass es nicht bereits kurze Zeit später zu neuen Lebermetastasen kommen wird.
In einzelnen Fällen wäre ein Einsatz dieser Verfahren aber auch während einer systemischen Chemotherapie rein palliativ denkbar, wenn z.B. 1 oder 2 Metastasen in einer Metastasenleber besonders aggressiv wachsen.

In jedem Fall sollte aber vor dem Versuch einer lokalen Therapie von Lebermetastasen sehr sorgfältig untersucht werden, wie viele Metastasen wirklich vorliegen. Hierzu sollten sehr sorgfältig die Kontrastmittel-Sonographie und moderne Generationen der CT und MRT/MR-Angiographie eingesetzt werden.

Auch eine diagnostische Laparoskopie gilt es im Einzelfall zu überlegen, da durch direkte Aufsicht auf die Leberoberfläche kleine, oberflächlich gelegene Metastasen sensitiver als mit den bildgebenden Verfahren CT und/oder MRT erkannt werden können.

Auch wenn die Sonographiegeräte, insbesondere aber auch die CT- und MRT-Geräte, in den letzen Jahren wesentlich verbessert werden konnten, so sind sie bisher keineswegs in der Lage, jede "Tumorzelle" zu entdecken. Für alle Geräte gibt es auch heute noch sog. untere Nachweisgrenzen von mehreren Millimetern Größe, unterhalb derer Tumorgewebe nicht bzw. nicht sicher erkannt werden kann.

Weiter gilt es festzuhalten, dass es bisher auch für das Pankreaskarzinom noch keine größeren prospektiven randomisierten Studien zum Vergleich der krebstherapeutischen Sicherheit einer derartigen Ablationstherapie mit derjenigen einer operativen Resektion von Lebermetastasen gibt.

Daher gilt es in jedem Einzelfall im interdisziplinären Konzept über die geeignete Behandlung von isolierten oder einigen wenigen Lebermetastasen zu entscheiden.

Denn auch die operativen Möglichkeiten der **Metastasenchirurgie** konnten in den letzten Jahren weiter verbessert werden.

Möglicherweise wird in Zukunft auch die **Strahlentherapie** in der Therapie einzelner Lebermetastasen an Bedeutung gewinnen.

Z.B. scheint eine sog. **"Radiochirurgie"** kleiner Tumorläsionen mit neuen robotergestützten Linearbeschleunigern (Cyberknife) möglich (Primärtumor wie Rezidiv oder Metastasen).
Hier ist es das Ziel, mit einer stereotaktischen Einzeldosis-Konvergenzbestrahlung ein kleines Tumorvolumen in einer Sitzung mit sehr hoher Dosis zu bestrahlen, so dass das Tumorgewebe unmittelbar zerstört wird.

Auch die neuen Möglichkeiten einer **Neutronen- und Protonenbestrahlung** oder einer **Schwerionentherapie** könnten über eine dichtere Energieabgabe, durch ihre Wirkung auch auf schlecht durchblutete Tumore und eine bessere Focussierung der Strahlenwirkung auf umgrenzte Zielbereiche künftig den Einsatz einer Strahlentherapie in einem interdisziplinären Therapiekonzept neu überdenken lassen.

Palliative-chirurgische/endoskopische Therapie

Ist ein Pankreastumor zum Zeitpunkt der Diagnostik nicht mehr zu entfernen, so drohen über kurz oder lang lokale Komplikationen, wenn das Tumorleiden nicht oder nicht mehr unter Kontrolle gebracht werden kann. Der Gallengang, der Magenausgang oder der Zwölffingerdarm können durch die Geschwulst eingeengt werden. Die Folgen sind eine Behinderung des Gallenabflusses mit Gelbsucht (Skleren- oder Hautikterus) bzw. Übelkeit und zunehmendes Erbrechen, da die Nahrungsaufnahme über den Magen-Darm-Trakt behindert wird bzw. schließlich nicht mehr möglich ist.

Gelbsucht bzw. **Übelkeit und Erbrechen** als Folge einer Behinderung der Magenentleerung oder des Dünndarmtransportes sind auch nach einer Whipple-Operation möglich, wenn es zu einem lokalen Rezidiv kommt, das in die Magen- und/oder Darmwand einwächst oder die Anastomose zwischen Gallengang und Dünndarm einengt bzw. verschließt, oder wenn Entzündungen im Bereich der Gallenwegsanastomose zu einer narbigen Einengung (Stenose) führen.

Bis vor einigen Jahren waren diese Komplikationen die Indikation für eine sogenannte **palliative Operation**. Ziel war es, unter Umgehung der Enge eine neue Verbindung zwischen dem Gallengang und dem Dünndarm (sogenannte **biliodigestive Anastomose**) oder eine neue Verbindung zwischen dem Restmagen und dem Dünndarm (sogenannte **Gastro-Enterostomie**) zu schaffen, damit die Nahrung wieder passieren bzw. die Galle wieder in den Darm abfließen kann.

Heute sind diese palliativen Operationen in der Regel durch nicht-operative Eingriffe mittels der **interventionellen Endoskopie** zu ersetzen.

Denn bei der Mehrzahl der Patienten mit einer Galleabflussstörung infolge eines primär inoperablen Pankreastumors gelingt es, ein Endoskop bis zur Enge vorzuschieben und dann durch das Endoskop über einen Führungsdraht einen **Stent** (=Stütze) durch die Enge durchzuschieben und dort zu verankern. Es handelt sich um flexible Kunststoff-Röhrchen oder selbstexpandierende Metallgitter, die unbeschichtet oder beschichtet eingesetzt werden. Durch diesen 'Tunnel' kann dann die Galle wieder abfließen. Vielfach wird empfohlen, einen Gallengangs-Stent alle 3 Monate vorbeugend zu wechseln. Anderenfalls wird bei Komplikationen gewechselt,

d.h. bei erneuter Abflussbehinderung bzw. Verstopfung, die sich klinisch meist durch Oberbauchbeschwerden, Temperaturerhöhungen als Folge einer Gallenwegsentzündung (Cholangitis) oder auch durch eine erneute Gelbfärbung der Haut bemerkbar machen, oder durch einen Anstieg der "Leberwerte" im Blut (γGT, GOT, GPT. Bilirubin).

Über das Endoskop kann heute auch eine tumorbedingte Einengung des **Magenausgangs** oder des **Zwölffingerdarms** durch einen derartigen 'Stent' sozusagen getunnelt werden, ebenso wie bei dem einen oder anderen Patienten eine Einengung des **Dickdarms** durch ein Übergreifen des Tumors auf den Darm.

Nur bei Patienten nach einer Whipple-Operation mit Magenteilresektion ist es manchmal nicht möglich, das Endoskop bis zur neuen Gallenwegs-Dünndarm-Anastomose vorzuschieben. Auch durch den Einsatz von Endoskopen mit Ballons nahe der Endoskop-Spitze (**Single oder Double Balloon Techniken**), die durch die Darmtätigkeit durch den Dünndarm bzw. durch einzelne Dünndarmabschnitte bis zur Anastomose vorgeschoben/vorgezogen werden können, gelingt es nicht immer, die Endoskop-Spitze bis an die Anastomose heranzuschieben. Hier bietet sich als Alternative, den gestauten Gallengang durch die Haut (transkutan) und durch die Leber (transhepatisch) zu punktieren und zu drainieren **(PTCD, sog. perkutane transhepatische Gallengangsdrainage)**. In vielen Fällen kann der in den Gallengang eingeführte Katheter auch in die Dünndarmschlinge über die eingeengte Anastomose vorgeschoben werden, evtl. aber nur durch gleichzeitige endoskopische Unterstützung (**Rendezvous-Technik**). Die Galle kann dann nach außen (**externe Drainage**) und/oder nach innen in den Darm (**interne Drainage**) abfließen. Häufig ist es auch möglich, die Verbindung nach außen wieder zu entfernen, so dass letztlich ein Stent wie nach endoskopischer Einlage resultiert (**internalisierte Drainage**).

Bei hochgradiger Einengung des Magenausganges, die eine Stent-Versorgung nicht mehr erlaubt, kann auch ein dünner Ernährungsschlauch durch die Nase und den Magen in den Dünndarm gelegt werden (**transnasale Sonde**), um eine Ernährung über den Darm zu garantieren. Angesichts vielfach gleichzeitig bestehender Darmmotilitätsstörungen wird allerdings in der Regel eine **parenterale Ernährung** über einen sogenannten zentralen Venen-Verweilkatheter (meist sog. Port-System) vorgezogen.

Nur selten wird man bei Pankreaskarzinompatienten eine Sonde perkutan endoskopisch in den Magen legen (**PEG=perkutane endoskopische Gastrostomie)** oder endoskopisch oder operativ in den Dünndarm **(Katheter-Jejunostomie)**, da die Komplikationsrate bei fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen im Vergleich zu einer kontinuierlichen i.v. Ernährung über einen Port zu hoch und ein längerfristiger Erfolg zu unsicher ist.

3) Weitere Therapieansätze

Hormontherapie

Verschiedene Untersuchungen lassen vermuten, dass Sexualhormone auch für die Funktion bzw. das Wachstum der Bauchspeicheldrüse Bedeutung haben können. Im wesentlichen sind dies aber experimentelle Untersuchungen. In Einzelarbeiten wird auch über klinische Effekte berichtet, wie z.B mit dem Androgenrezeptor-Antagonisten **Flutamid.** Auch Studien zum **Tamoxifen** liegen vor. Bisher gibt es aber keine überzeugenden Ergebnisse. Neuere Therapieansätze versuchen Kombinationstherapien mit etablierten Zytostatika.

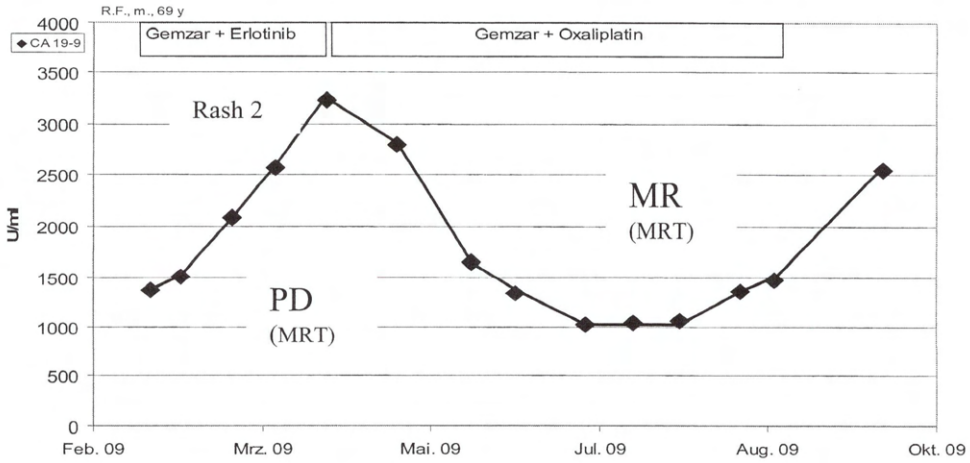
Auch zahlreiche gastrointestinale Hormone können Einfluss auf das Wachstum des Pankreaskarzinoms nehmen, insbesondere werden hier Somatostatin und Cholezystokinin diskutiert. Deren Einfluss läst sich durch das **Somatostatin-Analogon Octreotid** in vivo mit dem Ziel einer Hemmung von Pankreaskarzinom-Zellen beeinflussen. Klinische Studien haben bisher aber keine verwertbaren Ergebnisse gebracht. Auch **Cholezystokinin-Analoga**, wie MK329, haben klinisch bisher keine relevante Antitumorwirkung zeigen können.

Hyperthermie

Eine Hyperthermie kann einerseits per se einen direkten zellschädigenden Effekt zur Folge haben, andererseits die Wirkung von Zytostatika verstärken. Die diskutierten Mechanismen sind vielfältig. Für Tumore der Bauchspeicheldrüse und deren Metastasen, vornehmlich Lebermetastasen, werden die sogenannte **regionale Tiefenhyperthermie** oder eine **Ganzkörperhyperthermie** diskutiert. In den vergangenen Jahren wurden Systeme entwickelt, die eine relativ komplikationsarme Hyperthermie-Anwendung mit Temperaturen bis 40 °C bis 42 °C ermöglichen sollen.

Zur Zeit ist es allerdings sehr schwer, sich aus den vorliegenden Ergebnissen ein zutreffendes Bild über die aktuellen bzw. zukünftigen Möglichkeiten des Einsatzes der Hyperthermie allein oder in Kombination mit der Strahlen- oder Chemotherapie beim Pankreaskarzinom zu machen.
Literaturrecherchen zeigen bisher keine prospektiven randomisierten Therapiestudien, die die Ergebnisse einer alleinigen Chemotherapie mit derjenigen einer Kombination von Chemotherapie+Hyperthermie vergleichen.

Auch die Anfang 2013 an mehreren Zentren angelaufene, prospektive und randomisierte, multizentrische und von einer Ethikkommission befürwortete HEAT–Studie (Hyperthermia European Adjuvant Trial) wird unseres Erachtens keine wegweisende Antwort bringen. Sie vergleicht die Wirkung von Gemcitabine+cisPlatin+Hyperthermie mit den Ergebnissen einer alleinigen Gemcitabine-Therapie nach `curativer` Resektion eines Pankreaskarzinoms. Die Organisatoren meinen, dieses Konzept vorschlagen zu können, weil eine 2009 veröffentlichte prospektiv-randomisierte Studie (Colucci et al.) keinen Unterschied in der Wirkung für Gemcitabine +cisPlatin vs Gemcitabine allein zeigen konnte.
Diese Studie steht andererseits im Gegensatz zu einer Metaanalyse von 2 prospektiven randomisierten Studien, die in Deutschland und Frankreich den Effekt einer Gemcitabine-Therapie mit einer Kombination von Gemcitabine+cisPlatin verglichen haben (Heinemann et al. 2007).
Außerdem zeigen zahlreiche klinische Ergebnisse, dass eine systemische Chemotherapie mit einer Kombination von Gemcitabine+Oxaliplatin auch nach ineffektiver oder nicht mehr wirksamer Gemcitabine-Therapie noch antitumoral wirken kann.



Nur ein Beispiel einer effektiven Zweit-Linien-Therapie mit Gemcitabine+ Oxaliplatin nach ineffektiver Erst-Linien-Therapie mit Gemcitabine+Erlotinib (trotz Rash)

Wir haben in den letzten Jahren versucht, auf einem anderen Wege zu valideren Informationen zu kommen.

Mit 15cm- Elektroden für eine sog. kapazitive Hyperthermie müßte es u. E. möglich sein, bei Patienten mit beidseitigen Lungenmetastasen oder Metastasen in beiden Leberlappen nur die eine Seite der Lunge bzw. der Leber mit Hyperthermie zu behandeln. Damit müßte man im sog. intra-individuellen Vergleich die Auswirkung einer Chemotherapie auf die Metastasen gleichzeitig mit und ohne zusätzliche Hyperthermie untersuchen können.

Unsere ersten Ergebnisse haben wir kürzlich auf einer Hyperthermie-Tagung (Köln 2013) vorgestellt. Mit der von uns eingesetzten Dosis und Auswertung haben wir bisher keinen zusätzlichen Effekt der gleichzeitigen Hyperthermie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie feststellen können. Dies sind natürlich noch vorläufige Ergebnisse, aber der Ansatz könnte zur Klärung der klinischen Relevanz einer simultanen regionalen Tiefenhyperthermie beitragen.

Gentherapie

Inwieweit in Zukunft auch eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes durch eine Gentherapie zu erreichen ist, bleibt abzuwarten. Beim Krebs ist eine Vielzahl von Genveränderungen in verschiedenen Zellen nachgewiesen worden. Sie können z.B. zu einer Funktionsverstärkung von Genen mit krebserzeugender Aktivität (**Onkogene**) führen oder zu einem Verlust von wachstumshemmenden Genen (**Tumorsuppressorgene**). Die Industrie befasst sich zur Zeit sehr intensiv mit Therapieansätzen, um beide Veränderungen zu beeinflussen. Die genetischen Störungen sind allerdings sehr vielschichtig, so dass eine einzige zielorientierte Strategie möglicherweise wirkungslos bleiben wird, da immer nur ein Defekt behoben wird.

Es ist zu erwarten, dass die zunehmende Einsicht in Vorgänge auf der Ebene der Gene/Genome mittel- und langfristig dazu führen wird, das effektivere Methoden zur Entdeckung, Verhinderung und Behandlung von Tumorerkrankungen entwickelt werden.

Versuche einer Gentherapie des Pankreaskarzinoms sind aber noch im klinisch-experimentellen Bereich einzuordnen. Zur Zeit kommen sie, wenn überhaupt, nur in ausgewählten Einzelfällen und nur unter Studienbedingungen in Betracht.

4) Unkonventionelle Behandlungsmethoden

Unter unkonventionellen Behandlungsmöglichkeiten seien im folgenden alle diejenigen Verfahren verstanden, die nicht durch wissenschaftliche Methoden belegt sind und - deshalb! - außerhalb der Schulmedizin stehen.

Von den **Befürwortern** dieser Behandlungsmethoden wird aufgeführt, dass mehr als die Hälfte der Krebspatienten in den meisten Ländern der westlichen Welt sich im Laufe ihrer Erkrankung irgendwann dazu entscheiden, zusätzlich zu den Empfehlungen der Schulmediziner komplementärmedizinische Therapieverfahren anzuwenden: z. B. Mistelextrakte, Immunstimulanzien wie z. B. Thymuspeptide, Enzyme, Tees, spezielle Krebsdiäten und Homöopathika. Den Patienten wird suggeriert, dass sie mit diesen Verfahren die körpereigene Abwehr und die Selbstheilungskräfte stärken und damit selbst einen Beitrag zur Therapie im Sinne einer sogenannten ganzheitlichen Therapie durchführen können.

Die Inanspruchnahme derartiger Behandlungsverfahren hat aber sicher auch **andere Gründe**. Sie liegen zum Teil

1. in der vielfach noch nicht ausreichenden Wirkung der standard-/schulmedizinischen Verfahren wie Strahlen-, Chemotherapie, Immun- oder Ernährungstherapie etc., die die Bereitschaft der Patienten zur Beschäftigung mit unkonventionellen Behandlungsmethoden fördern dürfte;

2. in evtl. auch mal unpräziser, inkorrekter, verwirrender oder auch nur falsch verstandener Information über Wirkungen und Erfolge mit unkonventionellen Verfahren;

3. in der zunehmenden Befürchtung der Betroffenen, durch die zunehmenden "Reformen" im Gesundheitswesen mit zunehmenden Einschränkungen der Kassenleistungen eine später evtl. doch als wirksam erkannte Substanz oder Leistung über viele Jahre (bis zum Nachweis der Wirkung in großen Studien) nur deshalb nicht zu erhalten, weil sich evtl. über Jahre kein entsprechender Sponsor für die Durchführung der von den offiziellen Gremien vor Zulassung einer neuen Substanz geforderten großen Studien gefunden hat;

4. in der großen Vielfalt an zum Teil erheblich voneinander abweichender Information der Bevölkerung bzw. eines Patienten in Zeitschriften, Zeitungen, Werbespots, Gesundheitsnachrichten etc.;

5. in einer vom Betroffenen gesehenen Notwendigkeit, doch auch selbst sich um Genesung, Gesunderhaltung zu bemühen bzw. durch eigene Recherchen sich in dem teilweise verwirrenden Gestrüpp an Informationen zum eigenen Vorteil zurechtzufinden.

Bezüglich der vielfältigen Angebote im unkonventionellen Behandlungsbereich sei hier u.a. auf das 2005 erschienene Buch: "Onkologie – Unkonventionelle und supportive Therapiestrategien" von Unger und Weis (Hrsg.) verwiesen, das auf den Seiten 97 bis 185 über unkonventionelle Krebstherapien mit Mistel, Antioxidanzien und Mikronährstoffen, Enzymen, Thymuszubereitungen, indischem Weihrauch, Aloe Vera und Melatonin berichtet.

Nach wie vor bleibt aber für den neutralen Leser **das zentrale Problem, dass es bisher keinen ausreichenden Beleg einer reproduzierbaren und reproduzierten antitumoralen Wirksamkeit dieser Ansätze in Studien zu geben scheint.** Vielmehr wird der Wert dieser Substanzen in der Regel in der **"Erfahrungsheilkunde"** gesehen, mit einzelnen mehr oder weniger gut kontrollierbaren Berichten über positive Wirkungen auf das Allgemeinbefinden und die Lebensqualität insbesondere auch bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung. Das gleiche gilt auch für Doppelblindstudien: Anscheinend gibt es bisher keine überzeugenden Doppelblindstudien, in denen die Wirkungen auf das Allgemeinbefinden und die Lebensqualität im Vergleich zu einem Placebopräparat untersucht wurden.

Das Problem der Interpretation einer Einzelbeobachtung sei an folgendem Beipsiel aufgezeigt.

Vor gut 30 Jahren wurde uns eine Patientin (Frau G.D.) mit einem intraoperativ gesicherten, lokal inoperablen Pankreaskarzinom zugewiesen (durch Operation und histologisch gesichert, dargestellt auch mittels US, CT und Angiographie, alle Befunde später überprüft). Wir hatten damals eine von der Hamburger Krebsgesellschaft geförderte 2-armige Studie mit 5FU/BCNU vs. keine Chemotherapie begonnen. Die Patientin wurde dem Kontroll-Arm, d.h. dem unbehandelten Arm zugeordnet. Die Patientin

verstarb nach gut 10 Jahren an einer anderen Ursache, ein Pankreaskarzinom war nicht mehr nachzuweisen.
Die Patientin hatte keine Mistelpräparate eingenommen. Wenn sie dies getan hätte, wäre man geneigt gewesen, die Tumorrückbildung und das lange Überleben nicht als mögliche, wenn auch sehr seltene Spontanheilung zu sehen, sondern - fälschlicherweise - als gutes Ergebnis einer Misteltherapie.

V) BEHANDLUNG VON SYMPTOMEN

Ernährung/Ernährungsstörungen/Therapie
Einführung/ Ursachen/ Diagnostik/ Therapie

Einführung

Der menschliche Körper ist auf die Zufuhr von zahlreichen Substanzen/ Stoffen durch die Nahrung angewiesen. Dazu gehören die Hauptnährstoffe Kohlenhydrate ("Zucker"), Fette und Eiweiße, durch deren Verstoffwechselung die notwendige Energie bereitgestellt wird für den Aufbau und Erhalt der Körper-/Organstrukturen und den Funktions-/Energiestoffwechsel (Energieträger). Daneben sind die Vitamine (von „vita"=Leben), Mineralstoffe, Spurenelemente, Ballaststoffe, sekundäre Pflanzenstoffe und das Wasser von Bedeutung. Sie werden als "Nicht-Energieträger" bezeichnet. Alle genannten Lebensmittelinhaltsstoffe dienen dem Aufbau und Erhalt der Körpersubstanz einerseits, sowie der Energiebereitstellung andererseits, jeweils mit dem Ziel der Erhaltung von Gesundheit und Leistungsfähigkeit.

Empfehlungen für die Zufuhrmengen der Energie-, aber auch der Nicht-Energieträger hat die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) verfasst. Hier stehen Tabellen für jede Altersgruppe zur Verfügung. Als allgemeine Richtlinie können 25-35 kcal/kg Körpergewicht veranschlagt werden, bzw. durchschnittlich 1,5 - 2,0 l Flüssigkeit/Tag, zusätzlich zu verzehrten Suppen etc. Eine genaue Berechnung sollte aber individuell, auch unter Berücksichtigung von Krankheitsbild und Aktivität erfolgen.

Für gesunde Menschen sind ein "normales" Körpergewicht und eine ausgewogene und "normale" Ernährung" eine Selbstverständlichkeit. Beim gesunden Menschen sind aber auch die Voraussetzungen für eine **adäquate Nahrungsaufnahme,** eine **normale Funktion des Magen-Darm-Traktes und der Bauchspeicheldrüse,** einen physiologischen, d.h. **normalen Stoffwechsel gegeben** und eine **normale körperliche Aktivität** gegeben.

Die Komplexität dieser physiologischen Vorgänge wird meist erst dann realisiert bzw. erahnt, wenn Beschwerden, wie z. B. Appetitmangel, stärkere Blähungen, ein auffälliger Stuhlgang oder eine ungewollte Abnahme

des Körpergewichtes auftreten und diese nicht auf die ersten Behandlungsmaßnahmen ansprechen.
Kann der erforderliche Bedarf an Nahrungsinhaltsstoffen nicht gedeckt werden, greift der Körper zunächst auf seine "Reserven" zurück, um den Stoffwechsel aufrecht zu erhalten und die notwendigen "Bausteine" und Energieträger bereitstellen zu können. Mit zunehmendem Verlust der sehr unterschiedlich angelegten Reserven kommt es zum Gewichtsverlust mit seinen möglichen Folgen, einer Abnahme der Fett- und/oder Proteinspeicher und/oder zu anderen Mangelerscheinungen. Dies gilt für den normal- und den übergewichtigen Menschen. D.h., kommt es bei einem Übergewichtigen zu einer Abnahme des Körpergewichts bis in den Normalbereich, so können trotzdem bereits eine Mangelernährung oder Zeichen einer Mangelernährung vorliegen, auch wenn das Körpergewicht im Normbereich, oder besser gesagt, noch im Normbereich liegt.

Im Gegensatz zu diesem "Hunger-" Stoffwechsel und auch dem gewollten Hungerstoffwechsel, z.B. in Fastenzeiten, können bei Patienten mit einer aktiven Tumorerkrankung zusätzlich sog. **tumorassoziierte systemische Inflammations- (Entzündungs-) reaktionen** hinzukommen, die Eiweiß- (Muskel-) Verlust, Fettabbau sowie auch Appetitmangel, Fatigue-Syndrom, entzündlich assoziierte ("Tumor"-) Anämie und mangelndes körperliches Leistungsvermögen induzieren können. Folgen dieser tumor-induzierten reduzierten körperlichen Aktivität können dann wieder im Sinne eines circulus vitiosus ein weiterer Gewichtsverlust und ein weiterer Mangel an Muskelmasse sein.

Mögliche Folgen einer Mangelernährung/ Kachexie

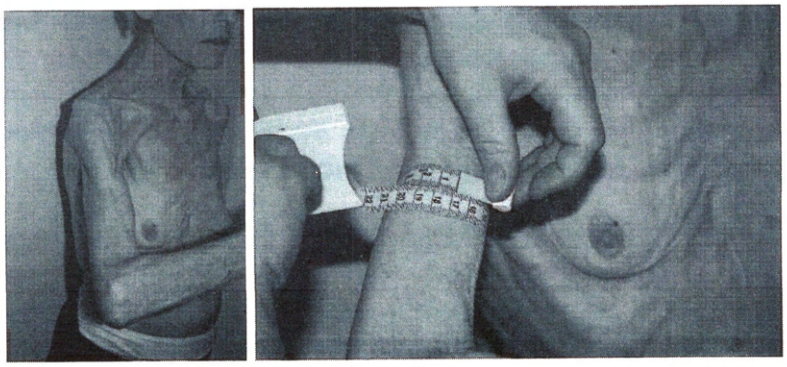
- Gewichtsabnahme
- Schwäche
- Ödembildung
- Wundheilungsstörungen
- ein eingeschränkt arbeitendes Immunsystem mit häufigeren Infekten
- geringere Belastbarkeit
- Muskelschwäche und Muskelschwund
- Vermindertes Ansprechen auf Chemo-/Strahlentherapie
- Verminderte Verträglichkeit einer antitumoralen Therapie
- verminderte Lebensqualität
- zunehmende Sterblichkeitsrate

Ein ungewollter Gewichtsverlust kann damit vielfältige Folgen haben, einerseits eine reduzierte Lebensqualität und Leistungsminderung, einen Verlust von Muskelmasse (atrophe Daumenballen und atrophe Hand-/Oberarm- und Beinmuskeln) und Fettdepots (eingefallene Wangen), verschiedene Funktionsstörungen sowie eine eingeschränkte Bereitschaft zu und geringere Wirkung von Tumortherapien. Darüber hinaus kann der ungewollte Verlust von Körpergewicht auch Ängste verursachen, "etwas nicht mehr im Griff zu haben". Zusätzlich wird das Immunsystem geschwächt, es können u. a. Wundheilungsstörungen auftreten sowie die Verträglichkeit von und das Ansprechen auf Chemo- und/oder Strahlentherapie herabgesetzt sein.

Darüber hinaus zeigt die Erfahrung, dass Muskelschwund und Leistungsschwäche insbesondere bei tumorbedingter inflammatorischer Stoffwechselsituation wenn überhaupt, dann nur sehr schwer korrigiert bzw. kompensiert werden können.

Daher wird zunehmend gefordert, einen Gewichtsverlust oder eine andere Mangelerscheinung frühzeitig zu erkennen, um der Entwicklung einer Mangelernährung oder gar einer Kachexie frühzeitig begegnen zu können. **Am günstigsten wäre es, eine Ernährungsberatung/-betreuung zeitgleich mit der Stellung der Diagnose und der Primärtherapie zu beginnen.**

Tumorkachexien, wie in der nachfolgenden Abbildung gezeigt, sollten heute nicht mehr vorkommen!



Patientin mit einer Tumorkachexie - bis zum Zeitpunkt der Untersuchung ohne adäquate Enzym-Substitution, ohne Versuch einer adäquaten enteralen und/oder parenteralen Ernährung

Wesentliche Ursachen einer Mangelernährung bei Patienten mit Pankreaskarzinomen

Gerade Patienten mit Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und der Bauchspeicheldrüse sind häufig von Mangelernährung betroffen. Ein Gewichtsverlust wird bei Patienten mit Pankreaskarzinomen in 70-80 % bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnostik festgestellt.

Eine Mangelernährung bei Patienten mit Pankreaskarzinomen hat verschiedene oder auch mehrere Ursachen. Im Vordergrund stehen ein **verminderten Verzehr von Nahrungsmitteln,** eine sog. **Maldigestion** und/ oder **Malabsorption**, sog. **tumorinduzierte Inflammationsreaktionen** und eine zunehmende **Abnahme der körperlichen Aktivität**.

Hauptursache eines **verminderten Verzehrs von Nahrungsmitteln** sind einmal **nahrungsabhängige Beschwerden/Schmerzen**, zurückzuführen z.B. auf die Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse oder Operationen im Bereich des Oberbauches, auf Übelkeit und Erbrechen, auch auf andere Stoffwechselkrankheiten, auf Einnahme von Medikamenten oder auf Nebenwirkungen einer Chemo-/Strahlentherapie. Aber auch **andere Faktoren** können im Laufe der Erkrankung von Bedeutung sein, wie ein schlechter Zahnstatus, Entzündungen im Bereich der Mundhöhle und der Speiseröhre, oder aber auch psychosoziale Aspekte wie Einsamkeit, Angst oder aber auch finanzielle Aspekte.
Eine ausreichende Nahrungsaufnahme über den Magen in den Dünndarm kann auch dadurch verhindert werden, dass der Tumor die Organgrenzen der Bauchspeicheldrüse überschreitet, in die Magen- und/oder Duodenalwand einwächst und schließlich den Weitertransport der Nahrung in den Dünndarm einschränkt bzw. schließlich verhindert (rezidivierendes Erbrechen infolge einer Magenausgangs-/Duodenalstenose).

Eine **Maldigestion** ist bei Patienten mit Pankreaserkrankungen durch einen Mangel an oder durch das Fehlen ausreichender Verdauungsenzyme möglich, z.B. wenn der Tumor das Pankreasgewebe zerstört oder wenn ein Tumor den Pankreasgang derart einengt, dass der Pankreassaft mit den Enzymen nicht mehr in den Zwölffingerdarm ausgeschieden werden kann. Werden nur noch weniger als 10-20 % der normalen Enzymmenge in den Dünndarm ausgeschieden, dann resultiert das

klinische **Bild der exkretorischen Pankreasinsuffizienz, d.h. der pankreopriven Maldigestion**.

Dann werden im wesentlichen die mit der Nahrung aufgenommenen Fette, aber zu einem geringeren Teil auch Eiweiße und Kohlenhydrate nur unzureichend im Darm aufgespalten und nicht mehr über die Darmwand in den Organismus aufgenommen, sondern schließlich mit dem Stuhl ausgeschieden.

Als Folge der Maldigestion von Fetten kann auch ein Verlust an den sog. fettlöslichen Vitaminen A, D, E und K auftreten. Denn diese fettlöslichen Vitamine werden im Dünndarm von Fettsäuren in Lösung genommen, so dass sie dann mit den Fetten zusammen durch die Darmwand in den Organismus aufgenommen werden können. Die Folge einer Malabsorption von fettlöslichen Vitaminen ist damit die Folge einer Maldigestion der Nahrungsfette.

Eine **Malabsorption** kann z.B. Folge einer beschleunigten Dünndarmpassage infolge eines Einwachsens eines Tumors in die benachbarten Gefäße und Nervenplexus sein. Es kommt zu Schmerzen und funktionellen Transportstörungen bis hin zu rezidivierenden, hartnäckigen Durchfällen – auch wenn evtl. keine Maldigestion vorliegt. Die schnelle Passage lässt dann nicht die Zeit, die einzelnen Bausteine der Nahrung in dem erforderlichen Maße aus dem Darm in das Blut zu übernehmen.

Funktions- und Passagestörungen können auch Folge der Operationen an der Bauchspeicheldrüse mit nachfolgenden Rekonstruktionen neuer Anastomosen sein (neue Verbindung zwischen Magen und Dünndarm (Gastroenterostomie), zwischen Gallengang und Dünndarm (biliodigestive Anastomose), zwischen Restpankreas und Dünndarm (Pankreaticojejunostomie)).
Die wichtigsten Syndrome bzw. Symptome nach derartigen Operationen sind das Dumping-Syndrom, das Syndrom der zuführenden und der blinden Schlinge oder Durchfälle als Folge einer pathologischen Keimbesiedlung des Dünndarms (vergl. hierzu die Abschnitte "Postoperative Syndrome" bzw. "Diarrhoe").

Darüber hinaus kann das Tumorleiden über **tumorbedingte inflammatorische Reaktionen** in den Stoffwechsel eingreifen. Über Entzündungs-

Mediatoren kann es z.B. zu einem Appetitmangel (Tumoranorexie) kommen, z. B. zu einer Steigerung des Ruheenergiestoffwechsels, über die Induktion einer Insulinresistenz zu erhöhten Blutzuckerwerten und einem vermehrten Eiweißabbau im Muskel und über eine Steigerung der Lipolyse zu einem vermehrten Fettabbau in den Fettzellen. Diese Mediatoren werden zum einen vom Tumor selbst, zum anderen aber vom Wirtsorganismus produziert. Einerseits versucht der Körper sich auf diese Weise gegen den Tumor "zu wehren", andererseits ist es Ziel des Tumors "gute Bedingungen" für sein Wachstum zu schaffen. An dieser Stelle seien nur Namen wie der Tumornekrosefaktor TNFα, die Interleukine und der Proteolysefaktor (PIF) genannt.

Darüber hinaus können bei Patienten, die aufgrund ihres Tumors mit **Chemotherapie/Strahlentherapie** behandelt werden, auf vielfältige Weise Ernährungsstörungen auftreten.

Zytostatika können z. B. über entsprechende Zentren im Gehirn, die direkt auf den Magen- Darm- Trakt einwirken, Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen induzieren. Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle können aber auch Folge direkter toxischer Effekte auf den Magen-Darm-Trakt sein. Im Rahmen einer Chemotherapie kann es auch zu schweren Entzündungen der Mundschleimhaut und Lippen (Mucositis, Cheilitis) kommen, die eine Nahrungsaufnahme längere Zeit beeinträchtigen oder vorübergehend auch verhindern können. Des weiteren können Patienten unter Appetitlosigkeit (Anorexie) leiden. Hier werden sog. Mediatoren ursächlich diskutiert, die im Hypothalamus (Stammhirnregion, die die Nahrungsaufnahme kontrolliert) die Steuerung der Nahrungsaufnahme beeinflussen. Auch Geschmacks- und Geruchsstörungen können die Nahrungsaufname erheblich beeinträchtigen.
Folgen dieser im engeren oder weiteren Sinne tumor-induzierten **reduzierten körperlichen Aktivität** können dann im Sinne eines circulus vitiosus ein weiterer Gewichtsverlust und ein weiterer Mangel an Muskelmasse sein.

Diagnostik der Mangelernährung

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, eine Mangelernährung zu diagnostizieren.

Als erstes ist die sog. **Ernährungsanamnese** zu nennen, das "Herzstück" einer Ernährungsberatung. Sie sollte nur von qualifizierten Kräften durchgeführt werden. Hier wird der Patient nach seinem Befinden, seinem Gewichtsverlauf in den letzten Wochen und Monaten und detailliert nach seiner Nahrungsaufnahme befragt. Hat der Patient Gewicht verloren, gilt es festzustellen, wie hoch der Gewichtsverlust war. Beträgt dieser - gemessen am früheren Normalgewicht - mehr als 5% innerhalb von 3 Monaten bzw. mehr als 10 % im Verlauf des letzten halben Jahres, so liegt ein Hinweis auf Mangelernährung vor.

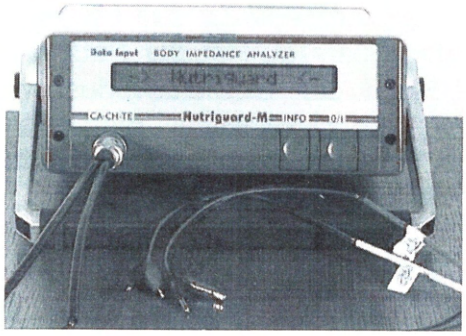
Des weiteren werden Symptome wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, aber auch die Stuhlbeschaffenheit abgefragt. Auch Sodbrennen, Übelkeit und Schmerzen können den Patienten in seiner Nahrungsaufnahme beschränken oder sie unmöglich machen.

Ein **Ernährungsprotokoll bzw. -bericht** gibt Aufschluss über die Zusammensetzung der Mahlzeiten, die verzehrten Mengen, die Anzahl der Mahlzeiten und nach entsprechender Auswertung auch über die Zufuhr der Kalorien und Nicht-Energieträger. Es wird in der Regel über 3-7 Tage geführt.

Eine gute Möglichkeit zur Diagnostik ist die **Bioelektrische Impedanz-Anayse**, kurz BIA. Hierbei handelt es sich um eine völlig schmerzfreie und nur wenige Minuten andauernde Messung, bei der mit Hilfe eines Wechselstromes, der durch den Patienten über Elektroden an Fuß und Hand einer Körperhälfte geleitet wird, die Körperzusammensetzung erfasst wird. Das Prinzip beruht darauf, dass wasserhaltige Muskelzellen dem Strom aufgrund besserer Leitfähigkeit einen geringeren Widerstand entgegensetzen als die Körperfettzellen. Mit Hilfe eines entsprechenden Programms werden die Differenzen der elektrischen Leitfähigkeit errechnet. Durch die Wiederholung dieser Messung, z. B. alle vier Wochen, erhält man Verläufe der Körperfett-, Muskel- und Wassermenge, die indirekte Rückschlüsse auf den Ernährungszustand des Patienten ermöglichen.

Wichtige Parameter einer BIA-Analyse sind z.B. der Phasenwinkel und errechnete Parameter wie der Zellanteil, der ECM/BCM-Index oder das Körperwasser.

Der **Body Mass Index**, kurz BMI genannt, setzt das Körpergewicht in kg zur Körpergröße in m² ins Verhältnis (kg/m²). Dabei entsprechen BMI-Werte zwischen 19-25 dem Normalgewicht.



Ein kommerziell erhältliches BIA-Meßgerät

BIA und BMI ermöglichen bei gesunden Menschen eine recht zuverlässige Einschätzung des Ernährungszustandes. Es gibt aber auch 'Störfaktoren', wie z. B. Erhöhungen des Körpergewichts durch Wassereinlagerungen (Ödeme, Aszites), die bei der Auswertung der Ergebnisse zu berücksichtigen sind.

Als weitere, mehr anthroposophische Methode steht die Messung der **Trizepshautfaltendicke** als repräsentatives Maß für das Körperfett zur Verfügung. Hierbei wird mit Hilfe einer Kaliperzange die Dicke einer Hautfalte an definierter Stelle des Oberarmes gemessen.

Ebenso sei an dieser Stelle die **Messung des Oberarmumfanges** auf Höhe des Bizeps erwähnt. Anhand von Tabellen lässt sich dann auf den Grad der Mangelernährung schließen.

Als Parameter für das Vorliegen und Ausmaß einer Inflammation wird die Messung des **C-reaktiven Proteins (CRP)** vorgeschlagen.

Für Einschätzungen der körperlichen Aktivität werden z.B. der **Karnofsky-Index** (Karnofsky Performance Status) oder der **ECOG-Leistungsstatus** (Eastern kooperative oncology Group) empfohlen, ebenfalls detaillierte Fragen nach Häufigkeit und Ausmaß **sportlicher Aktivität.**

Die Anamnese ist auch wesentlicher Bestandteil komplexerer Parameter zur Beurteilung des Ernährungszustandes, wie der Parameter **MNA** (**M**ini **N**utrinional **A**ssessment), **NRI** (**N**utritional **R**isk **I**ndex) oder dem **SGA** (**s**ubjective **g**lobal **a**ssessment), die vielfach als Grundlage für ernährungstherapeutische Empfehlungen herangezogen werden.

Relevante Parameter zur Beurteilung des Ernährungszustandes:

- Ernährungsanamnese
- Ernährungsprotokoll
- Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA)
- BMI (Body Mass Index)
- Oberarmumfang
- SGA (Subjective Global Assessment)
- NRI (Nutritional Risk Index)
- MNA (Mini Nutritional Assessment)
- Trizepshautfaltendicke

Für wissenschaftliche Fragestellungen bzw. Bearbeitungen wird auch z.B. die Bestimmung der **Muskelmasse über ein CT oder MR** herangezogen, wie z.B. die Messung **der abdominellen Muskelmasse**.

Möglichkeiten der Behandlung einer Mangelernährung bei Tumor-Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse

Pankreasenzym-Substitution
MCT-Fette
Fettlösliche Vitamine/Vit. B12,
Diabetes mellitus
Appetitanregung
Körperliche Aktivität/Training
Durchfälle (Diarrhöen)
Nahrungsergänzungsmittel
ω3-Fettsäuren
Künstliche parenterale Ernährung
Abschließende Bemerkungen

Ziele der Therapie dieser Ernährungsstörungen sind die Wiederherstellung einer ausreichenden Ernährung und eines ausreichenden Ernährungsstatus mit Optimierung der Lebensqualität.

Angestrebt werden die subjektive Beschwerdefreiheit, die weitgehende Reduktion mit der Nahrungsaufnahme verbundener Beschwerden, wie Blähungen und Schmerzen, die Normalisierung von Stuhlfrequenz, Stuhlfarbe und Stuhlfestigkeit, ein dem jeweiligen Alter möglichst entsprechendes Körpergewicht und Leistungsvermögen sowie der Ausgleich evtl. Mangelsituationen.

Diese Ziele sind vielfach primär durch Selbstdisziplinierung des Patienten mit Vermeidung gröberer Diätfehler und konsequenter, regelmäßiger Einnahme der Enzympräparate und Antidiabetika zu erreichen, aber gegebenenfalls durch weitere Maßnahmen zu ergänzen.

Aus den oben vorangehenden Ausführungen ergeben sich unterschiedliche Therapieansätze.

Pankreasenzym-Substitution:

An erster Stelle steht die Behandlung der sog. pankreopriven Maldigestion als Folge der sog. exkretorischen Pankreasinsuffizienz, d.h. eine adäquate Behandlung mit Enzympräparaten.

Ziel ist eine möglichst optimale Ausnutzung der verzehrten Lebensmittel und damit das Vermeiden von Blähungen und von sog. "Fettstühlen" (mehr als 6 g Fett/24 Stunden im Stuhl) als Ergebnis einer unzureichenden Fettverdauung. Kennzeichnend sind die helle Farbe, die weiche Konsistenz und/oder der auffällige Geruch.

Die Menge der Enzyme sollte sich nach der Nahrungszusammensetzung und der Beschwerdesymptomatik richten. Orientierend kann die erforderliche Dosis auch geschätzt werden: es **werden ca 2000 Einheiten Lipase pro g Nahrungsfett** empfohlen. Diese Angabe ist aber nur eine Orientierungshilfe. Sie erleichtert, aber ersetzt nicht das Sammeln eigener Erfahrungen in der Anfangszeit einer Enzymeinstellung.

Enthält eine Mahlzeit z.B. 20g Fett, so sollten eine Kapsel mit 40.000 IE Lipase oder 2 Kapseln mit je 25.000 IE Lipase zum Essen verwendet werden. Auch wenn rein rechnerisch "zu viel" fettspaltende Enzyme eingenommen werden, hat dies keine negativen Folgen. Je nach Bedarf können z. B. 12-15 Kapseln oder auch mehr über den Tag auf die Mahlzeiten verteilt werden. Überdosierungen oder **Nebenwirkungen** sind nicht zu befürchten. Sie gibt es eigentlich nicht.

Die Menge eingenommener Enzyme pro Kapsel ist in der Regel auf den Packungen deutlich sichtbar aufgeführt. Steht auf der Packung z. B. 25.000, so entspricht das den enthaltenen Einheiten fettspaltender Enzyme/Kapsel.

Sehr selten wird über Unverträglichkeiten berichtet, die durch Präparatewechsel in der Regel behoben werden können.

In Einzelfällen berichten Patienten über eine Verstopfung, die unter Enzymsubstitution aufgetreten sei. Ursächlich ist hier aber eher an eine zu geringe Nahrungsaufnahme und/oder eine zu geringe Flüssigkeitszufuhr zu denken, die - unter ausreichender Enzymsubstitution - zu einer relativ zu langen Verweildauer des Stuhles im Dickdarm mit nachfolgender Eindickung führen, oder aber - unter der Enzymsubstitution - die Rückkehr zu einer bereits vor der Erkrankung bestehenden Obstipation. Dann sollten nicht die Enzympräparate reduziert werden, sondern die Obstipation sollte adäquat behandelt werden.

Als ein Beispiel dafür, dass es sich lohnen kann, einmal genau den Enzymbedarf auszurechnen, sei eine Aufstellung eines Patienten in der nachfolgenden Tabelle wiedergegeben, die dieser in einem Vortrag vor Patienten im Rahmen eines von uns organisierten Informationstreffens der Selbsthilfegruppe des AdP e.V. (14. Treffen, 2006) gebracht hatte.

Beispielessen:
200 g Lachssteak, 200 g Pellkartoffeln, 100 g Feldsalat,
Sahnesauce, Nachtisch 50 g Vanilleeis mit 50 g Erdbeeren

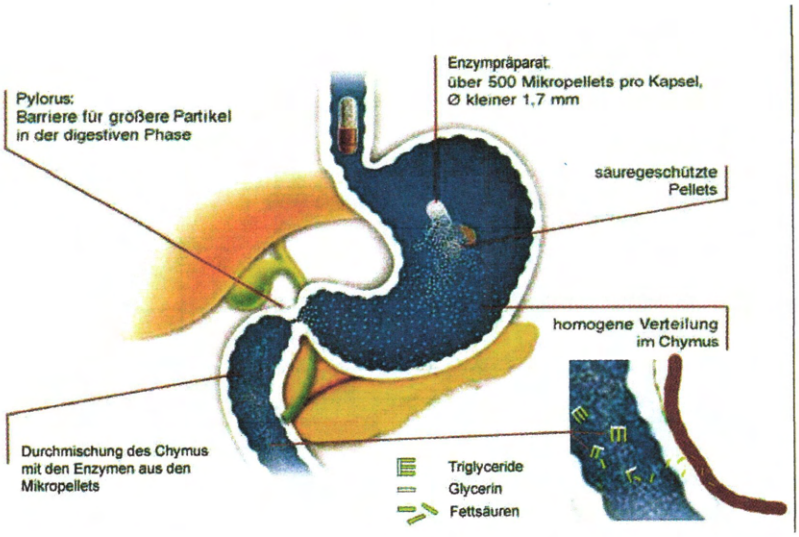
		Protein	**Fett**	**KH**	**Kalorien**
200g	Lachssteak (1 Scheibe)	39,8	27,2	0	404
200g	Pellkartoffeln (3Stck.	4,08	0,22	29,6	140
100g	Feldsalat (Handvoll	1,84	0,36	0,81	14
20g	Zwiebeln (kleine)	0,24	0,05	0,98	5,4
11g	Öl Salatsoße (1EL)	0	11	0	99
15g	Öl z. Anbraten (1,25 EL	0	15	0	1,35
60g	Schlagsahne (1/3 Becher)	1,38	19,02	1,96	184,8
50g	Vanilleeis (1größere Kugel)	1,94	5,85	10,05	102,5
50g	Erdbeeren (kleine Schale)	0,41	0,2	2,76	16
	Gesamt	**49,69**	**78,9**	**46,61**	**1100,7**
Bei 2000 Einheiten Lipase pro g Fett ergeben sich 6,32x25000 Lipase-Einheiten, also z. B. 7 Kapseln Kreon 25000.					

Erfahrungen mit der Dosierung von Enzympräparaten (von G.N., vorgetragen auf dem 14. Regionaltreffen des AdP e.V., Hamburg, 2006)

Zu bevorzugen sind Enzympräparate, die die Enzyme in kleinen magensaftresistenten **Pellets** enthalten (z. B. Kreon 25000®, Pangrol 25000®, Panzytrat 20000®, Ozym 25000® oder entsprechende Zubereitungen mit 10000 oder 40000 IE/Kapsel).

In der Regel ist die Einnahme der Pellets in Kapseln zu empfehlen. Die Kapseln dienen der problemlosen Einnahme der vielen Pellets. Sie lösen sich im sauren Magenmilieu des Magens innerhalb weniger Minuten auf.

Die darin enthaltenen kleinen Kügelchen, die mit einem Magensäureschutzmantel umgeben sind (die Enzyme sind säurelabil!), durchmischen sich im Magen mit der aufgenommenen Nahrung und passieren durchmischt mit dem Nahrungsbrei den Magenausgang. Der Säureschutzmantel löst sich im alkalischen Milieu des Dünndarms in kürzester Zeit auf. Die freigesetzten Enzyme bewirken dann die Aufspaltung und Verdauung der Nährstoffe.



Schematische Darstellung der Wirkungsweise von Enzympräparaten (modifiziert nach einer Graphik der Fa. Solvay Arzneimittel, Hannover)

Reichen im Einzelfall 12-15 Kapseln/Tag oder auch mehr nicht aus, um den Fettstuhl zu verhindern, können Magensäuresekretionshemmer (wie z. B. Omep®, Pantozol®) hilfreich sein, und zwar dann, wenn zu befürchten ist, daß die Magensäure die Verdauungsenzyme des Pankreas vor Eintritt in den Dünndarm oder aber im oberen Zwölffingerdarm zu schnell inaktiviert.

Zusätzlich können die Kapseln bei Bedarf geöffnet und die enthaltenen Pellets über die Zeitdauer der Mahlzeit aufgeteilt werden. Das Öffnen der Kapseln wird insbesondere bei Patienten nach einer Whipple-Operation und nach einer Magen(teil)resektion mit zu schneller Passage empfohlen. Hier löst sich die Kapsel evtl. im Restmagen nicht schnell genug auf. Die

Pellets werden dann im Dünndarm gar nicht mehr aus der Kapsel freigesetzt. Entsprechend bleibt die Wirkung aus. Teilweise finden die Patienten dann später die ungeöffneten Kapseln im Stuhl. Hat eine vorherige Öffnung der Kapseln den gewünschten Effekt, dann kann auch auf Granulat-Präparate umgestiegen werden.
Statt die Kapseln vor dem Einnehmen zu öffnen, können natürlich primär auch Enzyme als magensaftresistente Pankreasenzym-Pellets bezogen werden. Dem "Panzytrat® ok" (ok=ohne Kapsel) liegen gleichzeitig kleine Dosierlöffel bei, die einfach und schnell Dosierungen von jeweils 20 000 IE und 5 000 IE erlauben, damit also auch eine individuell auf jede Mahlzeit angepasste Dosierung.

D. Sch. 64 J. — 6 Tage nach Umstellung

Enzympräparat	Tbl. 20 000 2 / 3-4 / 3	Pellets 25 000 2 / 3-4 / 2
Blähungen (Skala 1-10	7-8	2-3
Stühle	3x weich/breiig	1x fest morgens und evtl. 1x breiig/weich
Gewicht	83,5	84,2

Demonstration einer schnellen (innerhalb von wenigen Tagen) und deutlichen Verbesserung des Stuhlverhaltens und der Blähungen durch Änderung der Enzymsubstitution bei einem Patienten nach Linksresektion wegen eines Tumors und Einleitung einer Chemotherapie

- Annahme eines zu geringen Fettgehaltes der Mahlzeiten
- Einnahme vor oder nach der Mahlzeit
- Keine Verteilung der Enzyme über die Mahlzeit
- Zu große Mahlzeiten
- Verwendung von Tabletten anstelle von Kapseln mit darin enthaltenen Pellets
- Verwendung von Kapseln bei zu kleinem Restmagen mit zu schnellem Eintritt in den Dünndarm

Häufige Fehler der Enzymtherapie

Sinnvoll kann auch die häufige Einnahme kleinerer Mahlzeiten sein, um ein evtl. Missverhältnis zwischen Enzymen und Nährstoffmenge zu beheben.

Wichtig ist aber nicht nur die Menge an Enzymen, sondern auch die **Einnahme der Medikamente** im Verhältnis zur Mahlzeit. Die Enzyme sollen nicht vor und nicht nach der Mahlzeit eingenommen werden, sondern **während der Nahrungsaufnahme bzw. über die Mahlzeit verteilt** werden, und zwar nicht nur zu den Hauptmahlzeiten, sondern auch zu evtl. Zwischenmahlzeiten.

Die `Enzymtherapie` der exkretorischen Pankreasinsuffizienz klingt eigentlich einfach. Trotzdem kann dem Patienten nur geraten werden, sich selbst damit zu beschäftigen und die Zusammenhänge zu verstehen.

Mitte 2013 wurde z.B. einer Patientin bei der Entlassung nach einer Pankreaslinksresektion von einem zertifizierten, universitären "Pankreaszentrum" mündlich und schriftlich im Arztbrief (liegt vor) geraten: Fortsetzung der Enzymsubstitution wie in der Klinik mit jeweils 20 000IE Enzymen (2 Kapseln a 10 000 IE) tgl. um 12 und um 20 (!) Uhr. Zum Frühstück mit einem Brötchen mit Butter und Aufstrich/Aufschnitt sei eine Enzymeinnahme nicht erforderlich. Eine effektive Behandlung postprandialer Beschwerden ist bei dieser Empfehlung natürlich ebenso wenig zu erreichen wie die gewünschte Gewichtszunahme.

Von einer voreiligen Reduktion der Fettzufuhr ist abzuraten. Das gilt insbesondere für Patienten, die ungewollt Gewicht verloren haben und den Gewichtsverlust eindämmen wollen. Ein Gramm Fett liefert mehr als doppelt so viel Energie wie die gleiche Gewichtseinheit an Kohlenhydraten bzw. Eiweißen.

An die Einnahme der Verdauungsenzyme sollte bei jeder Mahlzeit, auch bei Zwischenmahlzeiten und bei Einnahme von Trinknahrung (Nahrungsergänzung s. u.) gedacht werden.

Patienten mit einem Diabetes sollten auch bedenken, dass die Insulindosierung evtl. an eine Verbesserung einer Maldigestion nach Erhöhung der Enzymdosierung angepasst werden muß.

Gleichzeitig mit einer exkretorischen Pankreasinsuffizienz können bei diesen Patienten, wie oben ausgeführt, natürlich auch andere Faktoren zu einer Verdauungsschwäche oder Durchfällen beitragen. Vielfach ist ein guter Therapieeffekt der Enzymtherapie nur zu erreichen, wenn auch diese behandelt werden.

MCT- Fette

Sollten die obigen Empfehlungen und Hinweise einmal nicht ausreichen, den Fettstuhl zu beheben, können sog. **MCT- Fette (mittelkettige Fettsäuren=medium chain triglycerides**) verwendet werden, die als Streich- u. Kochfette und Öle im Angebot sind. Hierbei handelt es sich um Fette, die auch ohne Gallensäuren und Verdauungsenzyme der Bauchspeicheldrüse über die Darmwand in den Organismus aufgenommen werden können. Sie sind weitgehend wasserlöslich und werden über die Lymphe in die Leber transportiert.

Eine generelle Empfehlung "Verwenden Sie bei der Zubereitung Ihrer Speisen vorzugsweise Spezialfette (MCT-Fette)" und " Verzichten Sie auf fette Speisen" (2003, 2010, Krebs der Bauchspeicheldrüse, DKG) können wir nicht teilen.

Von manchen Ernährungsberatern wird auch bei der Verwendung von MCT-Fetten die Einnahme von Pankreasenzympräparaten empfohlen. Aus der praktischen Erfahrung heraus wird dies oft als hilfreich beschrieben. So wird z. B. empfohlen, für 1g MCT-Fette 500 IE Lipase zu nehmen (= 1/4 der Lipase E/g "Normalfett"). Eine Erklärung hierfür kann die meist gleichzeitige Verwendung von MCT- und herkömmlichen Fetten (z. B. als Margarine auf dem Brot mit Aufschnitt) sein.

Früher wurde nicht gern auf MCT-Fette zurückgegriffen. MCT-Fette haben einen sehr eigenen (ungewohnten) Geschmack und können aufgrund ihrer Hitzeempfindlichkeit nur bedingt zum Anbraten, Backen oder Kochen verwendet werden (-150 °C). Sie sollen in der Regel erst nach dem Kochen zugesetzt werden. Diese Fette sind damit nicht zum Braten, Schmoren und Grillen geeignet. Wiederaufwärmen kann dazu zu einem bitteren Nachgeschmack führen. Bei zu hoher Dosierung können Kopfschmerzen, Erbrechen und Bauchschmerzen auftreten. Um Bauchbeschwerden zu vermeiden, sollte der Verzehr von MCT-Fetten einschlei-

chend erfolgen (Beginn mit 10-20g/Tag). Die maximale Zufuhr dieser Fette sollte 100g/ Tag nicht überschreiten.

Bis heute konnten Verträglichkeit und Einsatzmöglichkeiten zwar wesentlich verbessert werden. Unsere Empfehlung lautet aber auch heute, dass man zunächst versucht, eine Verdauungsschwäche primär über häufige und kleine Mahlzeiten und eine entsprechende Enzymtherapie erfolgreich zu behandeln. MCT-Fette kommen erst dann zum Einsatz, wenn die Enzymtherapie nicht den gewünschten Erfolg bringt.

Fettlösliche Vitamine und Vitamin B12

Wird keine Normalisierung der Verdauung bzw. Beschwerdefreiheit erreicht und lassen sich Fettstühle und/oder Durchfälle nicht verhindern, so muss zusätzlich für eine ausreichende Zufuhr sogenannter **fettlöslicher Vitamine** gesorgt werden. Denn eine gestörte Fettverdauung als Folge einer Pankreasinsuffizienz geht einher mit einer mehr oder weniger ausgeprägten Störung der Aufnahme fettlöslicher Vitamine. Diese werden bei der sogenannten pankreopriven Maldigestion mit den Fetten mit dem Stuhl ausgeschieden.

Bezüglich weiterer Einzelheiten sei an dieser Stelle auf das Kapitel **"Ein Wort zu den fettlöslichen Vitaminen"** verwiesen. An dieser Stelle sei nur festgehalten, dass neuere Untersuchungen gezeigt haben, dass ein Mangel an Vitamin D weit im Vordergrund steht und dieser heute bei fast allen Patienten durch eine orale Gabe von Vitamin D ausgeglichen werden kann.

Zu achten ist aber auch auf eine ausreichende Zufuhr von **Vitamin B12**. Für eine ausreichende Vitamin B12-Aufnahme sind zum einen bestimmte Abschnitte der Magenschleimhaut, andererseits aber auch sog. R-Proteine im Pankreassaft erforderlich. Nach Resektionen am Magen und am Pankreas kann es daher nach Aufbrauchen der Vitamin B12-Speicher zu Vitamin B12-Mangelzuständen kommen, die sich in ausgeprägter Form insbesondere in **einer Anämie (perniciöse Anämie) und in Nervenstörungen (funikuläre Myelose)** äußern können. Daher wird bei gegebener Indikation in der Regel eine regelmäßige Vitamin B12 Gabe über z.B. monatliche intramuskuläre Injektionen empfohlen. Auch hier ist eine Kon-

trolle der Therapie durch einfache Bestimmung des Vitamin B12 im Blut möglich.

Besondere Aspekte beim gleichzeitigen Vorliegen eines Diabetes-mellitus

Zur Behandlung eines Diabetes mellitus wird heute keine spezielle Diabetes-Diät mehr empfohlen. Dies gilt auch für den pankreopriven Diabetes (Typ IIIc). Notwendig ist aber die Kenntnis über kohlenhydrat-liefernde Lebensmittel, die den Blutzuckerspiegel (unterschiedlich schnell) ansteigen lassen. Die Schulung des Patienten, seine Selbstkontrolle und seine enge Zusammenarbeit mit einem Diabetologen sind wichtige Voraussetzungen für eine Einstellung eines Diabetes. Auf Einzelheiten der Diabetes-Schulung und -Einstellung sei an dieser Stelle aber verzichtet.

Möglichkeiten der Appetit-Anregung

Appetitlosigkeit oder Anorexie, beide Begriffe werden in der Literatur synonym verwendet, ist für den Patienten ein belastender/ besorgniserregender Zustand.

Die Ursachen sind vielfältig. Entsprechend gibt es verschiedene Ansätze, den Appetit anzuregen.

Hilfreich ist z.B. das häufige Anbieten, aber nicht das Aufdrängen kleiner Mahlzeiten.

Das Bewusstsein, Mahlzeiten einnehmen zu müssen, dies aber (zumindest vorübergehend) nicht (ausreichend) zu können, kann den (seelischen) Druck und darüber eine ablehnende Haltung erheblich erhöhen. Die wohlgemeinte Aufforderung von besorgten Angehörigen, endlich etwas zu essen, kann den Druck weiter erhöhen.

Ferner ist das Vermeiden/Eindämmen von Kochgerüchen hilfreich. Das Abdecken der Speisen, Schließen der Türen oder auch die Versorgung über eine externe Küche sind Möglichkeiten, die zur Verfügung stehen.

Tumorpatienten (wenn keine Pankreatitis vorliegt) können auch einen kleinen Aperitif zum Anregen des Appetits versuchen. Bewährt haben sich ferner Hipp- oder Alete-Gläschen aus den Regalen der Supermärkte. Das mag zunächst verwundern, wird aber von vielen Patienten als hilfreich beschrieben. Zum einen, weil hier nur das Erwärmen notwendig ist, zum anderen, weil sie meist gut vertragen werden, weil die Lebensmittelqualität streng kontrolliert wird und der Säuregehalt reduziert ist.

Vorräte, z. B. Puddinge, Eis, Milchshakes (evtl. Soja), aber auch Nüsse, sowie Tiefkühlkostprodukte können hilfreich sein, wenn bei Bedarf/Appetit auf sie zurückgegriffen werden kann.

Auch sollte die empfohlene Trinkmenge von mindestens 1,5l Flüssigkeit/-Tag auf den Tag verteilt, aber nicht so sehr während, sondern vorwiegend zwischen den Mahlzeiten getrunken werden.

Auch Bitterstoffe können zur Appetitanregung genutzt werden, wie z.B. Ingwer, Salbei oder Schafgarbe.

Daneben stehen Medikamente zur Verfügung, über die versucht werden kann, den Appetit zu stimulieren. **Prokinetika** wie Metoclopramid (Wirkung an Magen und Dünndarm) oder Domperidon (Wirkung an Speiseröhre und Magen), **Gestagene** wie Megestat (cave: Thromboserisiko) und **nicht-steroidale Antirheumatika** wie Indomethazin in niedriger Dosierung können hier ebenso wie **Steroide** (cave: Immunsuppression und myopathische Beschwerden bei vielwöchiger Dosierung) eingesetzt werden. Eine Wirkung ist aber nicht bei jedem Patienten gegeben, daher wird oft eine 1 bis 2-wöchige Testphase vorgeschaltet. Gestagene sollen dabei bisher die einzigen Substanzen sein, die den Appetit, die Nahrungsaufnahme und das Gewicht auch über einen längeren Zeitraum bessern können (160-320mg tägl.).

Antiinflammatorisch aktive Substanzen und Zytokin-Modulatoren (Melatonin, Eicosapentaensäure im Fischöl, Ibuprofen) wurden und werden ebenfalls zur Zeit untersucht. **Omega(ω)-3-Fettsäuren,** die auch in Kapseln eingenommen oder Infusionen zugesetzt werden können, können wohl auch den gesteigerten Gewebeabbau bei einer Kachexie, der schwersten Form einer Mangelernährung, reduzieren. Sie wirken als kompetitive Antagonisten der proinflammatorischen Arachidonsäure und verschieben damit

das Gleichgewicht von den pro- zu den antiinflammatorischen ω3-Fettsäuren.

Wenn auch geringer als durch Gestagene, kann auch versucht werden, den Appetit durch das Cannabinoid THC (**Dronabinol ®**) anzuregen, das aber im Gegensatz zu den anderen Substanzen auf einem Betäubungsmittelrezept verordnet werden muß und bisher in Deutschland - im Gegensatz zur USA – nicht zugelassen ist, d.h. die Kosten brauchen von den gesetzlichen Krankenkassen nicht übernommen zu werden. Nach den bisherigen Erfahrungen bringt es aber nur bei wenigen Patienten den gewünschten Erfolg.

Körperliche Aktivität/Training

Da Muskelaktivität und Sport insbesondere durch eine Verbesserung der Insulinempfindlichkeit und über Protein- und Muskelaufbau in den systemischen Stoffwechsel eingreifen können, rücken seit einigen Jahren Konzepte in den klinischen Alltag, eine Steigerung der körperlichen Aktivität und Muskelaufbautrainingsprogramme in die Therapieplanung einer Mangelernährung aufzunehmen.
Dies gilt auch für die Behandlung aktiver Tumorerkrankungen und zwar auch während laufender Tumortherapien, um die drohende und unerwünschte, durch das Tumorleiden induzierte Proteolyse und den Muskelabbau zu reduzieren bzw. zu verhindern.
Dabei ist nicht an Maximalprogramme gedacht, sondern an sich an dem jeweiligen körperlichen und Aktivitäts-Zustand orientierende Übungen und Belastungen, die zunächst durchaus im Niedrigleistungsbereich starten sollten, um dann das Trainingsprogramm langsam und an den jeweiligen Zustand des Patienten angepaßt zu steigern.

Ernährungs-Tipps zur Behandlung der Diarrhöen (Durchfall)

Der Patient kann auch versuchen, Durchfälle durch eine geeignete Lebensmittelauswahl günstig zu beeinflussen. Einmal gilt es, verlorene Flüssigkeitsmengen und Elektrolytverluste insbesondere im Rahmen akuter Verschlechterungen auszugleichen. Geeignete Getränke sind Wasser, 15 Minuten lang gezogener Schwarzer Tee oder z.B. Aufgüsse aus getrockneten Heidelbeeren.

Auch kaliumreiche verdünnte Säfte (z.B. Banane) oder spezielle Elektrolytlösungen (WHO-Lösungen) aus der Apotheke sind sinnvolle Ergänzungen.

Weiterhin gibt es einige Lebensmittel, die eher stopfend wirken und den Stuhl eindicken können. Hier sind z.B. Schleimsuppen aus Hafer oder Gerste, geriebene Äpfel mit Schale, pürierte Bananen, Apfelpektin, in Wasser gegarte Karotten oder spezielle Ballaststoffpräparate zu nennen.
Lässt sich durch die bisher genannten Maßnahmen das Stuhlverhalten nicht normalisieren bzw. leidet ein Patient weiter unter Durchfällen, dann kommen zusätzlich „Hausmittel" und **Medikamente zur Behandlung von Durchfällen zum Einsatz**, wie z.B. Loperamid, Opium-Tropfen oder Somatostatinanaloga mit Depotwirkung und/oder niedrige Dosierungen von Cortison (siehe auch Abschnitt: "Durchfall" im Kapitel "Behandlung von Symptomen").

Nahrungsergänzungsprodukte ("Astronautenkost")

Kann trotz der erwähnten Möglichkeiten der Nährstoffbedarf nicht gedeckt werden, d. h. nimmt der Patient nur unzureichend Nährstoffe und Nicht-Energieträger auf, stehen sog. "Nahrungsergänzungsprodukte" zur Verfügung. Auf dem Markt ist eine Vielzahl von flüssigen oder in Pulverform angebotenen Produkten mit unterschiedlichstem Geschmack. Auch an Stoffwechselerkrankungen, wie den Diabetes mellitus oder Nierenerkrankungen, angepasste Produkte sind seit einigen Jahren auf dem Markt.

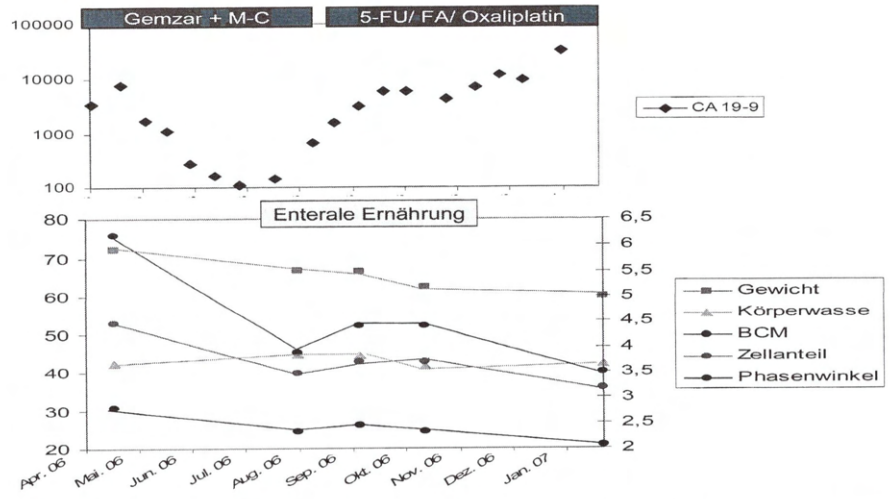
Zu unterscheiden sind grundsätzlich hoch- und normokalorische Produkte: Letztere bieten pro ml 1 kcal Energie. Die hochkalorischen Produkte variieren im Bereich von 1,25 bis 2 kcal/ml Getränk.

Hat ein Patient Schluckbeschwerden oder wird aus einem anderen Grund in einer kleinen Menge viel Energie benötigt, wird die Wahl auf eine hochkalorische Nahrungsergänzung fallen. Zu bedenken ist aber, dass alle hochkalorischen Trinknahrungen langsam (!) getrunken werden müssen, da sie andernfalls Durchfälle verursachen können. Langsam trinken heißt, dass pro 200ml mindestens 1/2 Stunde Zeit eingeplant werden sollte.

Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz benötigen auch hierzu Pankreasenzympräparate! Um nicht für jeden Schluck eine Kapsel ver-

wenden zu müssen, kann die Kapsel geöffnet und der Inhalt auf zwei, drei Schlucke verteilt werden.

In jedem Fall stehen die Geschmacksrichtungen süß, neutral und herb zur Verfügung. Die Produkte können auch in einzelne Speisen/Zubereitungen eingerührt oder zu Eiswürfeln verarbeitet und dann gelutscht werden. So lässt sich ein Pfannkuchen mit dem Vanillegeschmack einer Trinknahrung gut ergänzen. Das neutral schmeckende Produkt kann sowohl in süßen als auch kräftigen Speisen Verwendung finden. In jedem Fall ist die schluckweise Einnahme der Zusatznahrung nötig, um Durchfälle zu vermeiden.



Darstellung einer günstigen Wirkung eines Zusatzes von Nahrungsergänzungsstoffen auf Parameter der Körperzusammensetzung trotz erneuten Progresses der Tumorerkrankung (CA 19-9, Kryptor, BRAHMS AG). In der unteren Abbildung gilt für die blauen Punkte (Phasenwinkel in der BIA-Messung die rechte Skala, für die anderen Parameter die linke Skala. Der Patient setzte die Zusatzernährung wegen ihres schlechten Geschmackes Anfang Dezember ab. Ende Januar hat der Patient sich dann wegen der erneuten Verschlechterung der Ernährungsparameter zur Einleitung einer parenteralen Heimernährung entschlossen (Pat. V, 47 J.,60 kg, 184cm).

Neben dem Energiegehalt und dem Geschmack unterscheiden sich die Trinknahrungen in ihrem Gehalt an Eiweiß, Fett und Kohlenhydraten. Sog.

vollbilanzierte Trinknahrungen können rezeptiert und die Kosten von der Krankenkasse übernommen werden, wenn eine eingeschränkte orale Nahrungszufuhr vorliegt. Vollbilanzierte Trinknahrungen sind normo- oder auch hochkalorisch und können auch langfristig die Nahrungsaufnahme vollständig ersetzen.
Nicht–vollbilanzierte Produkte werden dagegen von den gesetzlichen Krankenkassen nicht bzw. nur auf vorherigen Antrag übernommen. In Abhängigkeit von dem Produkt und der Verzehrsmenge können Kosten in Höhe von 50,-€ bis 90,-€/Woche entstehen. Eine qualifizierte Ernährungsfachkraft kann hier Möglichkeiten aufzeigen.

ω3-Fettsäuren

Zu den Nahrungsergänzungsprodukten gehören auch die **ω3-Fettsäuren,** wie die α-Linolensäure und die aus ihr sich ableitenden Eicosapentaensäure und die Docosapentaensäure. Sie gehören zu den essentiellen Fettsäuren, d. h. dass der menschliche Organismus sie zum Leben braucht, dass er sie aber nicht selbst herstellen kann. ω3 Fettsäuren haben eine Doppelbindung zwischen dem 3. und 4. C-Atom vom Methylende aus gerechnet.

Die vorliegenden Daten erlauben bisher noch keine einheitlichen Empfehlungen. Einige Daten lassen aber hoffen, dass die ω3-Fettsäuren durch ihre antiinflammatorischen (antientzündlichen) Effekte dem tumorbedingten Gewichtsverlust (Abnahme von Muskelmasse und auch Fettverlust) entgegen wirken. Weiterhin können sie den Appetit anregen, das Immunsystem stärken und die Verträglichkeit von Tumortherapien und deren Wirkung verstärken.

Die Zufuhrmengen liegen bei 0,2-0,6% der Tagesenergie, also mindestens 1g/Tag.

Zu den Lebensmitteln, die reich an ω3-Fettsäuren sind, gehören neben Hering, Wildlachs, Sprotte und Makrele auch die Speiseöle. Hier sind insbesondere Raps-, Leinsamen- und Maiskeimöl zu erwähnen. Ergänzend sind Fischölkapseln und Emulsionen, die der parenteralen Ernährung zugesetzt werden können, auf dem Markt.

Abschließend sei noch erwähnt, dass ω3-Fettsäuren nicht zu den MCT-Fetten gehören. D.h., dass für ihre Aufnahme aus dem Darm Lipasen im Darm erforderlich sind, d. h. bei Pankreasinsuffizienz können ω3-Fettsäuren nur aufgenommen werden, wenn gleichzeitig auch Pankreasenzyme eingenommen werden!

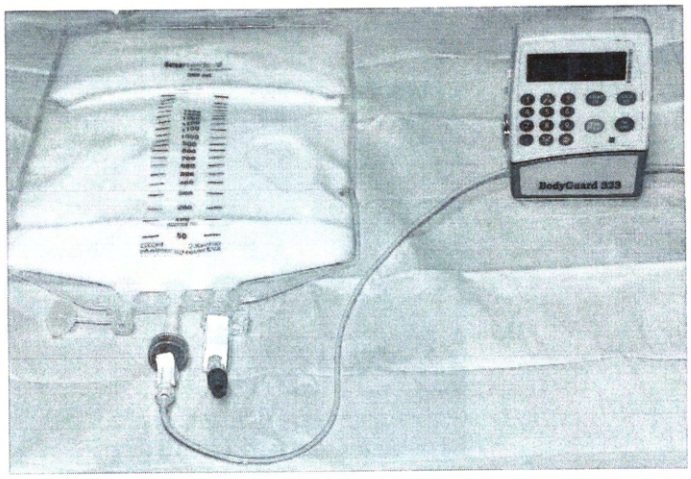
Künstliche Parenterale Ernährung

Ist auch durch Verwendung dieser Nahrungsergänzungsprodukte der Energiebedarf nicht zu decken, sollte über eine **parenterale** Ernährung nachgedacht werden. Für eine längerfristige parenterale Ernährung wird der Patient mit flüssiger Nahrung über einen zentral in einer großen Vene liegenden Katheter, in der Regel über einen sog. **Port**, versorgt. Denn "parenteral" bedeutet: die Nährstoffe umgehen den Verdauungstrakt und gelangen direkt über eine Infusion in eine Vene in das Blut.
Wenn keine organischen Gründe dagegen sprechen, sollte immer versucht werden, die natürliche Nahrungsaufnahme so weit wie möglich beizubehalten. In Abhängigkeit davon, wie groß die Versorgungslücke zwischen dem Bedarf und der möglichen Zufuhr der Nährstoffe ist, wird die Differenz in parenteraler Form zugeführt.

Ein **Port** ist eine kleine Kammer, die von einem Chirurgen im Rahmen eines kleinen Eingriffs, meist unter lokaler Betäubung, unterhalb des Schlüsselbeins in das Unterhautfettgewebe implantiert wird, von der ein Katheter in die obere große Hohlvene eingeführt wird. Nach Abheilung der Hautnaht ist der Port – bei noch vorhandenem Unterhaut-Fettgewebe – bei der Mehrzahl der Patienten kaum noch sichtbar, evtl. nur noch als kleine Vorwölbung der Haut. Wird ein Zugang zum Port erforderlich, dann kann dieser sicher und komplikationslos von außen perkutan mit speziell geschliffenen Nadeln (z.B. Huber-Nadel) punktiert werden, da der Port für die Punktion in der Regel gut durch die Haut ertastet und gehalten werden kann.

In der Regel ist über einen Port eine komplikationslose parenterale Ernährung auch über Tage, Wochen und Monate mit entsprechenden Pumpensystemen möglich. Es gibt sog. **Standpumpen und tragbare Pumpen**. Bei Verwendung tragbarer Pumpen können Pumpe und Infusionsbeutel auch in einem relativ kleinen und leichten **Rucksack** getragen werden, so dass die Mobilität der Patienten im Hause bzw. für Spazier-

gänge und Besorgungen gegeben/erhalten bleibt. Nur sehr selten sind Komplikationen eines Ports wie eine Venenthrombose oder auch eine Infektion, wenn die Pflege- und Hygienestandards sorgfältig eingehalten werden.



Ein Beispiel für eine tragbare elektronische "Pumpe" für intravenöse Langzeitinfusionen über ein "Port-System", auch für eine "Rucksack-Infusion" geeignet.

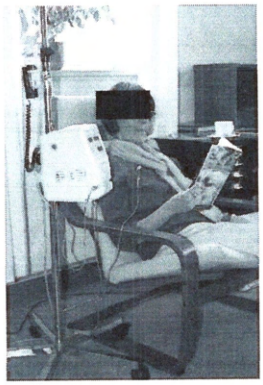
Ist die Entscheidung für diese Form der Zusatzernährung getroffen worden, entstehen für den Patienten zahlreiche Fragen:

- Kann diese Ernährung zu Hause durchgeführt werden?

Diese Frage ist mit einem klaren "ja" zu beantworten. Die Verantwortung dafür tragen der behandelnde Arzt, die Ernährungsfachkraft, sowie ein für diese Aufgaben qualifizierter/geschulter Pflegedienst (Verordnung häuslicher Krankenpflege). Die Pflegekräfte kommen unabhängig von einer Einstufung in eine Pflegestufe nach Hause. Die Ernährung ist für den Patienten gefahrlos möglich, wenn die notwendige Sterilität eingehalten wird. Hierzu liegen den Pflegediensten Pflegestandards vor. Arzt und Ernährungsfachkraft entscheiden auch, ob sog. Standardbeutel für die Ernährung gewählt oder eine auf die individuelle Situation zugeschnittene Ernährung (Compounding) bevorzugt werden soll.

- Wie lange ist die Laufzeit dieser Nahrungsbeutel, die neben den Energieträgern auch Vitamine und Spurenelemente enthalten?

Sie hängt primär vom Zuckergehalt und dem Energiegehalt der Lösung ab und variiert von 4 bis ca. 15, aber auch bis zu 24 Stunden, wobei bei niedrigerem Körpergewicht mit einer längeren Infusionszeit gerechnet werden muss. Allein aus diesem Grund wird schon deutlich, warum die Ernährungstherapie frühzeitig einsetzen sollte.



Beispiel einer parenteralen Heimernährung mit einer Stand-Pumpe

- Wie viele Tage in der Woche wird parenteral ernährt?

Die parenterale Ernährung muß nicht täglich durchgeführt werden. Sie kann auch je nach Bedarf nur an z.B. 3 bis 6 Tagen in der Woche durchgeführt werden. Entsprechend kann die Einlaufzeit variiert werden, z. B. zwischen 6 bis zu 24 Stunden tgl. Auch die Frage, ob die Nahrung tagsüber oder nur während der Nacht gegeben werden soll, kann im Einzelfall entschieden werden. Es gibt damit viele Möglichkeiten, die parenterale "Heim"-Ernährung an die persönlichen Bedürfnisse des Patienten anzupassen.

- Wer ist für den An- und Abschluss der Nahrung zuständig?

Mit dieser Aufgabe kann ein Pflegedienst beauftragt werden. Häufig übernehmen dies nach entsprechender Einweisung/Schulung aber auch Angehörige. Das bedeutet einerseits Unabhängigkeit, andererseits aber auch Verantwortung gegenüber einer vertrauten Person.

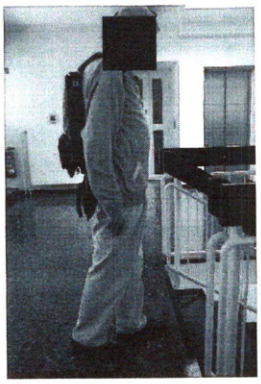
- Kann eine parenterale Ernährung nur 'im Bett' bzw. zu Hause durchgeführt werden?

Auch bei parenteraler Ernährung kann die Mobilität des Patienten weitgehend erhalten werden. Um dies zu gewährleisten, gibt es z.B. Rucksäcke, in die die Pumpe (soweit gewünscht) und der Nahrungsbeutel verstaut werden können. Somit sind Einkäufe, leichte Tätigkeiten im Garten oder auch das Treppensteigen u. a. Tätigkeiten bequem möglich.

- Kann ich mit einem Port auch Sport treiben?

Ein Port behindert Sie nicht in einer normalen sportlichen Betätigung. Vielmehr sei auch an dieser Stelle betont, dass ein Tumorpatient auch in Ernährungs- und Behandlungsphasen sich bewegen und sportliche Aktivitäten entfalten sollte. Aufbauende, der jeweiligen Situation angepasste Trainingseinheiten sollten geplant und umgesetzt werden. Auch Schwimmen und Schwimm-Trainingseinheiten sind mit einem Port möglich.

Andere Möglichkeiten einer künstlichen Ernährung sind die sog. **künstliche enterale Ernährung** über eine perkutan, d.h. durch die Haut in den Magen gelegte und dort fixierte Verweilsonde (PEG=**Perkutane Endoskopische Gastrotomie**) oder eine **transjejunale Ernährungssonde**. Letztere wird meistens interoperativ gelegt. Über diese Ernährungssonden können sog. enterale Ernährungsdiäten in den Magen/-Dünndarm appliziert werden. Sie kommen allerdings für Pankreaskarzinompatienten in der Regel nicht in Betracht. Die Komplikationsrate ist höher, ein längerfristiger Erfolg wegen der im Rahmen eines Pankreaskarzinomleidens häufig meist zunehmenden Transport- und Motilitäts-



Beispiel einer parenteralen Heimernährung:
Ein Rucksack erlaubt weitgehende Mobilität des Patienten während der parenteralen Ernährung

störungen des Magens und Dünndarms selten gegeben. Außerdem brauchen diese Patienten in der Regel ja schon zur Durchführung der Chemotherapien "ihren" Port.

Die parenterale Ernährung, als Zusatzernährung oder als totale parenterale Ernährung, stellt heute daher - bei gegebener Indikation - eine effektive, in der Durchführung und Handhabung etablierte Möglichkeit der Ernährung dar, die dem Patienten Lebensqualität und Bewegungsfreiheit zurückgeben bzw. erhalten kann.

Diskutiert werden sollte auch der Zeitpunkt, wann eine parenterale Ernährung überlegt und eingesetzt werden sollte. Sie sollte eingesetzt werden, wenn **nur** über diese Form der Ernährung, partiell oder total, ein adäquater Ernährungszustand aufrechterhalten oder wiederhergestellt

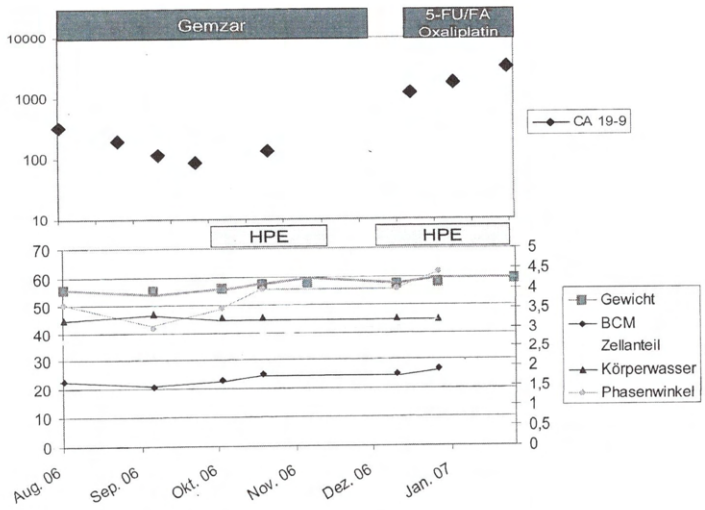


Abb. 7: Beispiel einer effektiven parenteralen Heimernährung: trotz Fortschreitens der Tumorerkrankung (CA 19-9, Kryptor, BRAHMS AG) unter der Chemotherapie führte die parenterale Zusatzernährung mit 1100 kcal/tägl. – zusätzlich zu ausreichender Enzymsubstitution und Verordnung von Nahrungsergänzungsstoffen – zu einer relevanten Gewichtszunahme des Patienten mit Erhöhung der Mobilität und Lebensqualität. In der unteren Abbildung bezieht sich der Phasenwinkel (blaue Punkte) aus der BIA-Messung auf die rechte Skala, die anderen Parameter beziehen sich auf die linke Skala.

werden kann, um einerseits dem Patienten die ihm zustehende Lebensqualität und Leistungsfähigkeit zu erhalten, und um andererseits ihm die Voraussetzungen und die Möglichkeiten einer adäquaten Tumortherapie zu ermöglichen.

Eine parenterale Ernährung kann somit in den verschiedensten Phasen eines Verlaufes einer Tumorerkrankung indiziert sein, sowohl in einer schwierigen und komplikationsreichen postoperativen Phase als auch – evtl. wiederholt – in Phasen einer den Ernährungszustand gefährdenden Tumortherapie. Hier kann eine sinnvoll und kompetent, eher auch früher als zu spät eingeleitete parenterale Ernährungstherapie dem Patienten wertwolle Lebensqualität und zumindest die Chance auf eine effektive Tumortherapie mit lebenswerter Verlängerung der Überlebenszeit schenken.

In den letzten Tagen des Lebens tritt die Nährstoffzufuhr dagegen hinter die Flüssigkeitszufuhr zur Linderung eines Hunger- und Durstgefühles zurück. Dies kann meist mit bereits reduzierter Flüssigkeitszufuhr erreicht werden. Z.B. wird vielfach empfohlen, Flüssigkeitsmengen bis zu 1000 ml/ Tag zu infundieren, u.a. auch über dünne Kanülen in das Subcutangewebe von z.B. Abdomen und Brustkorb.

Abschließende Bemerkungen

Grundsätzlich gilt heute für die Ernährung dasselbe wie für die Schmerztherapie:

Ein Patient braucht heute bei disziplinierter Mitarbeit und umfassender Betreuung durch Arzt, Pflegepersonal und Pflegedienst und evtl. Selbsthilfegruppe nicht mehr zu 'leiden', auch nicht an einer Mangelernährung zu versterben.

Anzustreben ist eine **vielseitige und ausgewogen "richtige" und bekömmliche Ernährung,** die über eine Optimierung der Körperzusammensetzung und des Körpergewichtes insgesamt zum Wohlbefinden beitragen und darüber die Lebensqualität und möglicherweise auch die Chancen einer therapeutischen Beeinflussung durch eine positivere Einstellung des Patienten bzw. eine höhere Belastbarkeit durch therapeutische Maßnahmen verbessern sollte.

Das Ziel sollte eine vielseitige Nahrungspalette sein, um so weit wie möglich den Bedarf an Nährstoffen, Mineralstoffen, Spurenelementen, Vitaminen und Flüssigkeit zu decken. Dabei sollten alle Gruppen an Grundnahrungsmitteln berücksichtigt werden.

Ein Pankreaskarzinompatient sollte sich damit soweit wie möglich "normal" ernähren. Bei ausreichender Enzymsubstitution kann grundsätzlich alles gegessen werden, *wenn* es vertragen wird. Dieses gilt es auszutesten. Auch ein kleines Glas Bier oder Wein ist für einen Patienten mit einem Pankreaskarzinomleiden zuzulassen – wenn nicht gleichzeitig eine chronische oder chronisch-rezidivierende Pankreatitis vorliegt.

Eine **spezielle "Krebsdiät"**, d. h. eine spezielle Ernährung, mit der das Krebswachstum gehemmt werden kann oder sogar Tumorpatienten geheilt werden können, gibt es bis heute nicht. Auch für einen zusätzlichen günstigen Effekt einer Krebsdiät auf eine Krebsbehandlung gibt es bisher keine Beweise. Es gibt bis heute keine wissenschaftlichen Studien, die einen nachhaltigen krebshemmenden, geschweige denn darauf zurückzuführenden lebensverlängernden oder gar heilenden Effekt einer bestimmten Ernährungsform nachweisen konnten.

In diesem Zusammenhang darf u.a. auf eine 2013 erschienene Übersichtsarbeit von J.Hübner und Mitarbeitern hingewiesen werden ("Vorstellungen zur Therapie von Malignomen mit Krebsdiäten", Der Onkologe 2, 2013, S. 108.116), in der die folgenden Krebsdiäten kurz vorgestellt werden:
Rohkost, Fasten, Breuß"Krebskur-Total", Öl-Eiweiß-Kost nach Budwig, Gerson-Diät, ω3-Fettsäruen, Makrobiotika sowie ketogene und kohlenhydratarme Kost, u.a. auch nach Coy.

Die zunehmenden Einblicke in die Tumorphysiologie und Tumorpathophysiologie haben aber dazu geführt, dass in den letzten Jahren für Tumorpatienten eine Art **stoffwechseladaptierte Ernährung** empfohlen wird. So wird vom starren Muster der Normalkost mit der Empfehlung, die Energie zu ca 55-60% durch Kohlenhydrate, zu ca 25-30% durch Fette und zu ca. 15% durch Proteine abzudecken, zunehmend abgewichen zu Gunsten einer kohlenhydratärmeren und gleichzeitig protein- und fettreicheren Ernährung (Erhöhung der Proteine auf 1,2 – 1,5 g Protein/kg Körpergewicht und Zufuhr der Nicht-Energieträger Fette und Kohlenhydrate in einem ungefähren Verhältnis von 50:50).

Um schnell einen Überblick über die Zusammensetzung einer einzelnen Mahlzeit oder eines
Nahrungsbestandteiles zu erhalten, sei auch auf entsprechende Seiten im Internet verwiesen, wie z.B. www.naehrwertrechner.de oder www.fddb.info.
Für Ernährungsfachkräfte und Ärzte sei außerdem u.a. auf das Buch von E. Holm: "Stoffwechsel und Ernährung bei Tumorpatienten", Thieme Verlag 2007 verwiesen,
für Patienten auf die Broschüre der Verbraucherzentrale von G. Krause-Fabricius "Wie ernähre ich mich bei Krebs? – Was nützt, was nicht? Praktische Hilfen für den Alltag" (2012).

Ein Wort zu den fettlöslichen Vitaminen

Die Enzyme, die die Bauchspeicheldrüse über den Hauptpankreasgang über die Papille in den Zwölffingerdarm ausscheidet, sind für die Verdauung und Aufnahme der Fette in den Organismus und damit auch für die Aufnahme der sog. **fettlöslichen Vitamine A, D, E und K** unverzichtbar. Entsprechend kann eine exkretorische Pankreasinsuffizienz im Rahmen von Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse zu einem Mangel an diesen Vitaminen führen.

Eine **Verarmung an diesen Vitaminen** kann zu vielfältigen Symptomen führen, wie z.B.:
- Neigung zu Infekten und Sehstörungen bis zur Blindheit in Folge von Vitamin A Mangel,
- Knochenerweichung mit Verbiegungen und Schmerzen (Osteomalazie) in Folge eines Vitamin-D-Mangels,
- Störung der roten Blutkörperchen und Muskel- und Nervenbeschwerden in Folge von Vitamin-E-Mangel bzw.
- Störungen der Blutgerinnung mit erhöhter Blutungsneigung bei Vitamin-K-Mangel.

Mangelzustände dieser Vitamine können durch Laboruntersuchungen gesichert werden: z. B. durch Bestimmung des Vitamin-A und des RBP (Retinolbindendes Protein), des Calciums, Phosphors, des (25)OH-Vitamin D und der Vitamin D-Metabolite, durch Bestimmung des Vitamin E im Blut und des Vitamin K oder der Prothrombinzeit im Plasma.

Waren in der Vergangenheit derartige Mangelzustände zu erwarten und/ oder diagnostiziert, dann wurde bis vor wenigen Jahren eine Therapie mit den Vitaminen A, D, E oder K, meist in Form eines intramuskulär zu applizierenden Kombinationspräparates empfohlen **(ADEK® i.m.)**

Über Jahrzehnte wurde meist 4-wöchentlich prophylaktisch bzw. therapeutisch ADEK® in den Gesäßmuskel gespritzt. Nachdem vor einigen Jahren das Präparat ADEK-Falk® von der Herstellerfirma vom Markt zurückgezogen wurde, konnten Mitte 2005 zwei Apotheken in der Bundesrepublik gewonnen werden, die Kombination **ADEK i.m.** herzustellen.

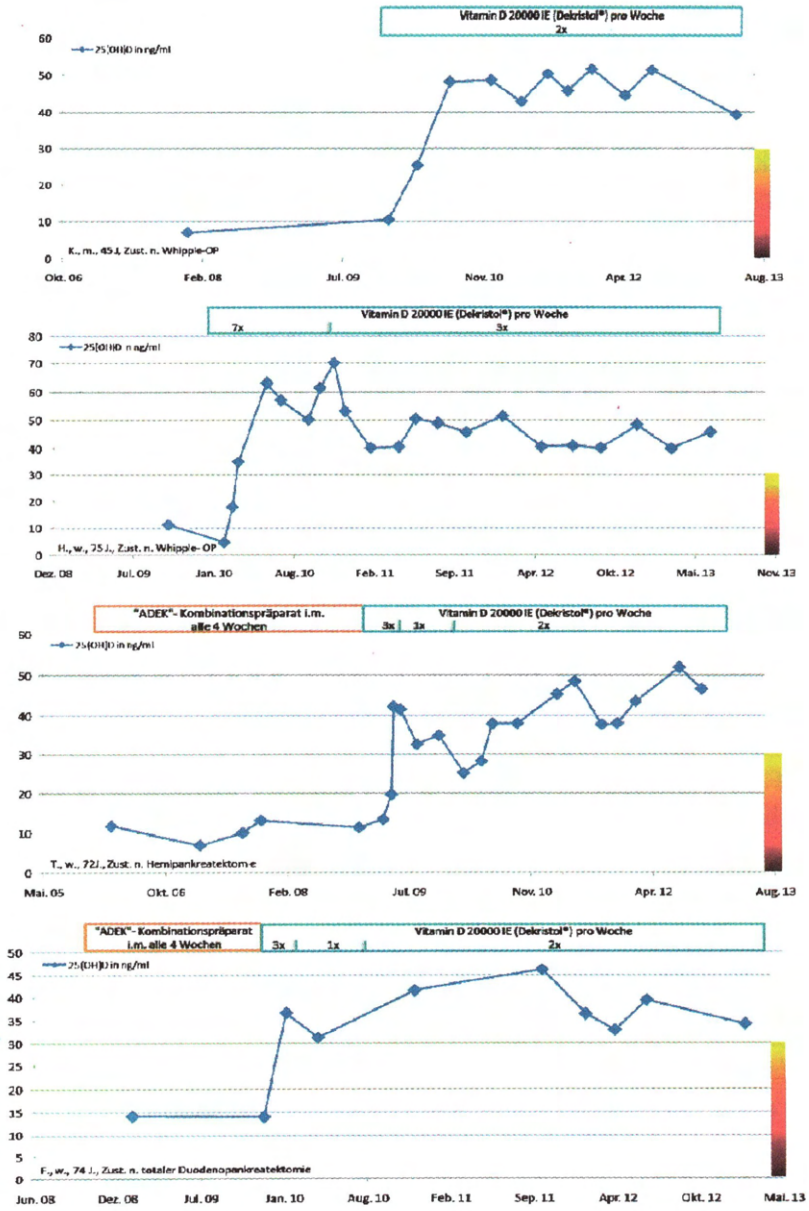
Nach unseren umfangreichen Untersuchungen der letzten Jahre wissen wir aber heute, dass ein Mangel an Vitamin A, E und K bei den Pankreas-

patienten möglicherweise angesichts der heutigen Möglichkeiten der Enzym- und Ernährungstherapie nur sehr selten nachzuweisen ist.

Im Gegensatz dazu ist das Vitamin D im Serum der Patienten mit Pankreaserkrankungen aber sehr häufig erniedrigt (über 90% unserer Patienten). Unsere Untersuchungen haben weiter gezeigt, dass regelmäßige Spritzen von ADEK®-Präparaten diese erniedrigten Vitamin-D Blutspiegel nicht in den Normbereich angehoben haben. Wahrscheinlich ist die Vitamin D-Dosis von 10.000 IE pro Spritze, alle 4 Wochen gegeben, viel zu gering.
Auf kürzliche schriftliche Nachfrage verfügte auch die frühere Herstellerfirma über keine Studien zur Frage, wie regelmäßige ADEK Injektionen sich auf erniedrigte Vitamin-D-Spiegel auswirken. D.h., dass auch keine Studien vorliegen, die einen positiven Effekt der ADEK® Injektionen, auch nicht bei mehrjähriger Anwendung, belegen.

Andererseits zeigten unsere weiteren Untersuchungen, dass eine orale Gabe des fettlöslichen Vitamins D den Vitamin D-Spiegel im Blut auch bei Pankreaspatienten zuverlässig und wirksam in den Normalbereich anheben kann, wenn das Vitamin D hoch genug dosiert wird und die Enzymtherapie gut eingestellt ist. Deswegen ist kürzlich auch die Selbsthilfegruppe AdP e.V. unserer Empfehlung gefolgt, Pankreaspatienten die orale Substitution von Vitamin D unter Kontrolle der Blutkonzentrationen zu empfehlen.

Wir verfügen inzwischen über mehrjährige Erfahrungen. Mit oraler Gabe von Vitamin D in Dosierungen zwischen 1000 IE tgl bis zu 20.000 IE tgl. ließen sich erniedrigte Serumkonzentrationen des 25(0H) Vitamin D stabil im Normbereich einstellen. 10.000 und 20.000 IE tgl. sind zweifellos relativ hohe Dosierungen. Daher wurde gelegentlich die Frage nach Nebenwirkungen einer derartigen Vitamin D-Dosierung gestellt. Wir haben darauf die Calcium-Werte im Serum und im Urin bei diesen Patienten kontrolliert bzw. über unsere Serumbank nachbestimmt. Der Calcium-Spiegel blieb auch unter 20.000 IE Vitamin D tgl. im Normbereich, wenn diese Dosierungen erforderlich waren, um das Serum 25(OH) Vitamin D in den Normbereich anzuheben und zu halten (S. Klapdor et al. 2012).



4 Beispiele für eine Langzeit-Anhebung pathologisch erniedrigter Serum-25(OH) Vitamin D-Spiegel in den Normbereich bei Patienten mit Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse (Zust. nach Whipple-Op. oder totaler Duodenopankreatektomie wegen eines Pankreaskarzinoms, 2 Patienten mit vorangehender ineffektiver Gabe von ADEK i.m.-Präparaten). Unterer Grenzwert des Normalbereiches: 30 ng/ml.

Weiter untersuchten wir in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Roth, Labor Limbach, Heidelberg, auch die Serumkonzentrationen des 1,25 (OH) Vitamin D, des biologisch aktiven Vitamin D im Organismus, ebenso andere Metabolite des Vitamin D im Serum. Auch diese Parameter blieben in unseren Untersuchungen im Normbereich. Unerwünschte Nebenwirkungen dürften damit auch unter hohen Dosierungen nicht zu erwarten sein, wenn die Serumspiegel des 25(OH) Vitamin D unter der Therapie nicht über den Normbereich ansteigen.

Ein Wort zu Vitaminen und Spurenelementen

In allen drei Phasen der Krebsentstehung und -entwicklung (Initiation, Promotion, Progression) werden sogenannte **freie Radikale** als wesentlicher Faktor diskutiert. Es sind hochreaktive Verbindungen, die im Rahmen zahlreicher Stoffwechselvorgänge gebildet werden. Aufgrund ihrer Reaktionsbereitschaft können sie Zellstrukturen, vor allem die Zellmembranen und die DNA im Zellkern schädigen. Außer im Rahmen von Stoffwechselprozessen können sie durch Umweltgifte, wie Tabakrauch, Abgase, Pestizide, Herbizide, Ozon und UV-Licht auch Sonnenstrahlen, radioaktive Bestrahlung, Zytostatika und verschiedene andere Arzneimittel entstehen.

Um sich vor derartiger zerstörerischer Wirkung durch freie Radikale zu schützen, gibt es neben komplexen Reparaturenzymsystemen verschiedene sog. **antioxidative Schutzmechanismen**. Hierzu gehören z. B. die Vitamine C, E, A und ß-Carotin sowie Enzymsysteme wie die Glutathiontransferase und Kathalasen. Für ihre Funktion wiederum sind Spurenelemente wie Zink, Selen, Kupfer, Eisen und Mangan erforderlich. Als weitere Antioxidanzien werden z. B. phenolische Verbindungen über Pflanzen mit der Nahrung aufgenommen.

Von einem Einsatz dieser Substanzen in der Onkologie wird erhofft, dass einerseits die normalen, gesunden, aber nicht die Tumorzellen gegen Nebenwirkungen einer Radio- oder Chemotherapie geschützt werden, dass andererseits aber auch über die Aktivierung des Immunsystems die Abwehr gegen Viren und Bakterien, aber auch die Abwehr von Krebszellen gefördert wird.

Das **Vitamin C**, das vom Menschen nicht selbst im Körper biosynthetisiert werden kann, wird vorwiegend über Pflanzen und tierische Organismen vom Menschen aufgenommen. Es ist ein hochwirksames Reduktionsmittel und u. a. entscheidend beteiligt an der Synthese von Kollagen, Hormonen und Katecholaminen. Es verhindert zusätzlich die Bildung von Nitrosaminen im Magen und in der Speiseröhre neben seiner Funktion als Antioxidans. Überdosierungen sollten vermieden werden. Vitamin C wird mit vielen Obst- und Gemüsesorten, wie z. B. Zitrusfrüchten, Erdbeeren, Brokkoli, Kohl, Stachelbeeren etc. aufgenommen.

Das **Vitamin E** ist ein wichtiges Antioxidans und wird darüber hinaus für verschiedene immunologische Vorgänge benötigt, ebenso zur Steuerung

der Zellproliferation. Ein Mangel kann zu Konzentrationsstörungen, Müdigkeit, Reizbarkeit und Leistungsschwäche beitragen. Es kommt vorwiegend in pflanzlichen Keimen und in Ölen vor. Insbesondere wird auch ein protektiver Effekt für das Prostatakarzinom diskutiert.

Das Vitamin A verstärkt die Antioxidans-Wirkung des Vitamin E und kann selbst als Antioxidans wirken. Es wird vorwiegend über Lebern, Fische und Milchprodukte aufgenommen.

Das **ß-Carotin** als Provitamin des Vitamin A mit seiner Bedeutung für Wachstum, Immunfunktion und Differenzierung von Zellen, insbesondere auch von Schleimhäuten, und seiner Wirkung als Antioxidans kommt vor allem in orange-gelbem, rotem und dunkelgrünem Obst und Gemüse vor, wie Möhren, Tomaten, Spinat, Feldsalat, Grünkohl und Brokkoli. Einige Gemüsesorten müssen erst bearbeitet werden, anderen muss etwas Fett zugesetzt werden. Im Gegensatz zum Vitamin A führen Überdosierungen des β-Carotins nicht zu Vergiftungen, da ein Überangebot an β-Carotin den Körper veranlasst, die Umwandlung zu Vitamin A herunterzufahren. Ein Überangebot an Carotinen führt zu einer Gelbfärbung der Haut ("Karottenikterus"), die nicht behandlungspflichtig ist.

Für diese Vitamine sind Richtwerte für Plasmakonzentrationen beim Gesunden erarbeitet und bekannt.

Das für den Menschen essentielle Spurenelement **Selen** wird aus dem Erdreich in Pflanzen aufgenommen und gelangt so in die Nahrungskette. Die wesentlichen Nahrungsquellen sind u. a. Fisch, Fleisch, Spargel, Linsen, Eier und Weizenkeime. Mangelnde Aufnahme dieser Nahrungsmittel sowie Resorptionsstörungen im Magen-Darm-Trakt sind häufige Ursachen eines Selenmangels. Selen hat als Bestandteil u. a. der Glutathionperoxidase maßgeblichen Einfluss auf antioxidative Prozesse. Angaben über Nebenwirkungen einer Überdosierung bezüglich der Entstehung eines Typ 2 Diabetes oder einer evtl. krebsfördernden Wirkung sind bisher widersprüchlich.

Das essentielle Spurenelement **Zink** wird vorwiegend über Fleisch, Fisch, Schalentiere und Milchprodukte aufgenommen. Es ist einerseits u.a. wichtig für den Stoffwechsel von Kohlenhydraten und Lipiden, anderseits essentiell für die Synthese einiger für die Antioxidation wichtiger Enzyme. Klinisch äußert sich Zinkmangel darüber hinaus in einer erhöhten

Infektanfälligkeit, Depressionen, Appetitlosigkeit, Haarausfall und Störung der Wundheilung sowie Durchfällen. Überdosiert, ab 200 µg, können Übelkeit, Erbrechen und Durchfall auftreten.

Die antioxidative Aktivität von **mit Pflanzen aufgenommenen Polyphenolen** ist teilweise höher als die der Vitamine. Sie kommen in den vielfältigsten Pflanzen vor, wie Grüner und Schwarzer Tee, Kaffee, Zwiebeln, Kopfsalat, Kartoffeln, in verschiedenen Beeren, Äpfeln, Rote Bete und Vollkornprodukten. Ebenso in zahlreichen Gewürzdrogen.

Günstiger als die isolierte Gabe einzelner Antioxidanzien ist möglicherweise die gleichzeitige Verabreichung mehrerer Antioxidanzien. Einerseits kann eine in seltenen Fällen procarzinogene Wirkung, wie z. B. von ß-Carotin beim Bronchialkarzinom, durch gleichzeitige Gabe von Vitamin E ausgeglichen werden. Andererseits können antitumorale Effekte durch die kombinierte Gabe von Antioxidanzien vielleicht auch verstärkt werden.

Zweifellos werden Antioxidanzien bereits heute von sehr vielen Patienten mit Tumorerkrankungen supportiv aufgenommen, auch bei nicht nachgewiesenen Mangelsituationen. **Klinische Studien**, die genaue Daten zu den Fragen liefern, ob und in welchem Umfang Antioxidanzien aufgenommen bzw. die Nebenwirkungen von konventionellen Therapieverfahren abfangen können, liegen bisher aber nur bedingt bzw. nicht vor oder liefern vielfach widersprüchliche Daten. Eine definitive Aussage über Wert/Unwert einer zusätzlichen Einnahme von Antioxydanzien ist daher heute noch nicht möglich, insbesondere dann, wenn kein Mangel vorliegt.

Aus dem Gesagten wird aber verständlich, dass zunehmend empfohlen wird, eine ballaststoffreiche Ernährung mit viel Obst und Gemüse und damit auch einem hohen Anteil an Antioxidanzien anzustreben.

Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus, die Zuckerkrankheit, ist ein Sammelbegriff für eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, deren Hauptsymptome eine Überzuckerung des Blutes (Hyperglykämie) und eine vermehrte Zuckerausscheidung mit dem Urin sind.
Zu dieser Störung des Zuckerstoffwechsels kommt es entweder infolge eines absoluten Insulinmangels, infolge eines relativen Insulinmangels infolge einer abgeschwächten Wirkung des Insulins (Insulinresistenz), oder infolge einer Kombination beider Faktoren.

Nach den Ursachen kann man vier Typen unterscheiden:
Diabetes Typ 1: es kommt zu einem absoluten Insulinmangel infolge einer die Insulin-bildenden Zellen zerstörenden Immunreaktion (Autoimmunerkrankung), oder zu einer Zerstörung aus unbekannten Ursachen;
Diabetes Typ 2: ein Diabetes infolge einer mehr oder weniger vorliegenden Kombination von relativem Insulinmangel, Insulinresistenz und Hyperinsulinismus, oft verbunden mit einem Übergewicht (Adipositas);
Diabetes Typ 3: die Untergruppen A-H umfassen Diabetes-Typen verschiedener anderer Ursachen, z.B. der **Typ 3c Diabetes** den Insulinmangel-Diabetes infolge einer operativen Entfernung von mehr als 80-90% der Bauchspeicheldrüse oder ihrer Zerstörung z.B. durch eine chronische Pankreatitis (sog. **pankreopriver Diabetes**);
Diabetes Typ 4: eine erstmals während einer Schwangerschaft aufgetretene Störung der Glucosetoleranz.

Der pankreoprive Diabetes ist damit primär ein Insulinmangel-Diabetes. "Pankreaspatienten" und "pankreopriver Insulinmangeldiabetes" sind aber nicht in jedem Fall gleichzusetzen. Ein Pankreaspatient kann auch ein Mischbild aus einem Typ 3c- Insulinmangeldiabetes und einem Typ 2-Diabetes bieten, wenn bereits vor der Pankreaserkrankung ein Typ 2-Diabetes bestand oder wenn sich ein Typ 2-Diabetes im weiteren Verlauf bei Langzeit-Überlebenden herausbilden sollte. Führt eine Erkrankung der Bauchspeicheldrüse nur zu einer geringen Einschränkung der Insulinsekretion, dann kann auch bei einem "Pankreaspatienten" ein Typ 2 Diabetes das klinische Bild dominieren.

Ohne an dieser Stelle auf die Diabetes-Selbstkontrolle, Grundregeln der Blutzuckerkontrolle/Blutzuckereinstellung, die verschiedenen Möglichkeiten der Insulintherapie bzw. der medikamentösen Therapie des Typ 2

Diabetes oder auf Ernährungsfragen eingehen zu wollen, so sei an dieser Stelle doch auf **zwei Besonderheiten des pankreopriven Diabetes** hingewiesen:

-Infolge der Resektion oder Zerstörung der Pankreasinseln liegt beim pankreopriven Diabetes nicht nur ein Insulinmangel vor, sondern auch ein **Mangel an dem Hormon Glucagon**, dem physiologischen Gegenspieler des Insulins, der in den α-Zellen der Pankreasinseln gebildet wird.

Durch diesen gleichzeitigen Mangel an Glucagon ist die Selbstregulation des Blutzuckers im Patienten schwieriger als beim Typ 1- oder Typ 2-Diabetes, es kommt schneller und leichter zu **Unterzuckerungen**. Darauf basiert auch die allgemeine Empfehlung, immer eine Glucagonspritze (GlucaGen®HypoKit) bei sich zu führen, die der Patient sich selbst, wenn er dazu noch in der Lage ist, spritzen kann, oder die von entsprechend geschulten Angehörigen in einer hypoglykämischen Notfallsituation gespritzt werden können.

-Ein instabilerer Verlauf eines pankreopriven Insulin-(Glucagon-) mangeldiabetes wird begünstigt durch verschiedene, im Verlauf einer Pankreaserkrankung häufig ja auch wechselnde Probleme einer **exkretorischen Pankreasinsuffizienz bzw. durch Verdauungsstörungen** als Folge der nach großen Operationen am Pankreas veränderten anatomischen Verhältnisse.

Erwähnt seien z.B. eine beschleunigte Magenpassage nach Kausch-Whipple - Operationen oder nach totalen Duodenopankreatektomien, eine evtl., zumindest aber vorübergehend verzögerte Magenentleerung nach Pylorus-erhaltender Pankreaskopfresektion oder z. B. beschleunigte Darmpassagen als mögliche Folge großer Pankreasresektionen.

D.h., eine gute und stabile Diabetes-Einstellung setzt bei einem Patienten mit einer Pankreaserkrankung oder nach einer Pankreasresektion möglichst stabile Verhältnisse im Hinblick auf Nahrungsaufnahme sowie Verdauung und Resorption der Nahrungsbestandteile voraus.

Besonders sollten Arzt und Patient diesen Aspekt auch im Rahmen von **Tumortherapien** im Auge haben, da die verschiedenen Chemotherapien und auch supportiven Maßnahmen, insbesondere auch die Schmerz-

therapie, von Medikament zu Medikament unterschiedlich zu Durchfällen oder auch Inappetenz und Verstopfung führen können.

Übelkeit und Erbrechen

Bei einem Patienten mit einem Pankreaskarzinomleiden können Übelkeit und Erbrechen direkte Folgen der unmittelbaren **Tumorerkrankung** sein, wenn diese den Magenausgang oder den Zwölffingerdarm einengt, so dass der Nahrungsbrei nicht mehr in tiefere Dünndarmabschnitte passieren kann, oder wenn der Tumor durch Eindringen in die peripankreatischen Nerven oder durch diffusen Befall der Darmwand zu Motilitätsstörungen führt, die keine gerichtete Passage des Nahrungsbreies in den Dickdarm mehr zulassen.

Ein derartiges Erbrechen kann auch auftreten, wenn keine Nahrung aufgenommen wird, da Speicheldrüsen und Magen ca 2-2,5 L Flüssigkeit/-Tag produzieren, auch wenn keine Nahrung aufgenommen oder nicht getrunken wird.

Davon zu trennen sind Übelkeit und Erbrechen als **Folge der operativen Eingriffe** im Rahmen der Tumorresektionen (z.B. Dumping Syndrom, Syndrom der zuführenden Schlinge usw.).

Übelkeit und Erbrechen können aber auch im Rahmen anderer primär gutartiger Erkrankungen, die auch den Nicht-Tumorpatienten treffen auftreten (z.B. Magengeschwüre, Gallensteine, Bauchspeicheldrüsenentzündungen, Nierensteine etc).

Übelkeit und Erbrechen sind aber auch häufige **Nebenwirkungen einer Chemo- und/oder Strahlentherapie sowie anderer medikamentöser Therapien** insbesondere der **Schmerztherapie**.

Daneben gibt es eine Vielzahl **anderer, nicht primär im Bauchraum zu suchender Ursachen**, wie Übelkeit und Erbrechen durch Reizung im Rachenraum, Reizung der Geruchs- und Geschmacksorgane, Störungen des Gleichgewichtsorgans, Reizung des Brechzentrums im Gehirn, als psychovegetative Reaktion auf optische und/oder akustische Reize, und z.B. als Folge psychischer Störungen.

Eine adäquate Therapie setzt damit eine **sorgfältige Differentialdiagnose** voraus.

Ist es nicht möglich, **fassbare Ursachen auszuschalten**, so bleiben

-ein Versuch der Besserung z.B. durch **Ernährungsumstellungen**: Umstellung auf häufigere kleine Mahlzeiten, gutes Durchkauen der aufzunehmenden Nahrung, Optimierung der Enzymdosierung bei exkretorischer Pankreasinsuffizienz sowie verschiedene Zubereitungen, wie Fenchel- oder Ingwer-Zubereitungen,

-ein Versuch der **Ausschaltung evtl. psychologischer Cofaktoren** oder anderer fördernder Faktoren, wie regelmäßiger oder übermässiger Alkoholkonsum, sowie

-ein Versuch der Besserung/Linderung durch **Einnahme von Medikamenten**.

Hier sind z.B. zu nennen das Metoclopramid® als sog. D2-Antagonist und das Dimenhydrinat (Vomex A ®) als H1-Rezeptorantagonist, das Domperidon (Motilium ®) als D2-Antagonist, das Promethazin (Atosil®) und das Haloperidol (Haloperidol®) als H1 Antagonisten sowie insbesondere unter Chemotherapie das Ondansestron (Zofran ®) und z.B. Dolasetron (Anemet®) als 5-HT3-Antagonisten und das Aprepitant (Emend ®) als NK1-Antagonist. Korticosteroide (z.B. Dexamethason ®) können die Wirkung verschiedener Antiemetika verstärken. Ebenso können Benzodiazepine (z.B. Lorazepam ®) oder auch Antidepressiva wie das Amytriptilin ® die Wirkung der Antiemetika unterstützen.

Im Folgenden seien noch Bemerkungen zu Übelkeit und Erbrechen unter einer Chemo-/Strahlentherapie und als Nebenwirkung der Schmerztherapie mit Opioiden angefügt.

In Abhängigkeit von dem zeitlichen Ablauf von **Übelkeit und Erbrechen nach einer Chemotherapie** unterscheidet man drei Formen:

- das **akute Auftreten** von Übelkeit und Erbrechen, d. h. innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Chemotherapie,
- das **verzögerte Auftreten** von Übelkeit und Erbrechen nach 24 Stunden bis 5 Tage nach der Chemotherapie, und
- das sogenannte **antizipatorische Auftreten** von Übelkeit und Erbrechen vor erneuten Chemotherapien als Folge wiederholten Erbrechens im Rahmen früherer Chemotherapien.

Das **akut auftretende Erbrechen** innerhalb von 24 Stunden wird hauptsächlich durch Serotonin vermittelt und ist ein sehr komplexes Geschehen.

Für das **verzögert auftretende Erbrechen** scheint die Substanz-P eine Schlüsselrolle zu spielen, auch wenn der genaue Pathomechanismus nicht geklärt ist.

Das **antizipatorische Erbrechen** ist über die Mechanismen einer klassischen Konditionierung zu erklären. Die Erwartungsangst nach früher durchgemachtem Erbrechen ist der Haupttriggermechanismus für das erneute Erbrechen. Unzureichende Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen in den vorherigen Zyklen sind damit wesentliche Faktoren für diese Art des Erbrechens.

Entsprechend der unterschiedlichen Pathomechanismen stehen heute für die Behandlung verschiedene, unterschiedlich wirksame und sich in der Wirkung ergänzende Präparate zur Verfügung.

Gegen das akute Erbrechen werden insbesondere 5-HT3-Rezeptorantagonisten (z. B. Ondansetron) eingesetzt, gefolgt von dem Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten (Aprepitant), sowie zusätzlich Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonisten (z.B. Metoclopramid oder Domperidon), evtl. ergänzt durch H1-Antagonisten wie Dimenhydrinat oder Haloperidol oder Promethazin. Zusätzlich können Kortikosteroide geben werden.

Gegen das verzögerte Erbrechen sind in erster Linie Neurokinin-1-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Aprepitant) und Glucocorticoide (z. B. Dexamethason) zu nennen, gefolgt von Dopamin-2-Rezeptoren (z. B. Meto clopramid) und Neuroleptika wie Haloperidol.
Viel diskutiert, in der Wirkung aber nicht in größeren Studien erfasst, sind Cannabinoide, das Dronabinol®, das im Gegensatz zu den anderen Präparaten bisher in Deutschland aber nicht zugelassen ist.

Gegen das antizipatorische Erbrechen helfen von den genannten Medikamenten manchmal Benzodiazepine (Lorazepam ®) als Tabletten bzw. Injektionen/Infusionen oder Kurzinfusionen von Sedativa, wie sie auch in der Anästhesie Anwendung finden. Besonderes Gewicht sollte hier auch auf psychologische Faktoren gelegt werden.

Eine Sonderform des Chemotherapie-induzierten Erbrechens ist das Erbrechen unter/nach der Gabe von Irinotecan **(Campto ®)**. Dieses Erbrechen wird über den Vagus induziert **(cholinerges Erbrechen)** und ist durch Gaben von Atropin in der Regel gut zu beherrschen.

Übelkeit und Erbrechen zu Beginn einer **Schmerztherapie mit Opioiden** treten meist nur über wenige Tage auf. Evtl. erforderliche Antiemetika können meist nach einigen Tagen wieder ausgeschlichen werden. Übelkeit und Erbrechen unter Opiaten sollten daher keinen Anlaß dazu geben, die Opioid-Therapie evtl. voreilig oder vorzeitig zu unterbrechen.

Durchfall (Diarrhoe)

Der Name Durchfall beschreibt eine Änderung des Stuhlgangs mit Zunahme des Stuhlgewichts/Tag, häufigerem Stuhlgang und erhöhtem Wassergehalt mit weichem bis flüssigem Stuhl.

Eine akute Diarrhoe hat meist toxisch-infektiöse Ursachen. Sie klingt meist innerhalb von 2-3 Wochen wieder ab.

Eine chronische Diarrhoe (>3 Wochen) ist meist Folge von Verdauungsstörungen (z.B. exkretorische Pankreasinsuffizienz), einer gestörten Aufnahme von Nahrungsbestandteilen aus dem Darm (z.B. Lactose-Intoleranz), von Nahrungsmittelallergien, von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wie der Colitis ulcerosa oder dem Morbus Crohn, einer Fehlbesiedlung des Dünndarms mit dort normalerweise nicht nachweisbaren Bakterien, oder z.B. von Stoffwechselerkrankungen mit beschleunigter Darmpassage (z.B. Schilddrüsenüberfunktion), einmal von Vergiftungen mit z.B. Arsen oder Quecksilber abgesehen.
Sogenannte "Paradoxe Diarrhöen" mit immer wieder auftretendem Wechsel von festerem und weicherem bis flüssigem Stuhlgang sind auch als funktionelle Darmbeschwerden oder bei stenosierenden Dickdarmtumoren bekannt.

Chronische Diarrhöen sind bei Patienten mit einem Pankreaskarzinomleiden nicht selten.

-Am häufigsten sind die sog. Fettstühle als Ausdruck einer Verdauungsstörung infolge einer verminderten Sekretion von Verdauungsenzymen (sog. exkretorische Pankreasinsuffizienz).

-Durchfälle können aber auch Folge einer beschleunigten Dünndarmpassage nach großen Pankreasoperationen mit Störungen der nervalen Versorgung und Steuerung der Darmtätigkeit sein.

-Nach großen Pankreasoperationen kann sich z.B. auch eine Lactose-Intoleranz manifestieren.

-Durchfälle sind auch z.B. möglich im Rahmen eines Dumping-Syndroms oder eines Syndroms der zuführenden oder blinden Schlinge nach großen resezierenden Eingriffen am Pankreas.

-Auch an eine sog. bakterielle Übersiedlung des Dünndarms nach resezierenden Operationen mit einem Mischbild an Funktionsstörungen im Dünndarm muß gedacht werden.

Dazu kommen bei Tumorpatienten Durchfälle als Folge der Tumortherapie, insbes. im Rahmen einer Chemo- und/oder Strahlentherapie oder als Folge symptomatischer Therapien, wie z.B. einer Eisentherapie oder einer antiemetischen Therapie mit Metoclopramid®.

Chemo- und Strahlentherapie können über toxisch-entzündliche Veränderungen mit intestinaler Hypersekretion (übermäßige Absonderung von Wasser und Elektrolyten in den Darm) bei oft gleichzeitig gestörter Rückresorption oder auch durch Überbesiedlung der geschädigten Schleimhaut mit Bakterien und insbesondere auch Pilzen zu Durchfällen führen.

Dazu gibt es Sonderformen, wie die sog. cholinergen, über eine Aktivierung des vagalen Nervensystems induzierten Durchfälle unter dem Zytostatikum Irinotecan.

Diese Durchfälle als Nebenwirkung einer antitumoralen Therapie zeigen in der Regel einen selbstlimitierenden Verlauf, sie klingen nach Verstoffwechselung/ Ausscheidung des Zytostatikums bzw. Behandlung einer begleitenden Infektion in der Regel wieder ab. In Abhängigkeit von der Notwendigkeit der Fortsetzung einer Therapie und der Beeinflussbarkeit/ Behandelbarkeit der Diarrhöen können sie aber auch zu einer mehr oder weniger belastenden Dauerbelastung für den Patienten werden.

Für die **Diagnostik/Differentialdiagnostik** von bei einem Patienten mit einem Pankreaskarzinom auftretenden Diarrhöen sind die Angaben des Patienten sehr wichtig, ebenso seine Vorgeschichte, vorangegangene Operationen, der Einfluß der Nahrungsaufnahme auf das Stuhlverhalten, evtl. Folgen einer längeren Durchfallserkrankung (Abnahme des Körpergewichts, Mangelernährung), eine vorangegangene oder gerade laufende Tumortherapie etc.
Falls erforderlich stehen Laboruntersuchungen an, wie z.B. die Bestimmung der Pankreaselastase im Stuhl als Test zur Erfassung der exkretorischen Pankreasfunktion, Stuhluntersuchungen auf pathologische Keime und Pilze, Untersuchungen auf Lactose-Unverträglichkeit.
Falls erforderlich, kann die Passagezeit im Dünndarm durch sog. H2-Atem-Tests oder auch radiologisch untersucht werden. Hier werden im Röntgenbild sichtbare kleine Partikel oral eingenommen und deren Passage bis in den Dickdarm durch in bestimmten Zeitabständen durchgeführte Röntgenkontrollen gemessen.

Für die Behandlung stehen verschiedene Ansätze zur Auswahl, z.B.:

-Pankreasenzympräparate für die Behandlung einer exkretorischen Pankreasinsuffizienz,

-Hinweise auf kleine Mahlzeiten, langsames Essen und gutes Durchkauen der Nahrung beim Dumping-Syndrom oder beschleunigter Dünndarmpassage oder postoperative Syndrome nach Resektionsoperationen,

-Antibiotika bei pathologischer Überbesiedlung des Dünndarms sowie bei Beschwerden als Folge des Syndroms der blinden und der zuführenden Schlinge,

-Medikamente zur Verlangsamung der Darmtätigkeit/Darmpassage, wie Opioid-Präparate (Loperamid (Imodium ®)) in seinen verschiedenen Darreichungsformen wie Tabletten, lingual anzuwendenden Schmelztabletten, Akut-Kautabletten, Lösungen usw.), und Opium-Tropfen als Tinctura Opii 1% oder 2%.

Opium-Tropfen werden heutzutage großzügig bei gegebener Indikation eingesetzt. Sie gehören mit zum Standardrepertoire, wenn eine zu schnelle Dünndarmpassage in der Differentialdiagnostik der Diarrhöen beim Patienten mit Pankreaskarzinom im Vordergrund zu stehen scheint.

Opiumtropfen, die auf einem Betäubungsmittel-Rezept vom Arzt zu verordnen sind, müssen nicht als Dauermedikation über einen mehr oder weniger langen Zeitraum genommen werden. Sie können von einem Patienten auch als Einzelgabe bei Bedarf eingenommen werden, um z.B. für ein paar Stunden seine "Ruhe" zu haben, oder z.B. nur über 2-3 Tage nach einer Chemotherapie, um vielleicht aus früherer Erfahrung her gefürchtete Durchfälle zu reduzieren/vermeiden.

Im Gegensatz zu den Pankreasenzymen, die im Darm ihre Wirkung entfalten und damit während der Nahrungsaufnahme eingenommen werden, müssen die in der Regel 10-20 Tropfen einer Opium-Tinktur ca 20-30 Minuten vor den Mahlzeiten eingenommen werden, da die Wirksubstanz ja erst über die Darmwand aufgenommen werden muß, bevor sie dann wirken kann.

-Ergänzend können Korticosteroide versucht werden, evtl. auch Somatostatin-Analoga (Octreotid (Sandostatin ®) oder als Monatsdepot Sansostatin® LAR®). Somatostatin-Analoga können im Gegensatz zu den

anderen Wirkstoffen nicht als Tablette oder Tropfen eingenommen werden, sie müssen parenteral subkutan oder als Depotpräparat intramuskulär verabreicht werden. Somatostatin-Analoga können eine Durchfallsymptomatik dadurch bessern/lindern, dass sie die Flüssigkeitssekretion des Magens, der Bauchspeicheldrüse und des Dünndarms sowie die Motilität des Dünndarms herabsetzen.

Ein Versuch mit dem Anticholinergikum N-Butylscopolamin (Buscopan ®) kann auch die Darmtätigkeit und damit den Darmtransport beeinflussen, nach eigenen früheren Untersuchungen zum Einfluß von Buscopan auf die Motilität der Speiseröhre (Ösophagus) aber wohl nicht nach oraler Gabe.

-Diese medikamentösen Maßnahmen können ergänzt werden durch übliche Hausmittel, wie z.B. Absorbentien (z.B. Kohlekompretten), Obstipanzien (z.B. Tanninalbumat) oder Antidiarrhoika aus Mikroorganismen (z.B. Perenterol forte ® oder Mittel, die die Darmflora unterstützen (z.B. Mutaflor® oder Symbioflor ®).

Auch der eine oder andere Ernährungshinweis wird von einigen Patienten dankbar angenommen, wie der Hinweis auf eine ausreichende Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr (z.B. Elotrans Pulver ®) oder Hinweise auf eher stopfende Lebensmittel (z.B. Kakao, Heidelbeeren, schwarzer Tee, geriebene Äpfel), Hinweise auf Vermeidung/Reduktion von Kaffee, Alkohol und erhöhtem Zigarettenkonsum bzw. auf die Einnahme von Ballastkonzentraten ohne Flüssigkeit.

-Im Falle sehr starker und anhaltender Diarrhöen kann evtl. auch eine vorübergehende **partielle oder totale parenterale Ernährung** notwendig werden, um eine weitere Verschlechterung einer vielleicht schon bestehenden Mangelernährung zu verhindern, oder z.B. im Interesse der Aufrechterhaltung einer akzeptablen Lebensqualität und/oder im Interesse einer möglichst konsequenten Fortsetzung einer laufenden antitumoralen Therapie.

Bauchwasser (Ascites)

Ascites: Darunter versteht man eine krankhafte Flüssigkeitsansammlung in der Bauchhöhle infolge Übertritts von Flüssigkeit aus den Blutgefäßen durch das Bauchfell.

Für einen Ascites gibt es verschiedene **gutartige Ursachen**, wie z.B. eine Herzinsuffizienz (Rechtsherzinsuffizienz), ein vermehrter Flüssigkeitsdurchtritt durch das Bauchfell infolge eines durch den Hunger bedingten Albuminmangels mit vermindertem kolloidosmotischen Druck in den Gefäßen (Hungerbauch) oder infolge eines erhöhten Druckes im Pfortadersystem bei Lebercirrhose mit Behinderung des Blutflusses vom Darm zur und durch die Leber, oft verbunden mit einem erniedrigten Albuminspiegel im Blut (Hypalbuminämie), oder infolge von Entzündungen des Bauchfells aus verschiedenen Gründen.

Eine Tumorerkrankung kann zu einem Ascites führen z.B. durch Tumorbefall des Bauchfells (Peritonealcarcinose), durch einen Albuminmangel infolge einer ausgedehnten Metastasierung in die Leber und/oder z.B. durch einen Verschluß der Pfortader und/oder der Milz- und/oder Mesenterialvene durch den Tumor oder durch thrombotischen Verschluß.

Der Patient bemerkt zunächst in der Regel nur eine **Zunahme des Bauchumfanges**. Erst später kommen z.B. Druckgefühl, Spannungsschmerzen und evtl. auch Luftnot und Behinderung der Nahrungsaufnahme hinzu.

Die eigentliche **Diagnose/Differentialdiagnose** basiert auf den bildgebenden Untersuchungen, einerseits mit Nachweis von Flüssigkeit in der Bauchhöhle mittels orientierender Ultraschalluntersuchung (zunächst vielfach im Liegen im Beckenbereich als tiefstem Punkt der Bauchhöhle), andererseits mit der Suche nach der eigentlichen Ursache (Nachweis von Veränderungen am Bauchfell im Rahmen einer Peritonealcarcinose, Nachweis von Tumoreinbrüchen und/oder Thrombosen in den großen Venen des Oberbauches).

Insbesondere bei sog. miliarer Aussaat (miliar=hirsekorngroß) einer Peritonealcarcinose kann die Diagnose mittels der bildgebenden Verfahren große Probleme bereiten, da kleine Herde, wie auch z.B. in der Leber, angesichts einer unteren Nachweisgrenze von wenigen Millimetern in der Regel auch mit den modernen Gerätegenerationen nicht entdeckt werden.

Zusätzlich kann eine Probe des Ascites durch eine schnell und einfach durchzuführende diagnostische**"Ascites-Punktion"** unter Ultraschall-Kontrolle gewonnen werden, um sie auf den Gesamteiweißgehalt, Tumormarker und auf Tumorzellen (**Zytologie**) zu untersuchen. Diese Untersuchung kann ebenfalls ambulant durchgeführt werden.

Die **Behandlung** sucht primär die Ausschaltung der Ursache.

Bei Tumorerkrankungen bleibt meist die **symptomatische Behandlung**. Belastet der Ascites die Patienten noch nicht, kann versucht werden, durch eine effektive Tumortherapie Lebermetastasen zu verkleinern, die Peritonealcarcinose einzudämmen oder Gefäßeinbrüche zu behandeln. Bei ausgedehnten Thrombosen kann eine Blutverdünnung mit niedermolekularem Heparin versucht werden, die der Patient sich selbst nach kurzer Anleitung verabreichen kann. Wird der Ascites symptomatisch, d.h. macht er Beschwerden, wird er zur Belastung für den Patienten, dann können Entwässerungs-Medikamente (Diuretika) versucht werden, z.B. das Schleifendiuretikum Furosemid, evtl. in Kombination mit einem Aldosteronantagonisten, wie z.B. Spironolactone.

Bei sich verschlechterndem, therapierefraktären Verlauf muß das Bauchwasser einmalig oder auch in Abständen mehrmalig abgelassen werden. Über eine Punktion des Ascites (Parazentese), die meist ohne Probleme auch ambulant, d.h. ohne Krankenhausaufenthalt durchgeführt werden kann (meist auch ohne örtliche Betäubung), werden dann 1-2 oder evtl auch einmal 3-4 Liter Bauchwasser per Überlaufprinzip abgelassen.

Bei niedrigem Albumin im Blut im Rahmen fortgeschrittener Erkrankungen kann eine intravenöse Infusion von Humanalbumin den Effekt einer Diuretikagabe verbessern, ebenso über eine Erhöhung des kolloidosmotischen Druckes im Gefäßsystem die Kreislaufverträglichkeit im Falle größerer Ascitespunktionen.

Um die Zahl wiederholt erforderlicher Punktionen zu reduzieren, stehen heute noch 2 weitere Möglichkeiten zur Verfügung:

-Ein dünner Silikonschlauch kann von außen in die Bauchhöhle eingeführt und in der Bauchwand als **Dauerkatheter** fixiert werden. Über

ein Ventil kann der Ablauf des Ascites in eine extern angebrachte Vakuumflasche von den Patienten selbst gesteuert werden.

-Seit kurzer Zeit ist ein Antikörper zugelassen (**Catumaxomab, Removab®**), der nach einer speziellen Anleitung über einen Zeitraum von 2-3 Wochen in die Bauchhöhle gegeben wird und der die Bauchwasserproduktion und damit auch die Zahl der evtl. notwendigen Ascitespunktionen (Parazentesen) signifikant senken soll.

Eine sog. **intraperitoneale Chemotherapie**, evtl. auch in Kombination mit einer Überwärmung, ist zwar grundsätzlich technisch möglich, ist aber sehr aufwendig und von den Ergebnissen her bisher noch im klinschexperimentellen Bereich einzuordnen.

Pleuraerguß

Unter einem Pleuraerguß versteht man eine Ansammlung von Flüssigkeit im Pleuraraum, das heißt um die Lunge herum zwischen dem Brustfell, das die Lunge (Pleura visceralis) und die Innenfläche der Rippen (Pleura parietalis) überzieht.

Ein Pleuraerguß kann ebenso wie das Bauchwasser verschiedene gutartige Ursachen haben, aber auch im Rahmen von Tumorerkrankungen auftreten, sowohl im Rahmen einer Tumorerkrankung des Brustfells (Mesotheliom) oder im Rahmen von nahe liegenden Lungentumoren, als auch infolge einer Metastasierung anderer Tumore, wie des Pankreaskarzinoms, in Lunge und Pleura.

Kleine Pleuraergüsse, unter 300-400 ml, werden von den Patienten meist nicht bemerkt. Nehmen sie an Volumen zu, können sie zu einer zunehmenden Luftnot und Leistungseinschränkung führen. Die Ultraschalluntersuchung ist hier die **Diagnostik** der Wahl.

In Zweifelsfällen kann ebenfalls diagnostisch punktiert werden für cytologische und bakteriologische Untersuchungen, sowie für Analysen von Gesamt-Eiweiß und Tumormarkern.

Die **Therapie** beruht primär, wie beim Ascites, auf dem Versuch einer effektiven Tumortherapie, der Gabe von Diuretika und therapeutischen Punktionen.

Für die **Entlastungspunktionen** wird eine Punktionskanüle zwischen den Rippen in der Regel vom seitlichen Rücken aus in den Erguß vorgeschoben und dann per Überlauf der Pleuraerguß abgelassen. Auch dieser Eingriff kann in der Regel problemlos, allerdings unter lokaler Betäubung, ambulant, und ohne Krankenhausaufenthalt durchgeführt werden.

Um immer wieder neue Punktionen zu vermeiden, kann auch eine chemische oder chirurgische **Pleurodese** (Verklebung der Pleurablätter) versucht werden. Die Behandlungen erfordern einen mehrtägigen stationären Aufenthalt. Bei der chemischen Pleurodese wird ein Katheter für mehrere Tage in den Pleuraspalt gelegt und eine Verklebung durch ein entzündungsauslösendes Medikament (z.B. Tetrazykline) versucht. Bei der chirurgischen Pleurodese wird der Entzündungsreiz mechanisch und chemisch im Rahmen einer "Schlüssellochoperation" gesetzt.

Notizen

Fatigue-Syndrom

Unter **Fatigue**(französisch für Müdigkeit/Erschöpfung)-**Syndrom** werden Symptome zusammengefasst, die bei verschiedenen chronischen Erkrankungen auftreten können, aber **vorwiegend** als **krebsbedingtes Syndrom** gesehen werden. In wieweit ein chronisches Erschöpfungssyndrom oder Chronic Fatigue Syndrom (CFS) als eigenständiges Krankheitsbild gewertet werden kann, ist zur Zeit noch unklar.

Mit **Tumorerschöpfungs-Syndrom** bezeichnet man eine chronische Müdigkeit und Erschöpfung im Rahmen einer Tumorerkrankung, wohl multifaktorieller Genese, mit Beeinträchtigung der physischen Leistungsfähigkeit, des seelischen Befindens (meist depressive Grundstimmung) und/oder der geistigen Leistungsfähigkeit.
Schwäche und Abgeschlagenheit, die auch durch ausreichenden Schlaf nicht auszugleichen sind und meist ohne vorherige Anstrengungen auftreten, private und berufliche Aktivitätsminderung und das Gefühl einer Überforderung bereits bei geringen Belastungen, die sich im Rahmen einer Tumorerkrankung und unter einer Chemo-/Strahlentherapie entwickeln, halten oft Monate über die Behandlungsphase an und beeinträchtigen die Lebensqualität und auch die Offenheit und Bereitschaft für evtl. weitere therapeutische Maßnahmen teilweise erheblich.

Entsprechend der letztlich unklaren, aber doch wohl multifaktoriellen Genese, ausgelöst durch eine Tumorerkrankung bzw. die Tumortherapie, gibt es zur Zeit keine kausale Therapie, sondern nur einzelne Therapieansätze, die allein oder in Kombination eine Besserung der Symptomatik erhoffen lassen können.

Im Vordergrund stehen

-die frühzeitige Erkennung und Behandlung einer Anämie (evtl. Erythropoetin, Eisen-Präparate, Transfusionen),

-die frühzeitige Erkennung und Behandlung von Ernährungsstörungen (z.B. ausgewogene Ernährung, Pankreasenzyme, Nahrungsergänzungsmittel, evtl. vorübergehende parenterale Ernährung),

-eine vernünftige, der jeweiligen Situation angepasste körperliche Aktivität, insbesondere auch Ausdauertraining,

-die Erkennung und Behandlung evtl. hormoneller Störungen (z.B. Schilddrüse, Nebenniere, Diabetes),

-die evtl. Reduktion von Medikamenten, die Müdigkeit auslösen

-die evtl. Unterstützung durch Medikamente wie Antidepressiva oder Psychostimulantien,

-eine der Situation angepasste Beschäftigungstherapie sowie

-verschiedene weitere psychotherapeutische Ansätze.

Als Ratschlag aus der Praxis sei angefügt, dass es für den Patienten auch hilfreich sein kann, sind in anderer Hinsicht "erreichbare Ziele" zu setzen. Er sollte über Ziele nachdenken, die von ihm - für die Zeitspanne des ihm (noch) gewährten Lebens - als erstrebenswert gesehen werden, erstrebenswert für sich allein oder für die Gemeinschaft, in der er lebt bzw. die er sich aufgebaut hat, und die ihn gleichzeitig stimulierende Betätigungen und Erfüllung finden lassen können.

Burnout-Syndrom

Das Burnout-Syndrom bzw. **"Ausgebranntsein"** kann als Endzustand einer Entwicklungslinie bezeichnet werden, die mit idealistischer Begeisterung beginnt und über frustrierende Erlebnisse zu Desillusionierung und Depression oder Aggressivität und einer erhöhten Suchtgefährdung führt (nach Psyrembel, Klinisches Wörterbuch 2007).

Es gilt als eine körperliche, emotionale und geistige Erschöpfung aufgrund primär **beruflicher Überlastung (beruflicher Stress)**, d.h. als ein Problem der Lebensbewältigung. Entsprechend gehört der Diagnoseschlüssel in der **ICD-10** zum Abschnitt Z73, der "Probleme mit Bezug auf Schwierigkeiten bei der Lebensbewältigung" umfasst.

Nach dem **Copenhagen Burnout Inventory (CBI)** lassen sich die Symptome in drei Kategorien (Dimensionen) einteilen:

1) die emotionale Erschöpfung mit den Symptomen der Schwäche, Kraftlosigkeit, Müdigkeit und Mattheit, der Antriebsschwäche und gleichzeitig auch leichten Reizbarkeit.
2) Die Depersonalisierung mit zunehmender Distanzbildung zwischen dem Betroffenen und seinem Umfeld: die Arbeit wird zur reinen unpersönlichen, emotionslosen und teilnahmslosen Routine.
3) Das Erleben von Misserfolg mit dem Gefühl der zunehmenden Ineffektivität aufgrund einer zunehmend gesehenen Differenz zwischen Anforderungen und eigenem Leistungsvermögen.

In einer 12-Phasen Skala folgen dann unter den Punkten 10-12:
Innere Leere und verzweifelte Versuche, diese durch außerhalb des "Normalen" einzuordnende Überreaktionen zu überspielen; Depressionen mit den Gefühlen der Gleichgültigkeit, Hoffnungslosigkeit, Erschöpfung und Perspektivlosigkeit; erste Gedanken an einen Suizid als Ausweg und die akute Gefahr eines mentalen und physischen Zusammenbruchs.

Eine **Prävention bzw. Behandlung** eines derartigen subjektiv wahrgenommenen Auseinanderklaffens von externen Anforderungen bzw. Belastungen und individuellen Fähigkeiten zur Bewältigung der aus den Belastungen resultierenden Beanspruchungen gestaltet sich nicht einfach, da Individuen und Gruppen sehr unterschiedliche Burnout-Profile aufweisen können.

Zweifellos kann das Umfeld die Stärkung der Beanspruchbarkeit von Betroffenen unterstützen, ebenso wie individuelle Schutzmaßnahmen im Arbeitsschutzbereich und seitens von für den Betroffenen wichtigen oder verantwortlichen Personen.
Besonders wichtig scheint aber der Ansatz, die Fähigkeit der Selbstregulierung/Selbststeuerung des Betroffenen oder Gefährdeten zu unterstützen und zu stärken. Nach Howard Gardner ist die Klärung von drei Fragen für eine effektive Führung der eigenen Person von fundamentaler Bedeutung: Wer bin ich? Was will ich? und Wie erreiche ich effizient meine Ziele?

Auch hier können der jeweiligen individuellen Situation angepasste Trainingsprogramme wertvolle Hilfe leisten. Ansonsten bleiben vielfältige Zusatzmaßnahmen bzw. Vorschläge, wie die Nutzung der westlichen und östlichen Medizin, das Anstreben von Zufriedenheitserlebnissen, die Suche nach zwischenmenschlicher Unterstützung oder eine Stärkung einer Mitarbeiter-Vorgesetzten- oder einer Patienten-Arzt-Beziehung.

Blutarmut (Anämie)

Eine Verminderung der Hämoglobinkonzentration im Blut unter die altersentsprechende Norm bezeichnet man als Blutarmut (Anämie). Damit sinkt die Sauerstofftransportkapazität des Blutes. In Abhängigkeit vom Ausmaß der Anämie sind typische Symptome z.B. eine leichtere Ermüdbarkeit, Luftnot bei Belastungen, Müdigkeit, Blässe, aber auch Schwindel, Konzentrationsstörungen, Schlaflosigkeit, Veränderungen der Fingernägel, Haarausfall, trockene Haut, Veränderungen der Mundschleimhaut und Zungenbrennen. Bei vorbestehender koronarer Herzkrankheit kann es zu Herzbeschwerden/Herzschmerzen unter dem Bild der Angina pectoris kommen, nach Operationen zu Wundheilungsstörungen, und beim Tumorpatienten zu einem verminderten Ansprechen auf eine Chemo- und Strahlentherapie.

Anämien im Verlauf eines Pankreastumorleidens können verschiedene Ursachen haben, zwischen denen es im Interesse einer adäquaten Therapie zu differenzieren gilt:

-die **Tumoranämie** z.B. infolge mangelnder Bildung des **Erythropoetins** oder infolge tumorbedingter **"Eisenverwertungsstörung"** mit Umverteilung des Eisens in Zellen des sog. retikuloendothelialen Systems, Eisen wird damit dem blutbildenden System entzogen;

-die **Blutungsanämie (Eisenverlust-Anämie)** durch sichtbaren oder mit den Augen unsichtbaren (okkulten) Blutverlust aus kleineren oder größeren Läsionen der Magen-Darmschleimhaut (u.a. Serum-Eisen und Ferritin erniedrigt);

-die Anämie infolge eines Mangels an Vitamin B12 (führt zu einer verminderten Produktion von roten Blutkörperchen) z.B. nach großen Magen- oder Pankreasresektionen (Vitamin B12 und evtl. auch Folsäure und Thiamin im Blut erniedrigt, Serum-Eisen nicht verändert) oder infolge einer bakteriellen Fehlbesiedlung des Dünndarms;

-die **Eisenmangelanämie anderer Ursache**, z.B. infolge durchfallbedingter mangelnder Aufnahme, unzureichender Aufnahme mit der Nahrung (Vegetarier, Veganer) oder infolge anderer z.B. auch weltanschaulicher Gründe (Serum-Eisen und Ferritin im Blut ebenfalls erniedrigt);

-die Anämien infolge erhöhten Abbaus/erhöhten Zerfalls der roten Blutkörperchen (**hämolytische Anämien)** als seltene Nebenwirkungen von Medikamenten, wie auch einiger Zytostatika, wie z.B. Gemcitabine (z.B. LDH im Blut erhöht).

Die verschiedenen Formen der Anämie bei Patienten mit Pankreaskarzinomen lassen sich durch Blutuntersuchungen und evtl. erforderliche weitere Untersuchungen, z.B. eine Magen- und Dickdarmspiegelung bis hin zur Knochenmarkspunktion, in der Regel gut differenzieren und behandeln.

Grundpfeiler der Therapie sind

-die Ausschaltung evtl. Blutungsquellen, medikamentös, unterstützt durch evtl. Umstellung der Ernährung, oder z.B. auch endoskopisch durch Unterspritzung größerer Blutungsquellen;

-die Substitution von Eisen, Vitamin B12 und Folsäure bei Hinweisen auf eine Mangelsituation. Hausmittel wie Kräuterblut und eisenhaltige Nahrungsmittel sind bei Tumorpatienten vielfach nicht ausreichend, das gleiche gilt für `Eisentabletten` (z.B. Ferrosanol duodenal®) nach größeren Oberbauchoperationen. Für eine ausreichende und schnelle Eisensubstitution muß bei einigen Patienten auf intravenöse Eisengaben (Injektionen oder Kurzinfusionen) zurückgegriffen werden. Im Vergleich zu den Eisen-Gluconat-Verbindungen (Ferlecit®) ist heute z.B. mit dem Eisencarboxalmaltose-Präparat (Ferinject®) oder mit dem Eisen(III) Isomaltosid 1000 (MonoFer®) eine schnelle Aufsättigung möglich;

-das Absetzen von verantwortlichen Medikamenten bei Nachweis einer hämolytischen Anämie;

-die Substitution von Erythropoetin, das in verschiedenen Zubereitungen zur Verfügung steht, die entweder täglich oder als Depotpräparate wöchentlich subkutan injiziert werden.

Schmerztherapie

Patienten mit einem Pankreas-Tumorleiden klagen häufig über Schmerzen, die sehr vielgestaltig sein können.

Sog. **'Tumorschmerzen'** sind Folge des Einwachsens des Tumors in das die Bauchspeicheldrüse umgebende Gewebe, die Lymphgefäße und Blutgefäße, in die umliegenden Hohlorgane Magen, Dünndarm und Dickdarm und in Nervenfasern innerhalb des Pankreas oder in die hinter dem Pankreas liegenden Nervenplexus, wie z. B. das Sonnengeflecht (Plexus coeliacus), oder Folge der Absiedlung in andere Organe, wie die Leber, seltener die Lunge und die Knochen, und evtl. einmal das Gehirn.

Davon zu trennen sind z.B. **Beschwerden und Schmerzen infolge von Komplikationen des Tumorleidens** (z. B. Magenausgangsstenose, Störungen der Darmmotilität durch Einwachsen des Tumors in die Mesenterialwurzel oder Behinderung des Gallenflusses) oder **Schmerzen im Rahmen sog. postoperativer Syndrome** (z. B. Dumping-Syndrom, Syndrom der blinden Schlinge, Syndrom der zuführenden Schlinge etc.).

Je nach Ursache können die Beschwerden/Schmerzen von der Intensität und der Qualität sehr unterschiedlich sein. Z.B. dumpf, bohrend, pochend und schwer lokalisierbar (nozizeptiver somatischer Schmerz) und/oder kolikartig, dumpf, pochend (nozizeptiv visceraler Schmerz) und/oder mehr brennend, einschießend und elektrisierend (neuropathischer Schmerz).

Von diesen direkten oder indirekten tumorbedingten Schmerzen sind natürlich **Schmerzsituationen** zu trennen, die auf Erkrankungen des Oberbauches, des übrigen Abdomens und/oder des Herzens zurückzuführen sind, **wie sie bei einem nicht-tumorerkrankten Patienten** im Vordergrund stehen, wie z.B. Magenschleimhautentzündungen, Gallensteinkoliken, Herzbeschwerden bis zum Herzinfarkt oder gutartige Erkrankungen des Dickdarms, wie eine Divertikulose.

Eine sinnvolle und effektive Schmerztherapie setzt damit auch beim Tumorpatienten eine gründliche Differentialdiagnose der möglichen Ursachen voraus.
Ist die Ursache der Schmerzen nicht behebbar, dann steht im Vordergrund **die medikamentöse Therapie von direkt oder indirekt auf das Tumor-**

leiden zurückzuführenden Schmerzen. Sie erfolgt in Anlehnung an das WHO-Stufenschema.

Sie wird meist mit **peripher wirkenden Analgetika**, d. h. nicht opioidhaltigen Schmerzmitteln wie Acetylsalizylsäure, Paracetamol oder Metamizol begonnen **(Stufe I)**. Mit zunehmender Intensität der Schmerzen werden Medikamente der II. Stufe erforderlich. Sie umfasst **schwach- bzw. mittelstark wirksame opioidhaltige Schmerzmittel**, wie z. B. Tramadol, Codein und Tilidin **(Stufe II).** Die peripher wirkenden Analgetika der Stufe I werden gerne auch mit den schwach- bis mittelstark wirksamen opioidhaltigen Analgetika der Stufe II kombiniert. Reicht auch eine derartige Kombination nicht aus, dann wird die dritte Stufe der sogenannten **Drei-Stufen-Pyramide** gewählt: Der Einsatz **starker opioidhaltiger Schmerzmittel**, wie z.B. des Morphins oder Bupremorphins **(Stufe III)**, bei Bedarf ebenfalls in Kombination mit Medikamenten der Stufe I (aber nicht in Kombination mit Mitteln der Stufe II).

Morphine sind heute ein nicht nur vielseitiges, sondern auch ein sicheres und zuverlässiges Medikament, das durchaus großzügig - wenn auch nicht unnötig - gegeben werden sollte.

Neben diesen „Analgetika" gibt es ein weites Spektrum an sog. **„Ko-Analgetika"**, wie **Antidepressiva** (Freinamen z.B. Amitriptylin, Imipramin, Sertralin, Mirtazapin), **Antikonvulsiva** (Freinamen z.B. Carbamazepin, Pregabalin, Gabapentin), **Neuroleptika** (Freiname z.B. Haloperidol) oder **Kortikosteroide** (Freiname z.B. Dexamethason), die je nach individueller Situation und Schmerztyp bzw. Komorbidität, insbesondere auch bei neuropathischen Beschwerden, die Schmerztherapie sinnvoll ergänzen können.

Unter ärztlicher Kontrolle kann die orale Schmerztherapie über lange Zeit, auch über Jahre, nebenwirkungsarm, ohne Suchterzeugung und ohne Beeinträchtigung des Bewusstseins durchgeführt werden.

Angestrebt werden sollte eine **individuelle Dosierung**, die durch das vom einzelnen Patienten geäußerte Ausmaß des Schmerzes bestimmt wird. Dosisanpassungen sind oft unvermeidlich. Diese sollten kontrolliert erfol-

Kurze Klassifikation der wichtigen Schmerzursachen

Nozizeptorschmerz
(Erregung der Rezeptoren durch Schädigung des Gewebes (entzündlich, traumatisch, tumorös))

-somatisch (Haut, Bindegewebe, Knochen, Muskulatur Peritoneum parietale, Pleura parietalis)
-visceral (Peritoneum viscerale, parenchymatöse Organe (wie Leber, Pankreas etc.), Hohlorgane (wie Magen, Darm), sympathisch innervierte Organe)

Neuropathischer Schmerz
(durch Schädigung des peripheren und/oder zentralen Nervensystems)

-peripher (z.B. Polyneuropathie, Nervenkompression, Ein wachsen des Tumors in die Nerven, Phantomschmerz)
-zentral (z.B. Thalamusschmerz)
-gemischt peripher-zentrale Schmerzen

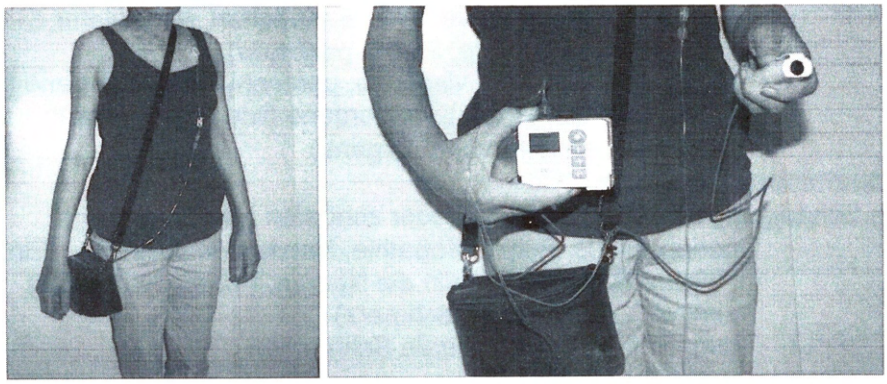
gen in enger Absprache zwischen Patient und Arzt. Bei sich wiederholenden längeren Schmerzphasen oder dauerhaften Schmerzen sollte versucht werden, die Medikamente nach dem **Prinzip der Antizipation** zu geben, d. h. die nächste Medikamentengabe sollte erfolgen, bevor der schmerzstillende Effekt der vorangegangenen Gabe aufgebraucht ist. Nur so kann der Patient das Schmerzerlebnis weitestgehend vergessen.

Im allgemeinen wird empfohlen, Schmerzmedikamente regelmäßig in festen zeitlichen Abständen, meist in Form von Retard-Präparationen einzunehmen, sozusagen **„nach der Uhr“**, um eventuelle zusätzliche 'Schmerzspitzen' zusätzlich mit kurzwirkenden Schmerzmedikamenten zu behandeln.

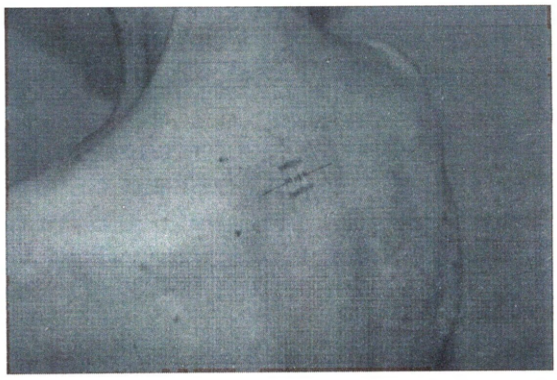
Gegen diese sog. **"Durchbruchschmerzen"** sollte der Arzt dem Patienten "Bedarfsmedikamente" in die Hand geben, die der Patient im Bedarfsfall selbstständig einnehmen kann. Die Bedarfsmedikation beträgt ca 1/10 bis 1/6 der täglichen Gesamtdosis.

Für die Schmerztherapie steht ein **breites Spektrum an Applikationsformen** zur Verfügung, von den Tropfen, den Tabletten, den Zäpfchen über die sich schnell in der Mundhöhle auflösenden und dort dann resorbierten Schmerzmittel bis zur subkutanen, transkutanen, intramuskulären und intravenösen Einzelgabe und zur kontinuierlichen, mehrtägigen Dauer-

applikation über sogenannte Schmerzpflaster oder Schmerzpumpen. Insbesondere nach Anlegen eines Ports können kontinuierliche Infusionen dank Bereitstellung entsprechender, vom Patienten leicht und unauffällig zu tragender Pumpensysteme durchgeführt werden.



Eine Patientin mit einer Schmerzpumpe mit i.v. Dauerinfusion über einen Port. Rechts das Reservoir mit der Schmerzmittellösung in der Hand der Patientin, die Pumpe und die Dosiervorrichtung für eine evtl. gewünschte Bolusgabe.



Beispiel eines Schmerzpflasters, hier auf dem Rücken aufgeklebt

Medikamentöse Schmerztherapien können aber auch zu **Nebenwirkungen** führen.
Unter Opioidtherapie werden z.B. **Übelkeit und Erbrechen**, Obstipation und Beeinträchtigung der Bewusstseinslage als häufige Nebenwirkungen berichtet. Diese Nebenwirkungen können in der Regel aber gut beherrscht werden. **Übelkeit und Erbrechen** bilden sich meist nach wenigen Tagen auch unter Fortführung der Behandlung zurück. Der Neigung zur **Ver-**

stopfung (Obstipation) unter Opiattherapie sollte dagegen bereits von Anfang mit diätetischen Maßnahmen, reichlicher Flüssigkeitszufuhr und abführenden Medikamenten (Laxantien) konsequent begegnet werden.

Beeinträchtigungen der Bewusstseinlage sind im Rahmen vertretbarer Dosierungen oft auch nur vorübergehend.

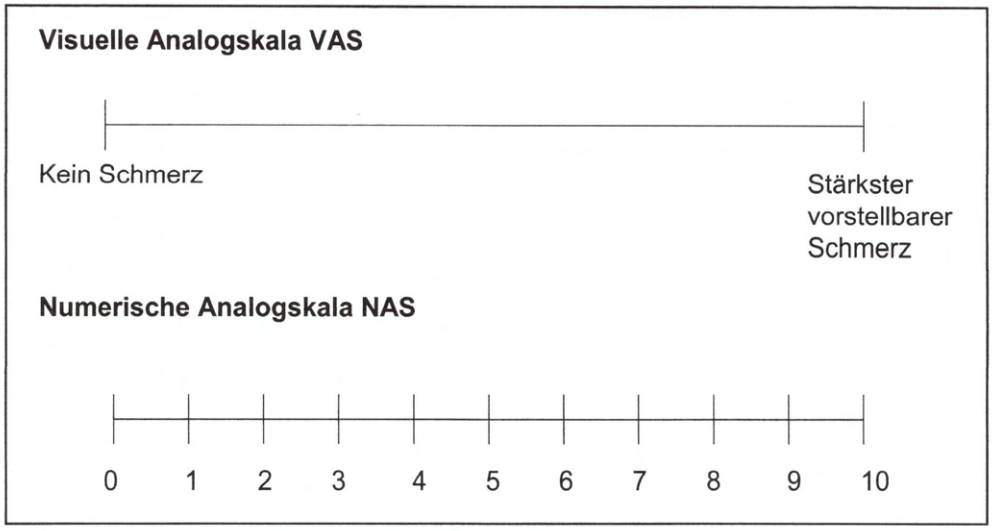
Zu den Nebenwirkungen unter Schmerzmedikamenten der Stufe I, wie Metamizol, zählen **Übelkeit und Oberbauchbeschwerden**. Gegen die Reizung der Magenschleimhaut ist z.B. die Einnahme von Säuresekretionshemmern oder von Antiemetika möglich, wenn nicht auf andere Schmerzmittel umgestellt werden soll oder kann.

Im Rahmen der Behandlung einer Tumorerkrankung können **Schmerzen** aber nicht nur tumorbedingt auftreten, sondern auch als Nebenwirkungen der Tumortherapie. Hier sind z.B. zu nennen Schmerzen infolge einer Schleimhautschädigung des Magen-Darm-Traktes (Mukositis) und der Mundhöhle (Stomatitis) durch die verschiedenen Zytostatika, Magen- und Dünndarmreizungen durch eine Strahlentherapie (radiogene Gastroenteritis), Hand- und Fußschmerzen (Hand-Fuß-Syndrom) z.B. im Rahmen einer Behandlung mit dem Zytostatikum 5-Fluorouracil sowie Nervenschädigungen durch einzelne Zytostatika. Am bekanntesten in der Pankreas-Onkologie ist die Neuropathie unter Therapie mit Platin-Derivaten, wie dem Oxaliplatin, die in Abhängigkeit von der Schwere zu einer Dosisreduktion oder auch zum Abbruch einer Therapie zwingen kann.

Zusätzlich zur bisher diskutierten systemischen oralen und i.v. Schmerztherapie sind sog. **lokale Maßnahmen zur Schmerztherapie** zu diskutieren.
Hierzu gehören z.B. eine Ausschaltung der die Schmerzen leitenden Schmerzbahnen, z. B. durch Zerstörung des Sonnengeflechts **(Plexus coeliacus Blockade**), eine direkte Beeinflussung der Nervenleitung durch Rückenmarksanästhesie **(Peridural-Anästhesie),** oder, alternativ, auch eine **Schmerzbestrahlung**.

Eine **Ausschaltung des Sonnengeflechts** kann bereits während einer Operation, d. h. intraoperativ, durchgeführt werden. Häufiger wird versucht, eine Punktionsnadel - in der Regel unter CT-Kontrolle - transkutan, vom Rücken oder von der Bauchseite her zum Sonnengeflecht vorzuschieben, die Lage über eine kleine Kontrastmittelgabe zu kontrollieren und dann die

Nerven des Sonnengeflechts durch Injektion von hochprozentigem Alkohol zu zerstören.



Visuelle und numerische Schmerzskala zur Erfassung der Schmerzsymptomatik

Die Einstellung des Patienten auf Medikamente, Verwendung von Schmerzpumpen oder Schmerzpflastern erfordert ebenso wie eine Entscheidung für mehr örtlich begrenzte Maßnahmen, wie die Plexus Blockade, eine enge vertrauensvolle Zusammenarbeit von Patient und Arzt. Hilfreich für eine optimale Schmerztherapie ist die Führung eines Schmerzprotokolls unter Verwendung einer **Schmerzskala** mit dem Ziel einer Objektivierung der jeweiligen Schmerzangaben.
Auch eine **psychosoziale Betreuung** von Patienten und Angehörigen und **physiotherapeutische Maßnahmen** sollten in der Schmerztherapie Berücksichtigung finden können.

Zur besseren Versorgung können **Schmerzambulanzen und Palliativstationen** beitragen, die es an vielen Kliniken, aber auch im niedergelassenen Bereich in Deutschland gibt.

Für die Schmerztherapie des Tumorpatienten steht damit ein vielfältiges Angebot zur Verfügung. Für nahezu jeden Patienten ist heute eine effektive individuelle Schmerztherapie möglich. Ein wenig Ge-

duld, eine entsprechende Ausbildung des Arztes/Schmerztherapeuten und der in die Betreuung einbezogenen Mitarbeiter, eine interdisziplinäre Zusammenarbeit und eine enge und vertrauensvolle Zusammenarbeit mit den Patienten sind wichtige, aber auch notwendige Voraussetzungen.

Weitere supportive (unterstützende) Massnahmen

Neben der Ernährung (siehe eigenes Kapitel) umfasst die "bestmögliche supportive Therapie" ("best supportive care") die Mög.ichkeiten einer **individuellen physischen, psychischen, psychosozialen, spirituellen und kulturellen Betreuung** mit dem Ziel, dem Patienten eine möglichst hohe Lebensqualität bis in die Terminalphase eines Tumorleidens zu erhalten. Über die damit verbundene Linderung krankheitsbedingter Symptome, die psychische Stabilisierung und die Verminderung unerwünschter Nebenwirkungen von Tumortherapien sollen gleichzeitig auch die Voraussetzungen für die Durchführbarkeit onkologischer Therapien verbessert werden.

Neben in anderen Kapiteln dieser Broschüre abgehandelten ärztlichen/ medikamentösen Maßnahmen gegen z.B. Übelkeit, Erbrechen, Fatigue, Untergewicht, Blutarmut etc. seien hier **Bewegungs- und Sporttherapie** genannt, ebenso **Musik- und Kunsttherapie**, wie sie auch in vielen Rehabilitationskliniken angeboten werden.

Aktive und passive Maßnahmen der **Physiotherapie** mit Massagen (Achtung: Einblutungsgefahr bei Thrombozyten < 30 000) sowie Atem- und Entspannungsübungen können die direkten Auswirkungen des Tumors bzw. die negativen Nebenwirkungen einer Tumortherapie zu minimieren helfen, sie können z. B. den Schmerz reduzieren oder leichter erträglich machen, die Mobilität steigern, die Selbständigkeit aktivieren, die psychische Situation stärken sowie die eigene Wahrnehmung und das eigene Empfinden aktivieren, und so dem Patienten helfen, sowohl physisch, psychisch als auch sozial mit seiner Situation besser zurechtzukommen.

Eine **psychoonkologische Versorgung** sollte heute in allen Phasen einer Tumorerkrankung sichergestellt sein. Der Psychoonkologe befasst sich vorwiegend mit den psychischen Folgen und Begleiterscheinungen einer Krebserkrankung. Er soll den Patienten bei der Krankheitsverarbeitung, insbesondere auch in Krisensituationen, unterstützen. Dies erfordert zwangsläufig auch die Einbeziehung des persönlichen sozialen Umfeldes.

Eine Art supportiver Maßnahmen sind auch die **Anschlussheilbehandlung in einer Rehabilitationsklinik**, direkt oder bis zu 14 Tage nach einem Krankenhausaufenthalt anzutreten, oder spätere **Heil- oder Kurbehandlungen**. Der Antrag auf Anschlußheilbehandlung wird direkt

vom Krankenhaus gestellt. Die Behandlungen sind stationär oder auch teilstationär oder ambulant möglich. Anreisen werden vielfach von der Reha-Klinik über einen eigenen Fahrdienst organisiert. Ehepartner können vielfach zum Selbstkostenpreis den Kranken in die Reha-Klinik begleiten. Der Antrag auf **Kuren,** meist langwieriger und schwieriger, wird z.B. vom Hausarzt gestellt.

Wichtig ist zu wissen, dass nicht jede Reha-Klinik auf jedes Krankheitsbild spezialisiert ist.
Insbesondere Patienten mit einer Pankreaserkrankung sollten Informationen über die Eignung einer Reha-Klinik einholen.
Hier helfen z.B. der AdP e.V. mit seiner Liste von Tumornachsorgekliniken, die Arbeitsgemeinschaft für Krebsbekämpfung in Nordrhein-Westfalen oder Nachfragen bei der Deutschen Rentenversicherung.

Für weitere Informationen sei an dieser Stelle auch auf das Handbuch des AdP e.V. verwiesen (Psychoonkologie, Rehabilitationskliniken, Komplementärmedizin, Onkologie).

VI) **WAS SOLLTE ICH NOCH WISSEN**

Rechtliche/Soziale Aspekte

Patienten, die an einem Pankreaskarzinom erkranken, stehen meistens plötzlich vor einer Vielzahl von sozialen oder rechtlichen Fragen. Das betrifft das Arbeitsverhältnis, Fragen der Erwerbs- und Arbeitsfähigkeit, die Einstufung des Grades der Behinderung (**GdB**), die Anerkennung als Schwerbehinderter (GdB von mindestens 50%, bzw. Antrag auf Gleichstellung mit Schwerbehinderung bei GdB von 30 oder 40%), mit den verschiedenen Nachteilsausgleichmöglichkeiten, wie z.B. **G** (erhebliche Gehbehinderung), **aG** (dauerhaft nur mit fremder Hilfe und großer Anstrengung), **B** (Begleitperson im öffentlichen Verkehr erforderlich), **H** (dauerhaft auf fremde Hilfe angewiesen), **Bl** (Blindheit), **RF** (Befreiung von oder ermäßigte Rundfunkbeitragspflicht), **T** (berechtigt zur Teilnahme am Sonderfahrdienst) oder **GL** (Gehörlosigkeit). Hierher gehören z.B. auch **Anträge auf verschiedenste Leistungen**, wie auf Häusliche Krankenpflege, auf ambulante Familienpflege, auf Pflegehilfe oder auch spezialisierte ambulante Palliativversorgung (SAPV). Andere sonstige Hilfen, die beantragt werden können, sind z.B. Hilfe bei der Haushaltsführung, Einkaufshilfen, Haushaltshilfe durch Fachkräfte, med. Hilfe durch examinierte Kräfte, Essen auf Rädern oder der Antrag auf Hausnotrufdienste.

Zu diesem Thema gibt es die Möglichkeit allgemeiner Hinweise, in den meisten Fällen wird aber eine individuelle Beratung erforderlich sein. Dies ist an dieser Stelle nicht möglich. Stattdessen sei hier z.B. verwiesen auf den Informations- und Beratungsdienst der Deutschen Krebshilfe in Bonn, auf sog. Bürgerberatungsstellen, Sozialdienste und Selbsthilfegruppen, wie den AdP e.V. für Patienten mit Pankreaserkrankungen mit ausführlichen Informationen in dem „Handbuch für Pankreatektomierte“ und der Möglichkeit ausführlicher individueller Beratung.

Mit der Tumordiagnose treten gleichzeitig aber auch andere Fragen in den Vordergrund. Habe ich meine persönlichen Sachen geordnet? Habe ich vorgesorgt durch **Vollmachten, Verfügungen**? Habe ich **alles geregelt**? Auch hierauf sei an dieser Stelle nicht näher eingegangen. Es sei aber verwiesen auf eine kleine, sehr übersichtlich gehaltene, mit einer Vielzahl von Vorlagen ausgestattete Broschüre **"....alles geregelt?"** von G. Zieseniß, herausgegeben von der Niedersächsischen Krebsgesellschaft (1. Auflage, 2013).

Krebs und Sport

Das Thema Krebs und Sport hat in den letzten Jahren zunehmende Beachtung gefunden.
Die Diagnose Krebs, das Leben mit dieser Diagnose und den Einschnitten durch eine Operation und evtl. Nachfolgetherapien, wie z.B. die Chemotherapie, und die damit verbundenen Einschnitte im Privat- und Berufsleben lassen viele Patienten ihren Lebensmut und ihr Vertrauen in die eigene körperliche und seelische Integrität verlieren. Depressive Verstimmungen und soziale Isolation verstärken wiederum das Gefühl einer körperlichen Versehrtheit, führen zu Inappetenz, Mangelernährung und Muskelabbau, schwächen das Leistungsvermögen und das Immunsystem und erhöhen z.B. die Rate der Nebenwirkungen unter einer Chemotherapie.

Regelmäßige körperliche Aktivitäten, insbesonders ein geeignetes aufbauendes Ausdauertraining, können einer derartigen Entwicklung vielfach wirkungsvoll begegnen.
Positive Effekte auf den körperlichen Zustand, auf die Insulinresistenz, den Muskelabbau und die Proteolyse im Rahmen von Tumorerkrankungen sind ebenso beschrieben wie eine bessere Verträglichkeit von Zytostatika und eine erhöhte Wirksamkeit dieser Therapien.

Um positive Effekte zu erreichen, sollten 3 "Trainingseinheiten" pro Woche absolviert werden, mit einer Dauer von mindestens 20-30 Minuten. Für Krebspatienten wird dabei ein wöchentlicher Zusatzverbrauch von 1000 kcal durch Training empfohlen. Die Belastungen sollten aber nicht an die Leistungsgrenze gehen. Etwa 50-80% der maximalen Leistungsfähigkeit sollen die optimale Belastung für das Erreichen der gewünschten Ausdauertrainingseffekte sein. Als Orientierung kann die Pulsfrequenz gewählt werden: 180 minus Lebensalter.

Neuere Arbeiten sprechen auch dafür, Sport zur Reduktion der Insulinresistenz, zum Muskelaufbau und zur Begrenzung einer tumor- bzw. therapiebedingten Proteolyse nicht nur in therapiefreien Intervallen, sondern gerade auch während der Behandlungsphasen mit z.B. Chemo- und Stahlentherapie zu betreiben und entsprechende Trainingsprogramme zu entwickeln.

Die sportlichen Ziele können über verschiedene Sportarten erreicht werden, die den individuellen Wünschen, Möglichkeiten bzw. auch krankheitsbedingten Folgezuständen anzupassen sind. Aber auch ein zügiger Spaziergang von 60-90 Minuten kann die Kriterien einer Trainingseinheit erfüllen! Schwimmen bzw. ein Schwimmtraining kann nur empfohlen werden. Ein Port ist kein Hinderungsgrund!

Überhaupt bestehen auch im Hause vielfältige Möglichkeiten, sich selbst zu aktivieren und den täglichen Kalorienverbrauch durch körperliche Aktivitäten zu erhöhen, z.B. durch Benutzung der Treppen, Erledigung kleinerer Wege mit dem Fahrrad oder zu Fuß, regelmäßige Aktivitätsübungen z.B. mit kleinen Hanteln, dem Deuserband, auf dem Heimtrainer bzw. in Form verschiedenster gymnastischer Übungen.

Die Aufnahme/Wiederaufnahme körperlicher Aktivitäten sollte dabei langsam beginnen, um Steigerungen der Leistungsfähigkeit als positiven Anreiz wahrzunehmen.

Ohne bisher alle positiven Effekte des Sports auf die Gesundheit, die Krebsvorsorge und die Krebstherapie erklären zu können, dürfte eine günstige Beeinflussung der Psyche verschiedene positive Effekte des Sports vermitteln. Sportliche Aktivitäten helfen auch, die enorme psychische Belastung durch das Krebsleiden und die notwendigen Krebstherapien zu lindern und kompensieren. Voraussetzung ist allerdings, dass der Patient sich durch den Wunsch Sport zu treiben nicht zu sehr unter Druck setzt. Der Sport sollte leicht fordern und erfrischen, aber nicht erschöpfen.

Abschließend sei auch noch auf die mögliche, meist positive soziale Bedeutung des Sports in Gruppen bzw. im Rahmen von Mannschaftssportarten hingewiesen. Das Angebot ist sehr vielfältig. Informationen nebst Datenbank mit Adressen bieten z. B. der Krebsinformationsdienst in Heidelberg, weiterhin z.B. örtliche psychosoziale Krebsberatungsstellen, und die verschiedenen Selbsthilfegruppen und Patientenverbände.

Palliativmedizin, Palliativstation und Hospiz

Seit Gründung der ersten deutschen Palliativstation 1983 und des ersten deutschen Hospizes 1986 wurden bis heute an die 300 Palliativstationen und 200 Hospize institutionalisiert, unabhängig von entsprechenden ambulanten Diensten.

Von Anfang an förderte die Deutsche Krebshilfe die Palliativmedizin schwerpunktmäßig. Seit 1994 gibt es die Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP), seit 1997 das erste Lehrbuch der Palliativmedizin, den ersten Lehrstuhl seit 1999 und seit 2003 die Zusatzweiterbildung "Palliativmedizin" der Ärztekammern. Wenige Jahre später wurde die Rechtsgrundlage für die sog. spezialisierte ambulante Palliativversorgung (SAPV) geschaffen.

Seit 1992 gibt es den Deutschen Hospiz- und Palliativ-Verband (DHPV). 1995 wurde die Deutsche Hospiz Stiftung als Interessenverband für Schwerstkranke und Sterbende gegründet (seit 2012: Deutsche Stiftung Patientenschutz). Hospiz als Lebenshaltung soll Realität werden für jeden der rund 800 000 Sterbenden in Deutschland.

Der DHPV, die DGP und die Bundesärztekammer haben am 17.August 2010 eine *Charta zur Betreuung schwerstkranker und sterbender Menschen* erarbeit. In ihr ist der Ist-Zustand in der Betreuung schwerstkranker und sterbender Menschen in Deutschland dargestellt, verbunden mit Handlungsoptionen und einer Selbstverpflichtung für die Zukunft.

Ziel der **Palliativmedizin** (palliare=mit einem Mantel umhüllen, verbergen) ist die aktive, ganzheitliche Behandlung von Patienten mit einer progredienten, weit fortgeschrittenen Erkrankung und einer meist nur noch begrenzten Lebenserwartung, insbesonders auch, wenn die Erkrankung nicht mehr auf eine kurative Behandlung anspricht. Ziel ist es, das unerträglich erscheinende Leben mit Medikamenten, palliativpflegerischen, physiotherapeutischen und physikalischen, sozialen und seelsorgerischen Maßnahmen soweit zu lindern, dass das Erleben nicht nur auf das Leiden beschränkt ist, sondern auch wieder andere Gedanken und Tätigkeiten möglich sind und die restliche Lebenszeit wieder als lebenswert empfunden wird.

Palliativmedizin ist gegen eine aktive Verkürzung des Lebens, allerdings auch gegen sinnlose Therapieversuche, die evtl. auch verhindern, dass die Patienten die verbleibende Lebenszeit optimal nutzen können.

Palliativmedizin ist aber nicht nur Sterbemedizin. Auch in früheren Krankheitsstadien können palliativmedizinische Aktivitäten gefordert sein, um dem Patienten ein möglichst beschwerdefreies, insbesondere auch ein schmerzfreies Leben zu ermöglichen.

Hospize (Hospitium=Herberge) sind dagegen eine Einrichtung der Sterbebegleitung.
Sie sehen die Aufgabe, unheilbar Kranke in ihrer letzen Lebensphase im Sinne des Palliative Care zu versorgen. Es gilt, Menschen in ihren letzten Tagen und Stunden vor dem Tod insbesondere durch menschliche Zuwendung Beistand zu leisten, natürlich unter Einschluss erforderlicher palliativmedizinischer und/oder palliativpflegerischer Leistungen, sowie unter Einbeziehung der Angehörigen, denen auch Trauerbegleitung angeboten wird. Dabei soll bei allen Handlungen der geäußerte oder mutmaßliche Wille des Kranken im Vordergrund stehen.

Hospize sollen den Kranken und ihren Angehörigen eine menschenwürdige, der früheren häuslichen "Normalität" möglichst nahe kommende Alternative bieten, wenn die Krankenhäuser nach ihrer Umstrukturierung in den 80iger und 90iger Jahren aus konzeptions- oder finanziellen Gründen die Sterbebegleitung nicht mehr leisten können, die Pflegeheime infolge medizinischer/palliativpflegerischer Anforderungen überfordert sind, und/ oder wenn das Sterben zu Hause wegen in den letzten 20-30 Jahren zunehmend fehlender Familienstrukturen oder zu beengter räumlicher Verhältnisse nicht medizinisch überwacht bzw. menschenwürdig garantiert werden kann.

Laut Wikipedia möchten auch heute noch ca "90 % aller Menschen zu Hause sterben, tatsächlich sterben nach Schätzungen jedoch 50 Prozent der Menschen im Krankenhaus und weitere 20 Prozent im Pflegeheim."

Die "Grundsätze der Bundesärztekammer zur ärztlichen Sterbebegleitung" sind im Deutschen Ärzteblatt, 108. Jahrgang, Heft 7, Februar 2011 ausgeführt, u.a. auch zu den Punkten: "I. Ärztliche Pflichten bei Sterbenden" und "II. Verhalten bei Patienten mit infauster Prognose".

Danach ist der Arzt "verpflichtet, Sterbenden, d.h. Kranken oder Verletzten mit irreversiblem Versagen einer oder mehrerer vitaler Funktionen, bei denen der Eintritt des Todes in kurzer Zeit zu erwarten ist, so zu helfen, dass sie menschenwürdig sterben können."

In die Entscheidung, wann die Änderung des Behandlungszieles von tumorbekämpfenden und lebenserhaltenden Maßnahmen zu sterbebegleitenden Maßnahmen vorgenommen werden sollte, evtl. soweit, dass die Linderung des Leidens so im Vordergrund steht, dass eine möglicherweise dadurch bedingte unvermeidbare Lebensverkürzung hingenommen werden darf, gehen neben allgemeinen Richtlinien insbesondere die Entscheidung oder der Wille der Patienten ein, soweit die Patienten noch in der Lage sind, auf der Basis ausreichender Einsicht in ihre Krankheits- und Lebenssituation ihr ihnen garantiertes Selbstbestimmungsrecht wahrzunehmen - aber auch die eigenen ärztlichen/ klinischen Erfahrungen der jeweils behandelnden Ärzte und Pflegepersonen.

Abschließend sei erwähnt, dass der Nationale Ethikrat in seiner Pressemitteilung vom 13.07.2006, Berlin, vorgeschlagen hat, "die eingeführte, aber missverständliche und teilweise irreführende Terminologie von aktiver, passiver und indirekter Sterbehilfe aufzugeben. Entscheidungen und Handlungen am Lebensende, die sich mittelbar oder unmittelbar auf den Prozess des Sterbens und den Eintritt des Todes auswirken, können angemessen beschrieben und unterschieden werden, wenn man sich terminologisch an folgenden Begriffen orientiert: Sterbebegleitung, Therapie am Lebensende, Sterbenlassen, Beihilfe zur Selbsttötung, Tötung auf Verlangen."

Für Recherchen über/zu hospizlichen und palliativen Leistungserbringern sei u.a. auf den www.wegweiser-hospiz-und-palliativmedizin.de verwiesen.

Ärztliche Zweitmeinung

Unter einer ärztlichen Zweitmeinung ("Second Opinion") versteht man die Einholung einer zweiten, unabhängigen Begutachtung eines ärztlichen Erstbefundes.

Angesichts der vielfältigsten Informationen, die auf einen Patienten mit der Diagnose "Pankreaskarzinom" einstürzen können, und der vielfältigsten Informationsmöglichkeiten braucht die Bitte eines Patienten an seinen Arzt, ihm die vorhandenen Unterlagen vorübergehend auszuhändigen, um sich eine zweite ärztliche Meinung einzuholen, nicht als Zweifel an der fachlichen Qualifikation oder als Ausdruck eines Misstrauens gewertet zu werden. In einem auf Vertrauen ausgerichteten Arzt-Patienten-Verhältnis kann eine Zweitmeinung nicht nur dazu beitragen, das in Zweifelsfällen oft schwierige richtige ärztliche Vorgehen zu wählen. Die Zweite Meinung kann auch dem Patienten die notwendige Sicherheit geben, wirklich ärztlich-medizinisch gut aufgehoben zu sein, und damit dessen Bereitschaft fördern, sich vertrauensvoll evtl. auch schwierigen Operationen, Chemo-/Strahlentherapien oder anderen Entscheidungen zu stellen.

Das Einholen einer Zweitmeinung muß nicht heißen, dass alle Untersuchungen wiederholt werden müssen. Es ist aber durchaus möglich, dass der hinzugezogene Arzt aus seiner Sicht wichtige ergänzende Untersuchungen anfordert bzw. durchführen lässt.

In den letzten Jahren sind viele Patienten dazu übergegangen, sich von allen Befunden und Briefen zeitnah Kopien in Schriftform oder als CD aushändigen zu lassen. Dies ist vielfach übliche Praxis. Diese Patienten könnten ohne weitere Nachfrage bei ihrem primär betreuenden Arzt einen anderen Arzt für eine Zweitmeinung aufsuchen. Hier ist zu empfehlen, dass der Patient sein Vorhaben trotzdem mit seinem primär betreuenden Arzt bespricht oder ihn zumindest von seinem Vorhaben *vorher* in Kenntnis setzt.

Man liest heute zunehmend, dass Behandlungsvorschläge in sog. interdisziplinären Tumorkonferenzen ("Tumorboard") in kleineren oder grösseren Krankenhäusern, möglicherweise in sog. zertifizierten Pankreaskarzinom-Zentren, oder in großen ambulanten onkologischen Zentren erarbeitet und empfohlen werden. Damit ist die Therapieentscheidung einerseits augenscheinlich eine Empfehlung, die auf allgemeinen bundeswei-

ten, z.B. im Rahmen von S3-Leitlinien erarbeiteten Richtlinien beruht. Andererseits muß eine derartige Empfehlung aber natürlich auch die örtlichen Gegebenheiten und örtlichen ärztlichen Erfahrungen und Kompetenzen berücksichtigen.

Daher kann es in Einzelfällen durchaus sinnvoll sein, eine "ärztliche Zweitmeinung" außerhalb des Bereiches, in dem die Erstdiagnose gestellt wurde, zu suchen.

Je nach der individuellen Erfahrung in einzelnen Einheiten oder Zentren werden im Einzelfall unterschiedlich "aggressive" chirugische Eingriffe diskutiert, Chemotherapien mehr im Rahmen prospektiver Therapiestudien als auf der Basis effizienz-orientierter sequentieller Chemotherapien oder multimodaler Therapien konzipiert, Strahlentherapien je nach den am Ort vorhandenen Möglichkeiten eingesetzt, oder palliative supportive Therapien, wie die Ernährungstherapie oder auch die palliative sog. interventionelle Endoskopie, in unterschiedlicher Konsequenz eingesetzt. Auch die allgemeine Sicht der Prognose und Lebenserwartung eines Patienten mit einem Pankreaskarzinomleiden durch die jeweils behandelnden Ärzte mag eine Rolle spielen. Letzteres gilt auch für die Konsequenz der Behandlung evtl. gravierender Nebenwirkungen einer Tumortherapie bei bereits längeren Verläufen eines Pankreaskarzinomleidens.

Auch gilt es zu bedenken, dass nicht alle Ärzte im ambulanten Bereich oder in den verschiedenen Kliniken und Zentren an denselben Therapiestudien teilnehmen.

Vielmehr gibt es zahlreiche Studien, die mehr oder weniger gleichzeitig an der einen oder anderen der verschiedenen ärztlichen Einheiten im Gebiet der Bundesrepublik laufen und zwischen denen die Ärzte oder aber auch die Patienten entscheiden können bzw. müssen.

Wahrscheinlich wäre so gar das Angebot an Therapiestudien an die Patienten noch größer, wenn mehr Pankreaskarzinome diagnostiziert würden und mehr finanzielle Ressourcen für derartige Studien, auch für die Aufwendungen für die an einer Studie beteiligten Institute, Kliniken und Ärzte zur Verfügung stünden.

Anlass, sich eine Zweitmeinung einzuholen, kann auch die Erfahrung der letzten 10-15 Jahre sein, dass manche Ergebnisse erst nach Jahren als

evidenz-basiert erarbeitet oder angesehen gelten, und damit oft erst nach einigen Jahren in allgemein empfohlene S3-Leitlinien aufgenommen werden.

Gern wird auf den Anspruch auf eine ärztliche "Zweite Meinung" auch von Ärzten hingewiesen, die sog. komplementäre oder alternative Therapiemaßnahmen empfehlen. Hier stellt sich den primär behandelnden/ betreuenden Ärzten der Pankreaskarzinompatienten meist das Problem, dass ihnen - unabhängig von der allgemeinen Einschätzung derartiger Behandlungen durch die sogenannten "Schulmediziner" – keine nachvollziehbaren Ergebnisse vorliegen. Die Empfehlung, die hier den Patienten von "schulmedizinischer" Seite nur gegeben werden kann, ist, nachzufragen, inwieweit die klinischen Erfahrungen dieser Kliniken bzw. ambulanten Zentren in schriftlichen Aufarbeitungen des Patientengutes oder in guten publizierten Daten von Außenstehenden nachvollzogen werden können.

Für die regionale Tiefenhyperthermie oder die Ganzkörperhyperthermie zur Behandlung des Pankreaskarzinoms gibt es z.B. bisher keine nachvollziehbare prospektiv randomisierte Studie in der Literatur. Zu dieser Therapiemodalität könnte daher die Beratung eines Patienten durch den primär behandelnden Arzt nur auf der Basis vorgelegter Behandlungsergebnisse der einzelnen Institute erfolgen.

Studien – Pro und Contra

Die Erfahrung hat gezeigt, dass Behandlungsergebnisse an mehr oder weniger kleinen Patientenzahlen von Autor zu Autor auch bei Einsatz gleicher Zytostatika zu unterschiedlichen, teilweise auch erheblich voneinander abweichenden Ergebnissen führen können. Für das Zytostatikum 5-Fluorouracil finden sich in der Literatur z. B. Ansprechraten (hier: Tumorverkleinerungen) von ca. 5-40%.

Daher wird für die Einführung/Zulassung eines neuen Medikamentes dessen Prüfung auf Wirksamkeit und Verträglichkeit in sogenannten Studien gefordert.

Man unterscheidet Phase 1-, Phase 2-, Phase 3- und Phase 4 Studien.

Lassen sogenannte **präklinische Studien** außerhalb des menschlichen Organismus zur Pharmakologie, Pharmakokinetik und Toxikologie es zu, eine neue Substanz am Menschen einzusetzen, beginnen die klinischen Studien mit sogenannten **Phase 1-Studien**. Hier gilt es, den Zusammenhang zwischen Dosis/Verabreichungsart einerseits und den erwünschten bzw. den unerwünschten, sogenannten toxischen Effekten des Arzneimittels andererseits zu erarbeiten. Es ist das primäre Ziel dieser Studien, ein geeignetes Dosierungsschema für nachfolgende Studien zu ermitteln. Die Erfassung therapeutischer Effekte zählt dagegen zu den sekundären Zielen der Phase 1-Studien.

Anschließend wird in **Phase 2-Studien** geprüft, bei welchen Tumorarten ein neuer Wirkstoff therapeutische Aktivität besitzt.

Ist ein neues Arzneimittel in einer Tumorindikation wirksam, für die es bisher keine Therapie mit anerkannter Wirksamkeit gibt, ist bei vertretbarer Nutzen-Risiko-Deklaration eine Zulassung auf der Basis von Daten aus Phase 2-Studien prinzipiell möglich.

Ist ein neues Arzneimittel in einer Tumorindikation wirksam, für die es bereits zugelassene Einzelpräparate oder etablierte Therapien gibt, sind kontrollierte Studien erforderlich, um den Wert des Präparates im Vergleich zur Standardtherapie sicher beurteilen zu können. Relevante Parameter in derartigen **Phase-3-Studien** sind einerseits die Ansprechrate, die Dauer des Ansprechens, die Zeit bis zur erneuten Progression und die Über-

lebensdauer, andererseits die Rate und Schwere von Nebenwirkungen. Phase-3-Studien benötigen in der Regel eine deutliche größere Patientenzahl, da die Unterschiede in der Wirksamkeit zu vergleichender Therapien oft nur gering sind und die individuellen Krankheitsverläufe sehr variabel sein können.

Als **Phase 4-Studien** werden klinische Prüfungen einer bereits zugelassenen Substanz auf seltene Nebenwirkungen in großen Patientenkollektiven bezeichnet.

Insbesondere wenn, wie bei Patienten mit Pankreaskarzinomen über viele Jahre üblich, die **Überlebenszeit als Zielparameter** gewählt wird, sind relativ große Patientenzahlen erforderlich, da in den Zielparameter „Überlebenszeit" nach nur *einem* im Studienprotokoll festgelegten Therapieregime nicht nur die unmittelbare Wirkung der zu testenden Chemotherapie eingeht, sondern auch evtl. von Arzt zu Arzt oder Zentrum zu Zentrum unterschiedliche Nachfolge-Strategien. Diese können unterschiedlich sein, je nach evtl. erarbeiteten Leitlinien, Therapiewunsch eines Patienten, allgemeiner Einstellung des behandelnden Arztes zu Patienten mit fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen bzw. seiner Einstellung zu Pro und Contra einer Chemotherapie dieses Tumorleidens, Einstellung zu Optimierungsmöglichkeiten der supportiven Therapie, insbes. auch einer evtl. parenteralen Ernährung, heutigen Möglichkeiten der interventionellen Endoskopie und/oder der lokalen/lokoregionalen Therapie und Strahlentherapie. Vielfach wird daher die Behandlung, die auf die in der Studie festgelegte Chemotherapie nachfolgte, bei der Auswertung nicht weiter festgelegt und berücksichtigt.

Wird als **Zielparameter die Ansprechrate** gewählt, dann sind sicher kleinere Patientenzahlen möglich, um zu relevanten Aussagen zu kommen. Gleichzeitig bliebe die Möglichkeit, nach einer vorgegebenen ersten Therapie (Erst-Linien-Therapie) ebenfalls kontrolliert eine Zweit- oder Dritt-Linien-Therapie einzusetzen, um - über die Erst-Linien-Therapie hinaus - evtl. erneut ein Tumorleiden günstig zu beeinflussen. Nach bisher vorliegenden Daten scheint es mit einem derartigen "individualisierten" und "sequentiellen" Therapieansatz möglich zu sein, die Überlebenszeit vieler Patienten nachhaltig zu verlängern.

Ein weiteres Problem war bisher, dass sich die Firmen, ohne deren Hilfe

Studien heute kaum noch möglich sind, in den vergangenen Jahren in der Regel auf sogenannte Erst-Linien-Therapien konzentriert haben. Das heißt, Patienten mit einem Pankreaskarzinom, bei denen die Behandlung z.B. mit der heutigen Standard-Chemotherapie, mit Gemcitabine, begonnen wurde, konnten an einer Vielzahl der Studien der vergangenen 15 Jahre nicht teilnehmen. Dies wird sich dann ändern, wenn nicht nur von einzelnen Therapeuten, sondern allgemein von der Überlebenszeit als Zielparameter eines Therapieregimes zugunsten der Ansprechrate bzw. des sog. progressionsfreien Intervalls und damit zu dem Konzept einer effizienzorientierten sequentiellen Polychemotherapie oder multimodalen Therapie gewechselt wird. Dies wäre eigentlich seit mehr als 15 Jahren möglich, wenn die heutigen Möglichkeiten der subtilen Verlaufskontrolle des Pankreaskarzinoms mit Tumormarkern + bildgebenden Verfahren in den Studien genutzt worden wären. Denn ein kritischer Einsatz der Tumormarker erlaubt es heute, innerhalb von wenigen Wochen ein Ansprechen bzw. den erneuten Progress einer Erkrankung zu erkennen, so dass der Mehrzahl der Patienten mit Pankreaskarzinomen heute nicht nur durch eine Erst-Linien-Therapie, sondern auch durch eine Zweit- oder Dritt-Linien-Therapie geholfen werden könnte.

Selbstverständlich bleibt die Überlebenszeit neben der Lebensqualität der entscheidende Parameter für die Beurteilung der therapeutischen Konzepte eines Tumorleidens. Diese Therapiekonzepte sollten aber heute in der Regel nicht aus nur *einem* Therapieansatz bestehen, sondern aus einem *sequentiellen Einsatz der verschiedenen möglichen Therapieschemata* der verschiedenen möglichen Therapiemodalitäten.

Zweifellos sind **Therapiestudien** auch heute ein unverzichtbares Instrument für die Weiterentwicklung von Therapiestandards. Sie sind eine wichtige Voraussetzung, dass Patienten zukünftig besser behandelt werden können. Die Einschaltung und Genehmigung einer Studie durch unabhängige sog. Ethikkommissionen ist seit Jahren in Deutschland Standard.

Nach den bisherigen Erfahrungen müssen "Studien" aber nicht per se das "non plus ultra" der ärztlich-medizinischen Betreuung sein.
In Einzelfällen können auch Ergebnisse von prospektiven randomisierten und kontrollierten, von einer Ethikkommission genehmigten Studien zu später zu korrigierenden Ergebnissen führen. Es gibt z. B. Beispiele von

multizentrischen, randomisierten und kontrollierten und auch von Ethikkommissionen geprüften und genehmigten Studien mit positiven Ergebnissen, die später z.B. durch weitere Studien ins Negative korrigiert werden bzw. werden mussten. Hier sei nur an die 17-1A-Studie zum Einsatz des monoklonalen Antikörpers 17-1A zur adjuvanten Therapie des Dickdarmkarzinoms erinnert, die zur Einführung des neuen Präparates Panorex® führte, das dann wenige Jahre später wegen fehlender Wirksamkeit in Nachfolgestudien wieder vom Markt genommen wurde (vergl. auch die Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen zur Kombination von Gemcitabine + Oxaliplatin unter "Hyperthermie").

Darüber hinaus ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein in eine Studie eintretender Patient von der Studie profitieren wird, unterschiedlich hoch, je nachdem ob es sich um eine Studie der Phase 1, Phase 2 oder 3 usw. handelt. In einer Phase 1- Studie ist der potentielle Nutzen für den Patienten bereits angesichts der per definitionem festgesetzten Zielsetzung derartiger Phase 1-Studien geringer als in einer Phase 3-Studie.

Weiterhin sind Studien infolge notwendiger strenger Auflagen und Regulierungen auch kostenmäßig sehr aufwendig geworden. Neue Substanzen, die eine günstige Wirkung erhoffen lassen, können manches Mal allein aus diesen Gründen über einen kürzeren oder auch längeren Zeitraum nicht evaluiert werden, nämlich dann, wenn sich – aus welchen Gründen auch immer – keine "Sponsoren" finden.

Zu bedenken ist auch, dass es z.B. mit zunehmender Weiterentwicklung molekularbiologischer Ansätze und zunehmender Entwicklung/Fortentwicklung radiotherapeutischer Verfahren eine Vielzahl von Fragen geben wird, die auf eine Evaluation in Studien warten, die aber – auch wenn die finanziellen und organisatorischen Möglichkeiten gegeben wären – wegen der im Vergleich zu anderen Tumoren relativ kleinen Zahl an Pankreaskarzinom-Patienten gar nicht gleichzeitig durchgeführt werden können.

Die allgemeine Werbung für eine grundsätzliche Bereitschaft von Patienten zur Teilnahme an Studien (z.B. in einer Broschüre aus dem Jahre 2012) in dem Sinne:
"Machen Sie sich darüber keine Sorgen: Die Behandlung in einer Klinischen Studie ist sicherer als außerhalb von Studien. Die beteiligten Ärzte und Wissenschaftler tauschen ihre Erfahrungen und Erkenntnisse

innerhalb einer Studiengruppe regelmäßig aus, und jede Behandlung wird genau festgehalten."
ist vielleicht zu erklären über Ausführungen wie in den "New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors" (J. Nat. Cancer Institute, 92, 2000, 205-216). Dort heißt es, frei übersetzt wiedergegeben, unter "1.1":
"1.1 Tumorantworten im täglichen klinischen Betrieb in der Onkologie:
Die Evaluation der Tumorantwort in der täglichen klinischen Praxis des Onkologen braucht sich nicht an vordefinierte Kriterien zu halten. Sie kann basieren auf subjektiver ärztlicher Beurteilung der klinischen und laborchemischen Daten, um den klinischen Benefit für die Patienten zu beurteilen. Definierte Kriterien, wie in dieser Arbeit für Studien erarbeitet, sind nicht notwendig. Es dürfte von Vorteil sein, für Patienten außerhalb von Studien zwischen "klinischer Besserung" und "objektiver Tumorantwort" zu trennen.

Aber:

-Heute sollte natürlich auch in der täglichen onkologischen Praxis "jede Behandlung" genau festgehalten bzw. vermerkt werden.

-Auch die interdisziplinäre Betreuung der Tumorpatienten sollte Standard in der täglichen Praxis des Onkologen sein.

-Darüber hinaus sollte in der täglichen onkologischen Praxis die Tumorkontrolle mittels bildgebender Verfahren heute nicht hinter den Empfehlungen für Patienten in Studien zurückstehen.

Es gibt heute auch für das Pankreaskarzinom mehrere Therapieschemata, die gleichberechtigt bzw. sequentiell nacheinander eingesetzt werden können. Um durch deren sequentiellen Einsatz evtl. mehrere progressionsfreie Intervalle für einen Patienten erreichen und ihm dadurch zu einer besseren Prognose verhelfen zu können, braucht der Arzt kurzfristige klinische, laborchemische aber auch bildgebende Kontrollen der Tumorantwort, um

-nicht unnütz lange eine primär nicht wirksame Therapie fortzusetzen, oder

-um möglichst schnell einen erneuten Progreß nach vorübergehender Wirkung einer Therapie erkennen zu können.

Nur dadurch kann der Arzt dem Ziel näher kommen

-noch Zeit zu haben, um eine Zweit-Linien- oder Dritt-Linientherapie einleiten zu können,

-Nebenwirkungen einer evtl. nur ineffektiven Therapie zu vermeiden, und

-durch berechtigte Kostensenkung (Vermeidung nicht mehr wirksamer Chemotherapie, in der Regel sehr teuer) mehr finanzielle Mittel für evtl. effektivere Therapie-Sequenzen zu haben.

Die Verlaufskontrolle in der täglichen onkologischen Praxis darf daher heute nicht bzw. nicht mehr hinter der Verlaufskontrolle in Studien zurückstehen, wenn wir das Wohl der Patienten in den Mittelpunkt auch der täglichen ärztlichen Bemühungen stellen.

Abschließend darf darauf verwiesen werden, dass die Selbsthilfegruppe des Arbeitskreises der Pankreatektomierten (AdP) e.V. die ihr bekannten jeweils laufenden klinischen Studien unter der Rubrik „Pankreas-Studien" unter der Internet-Homepage des AdP e.V. aufführt und ständig aktualisiert.
Umfassender und auch für andere Tumorentitäten informiert z.B. der Krebsinformationsdienst (KID) des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) in Heidelberg.
Internationale Online-Studienregister sind z.B.:
EU: www.clinicaltrialsregister.eu, EORTC: www.eortc.org/clinical-trials oder
NCI: www.cancer.gov/clinicaltrials/search

Tumormarker im Blut – Bedeutung für Diagnostik und Therapie

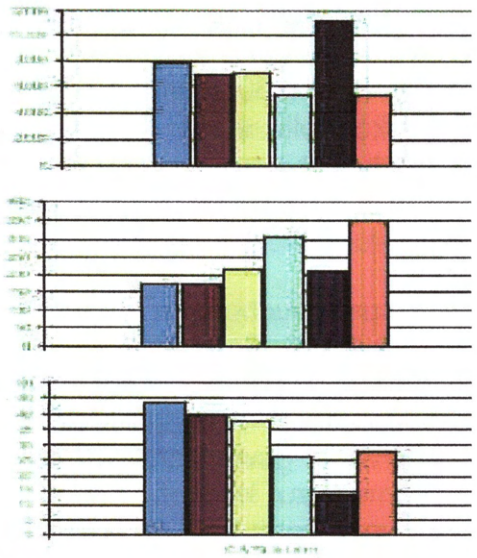
Tumormarker haben in den letzten 30 Jahren die Differentialdiagnostik und insbesondere die Verlaufskontrolle eines Pankreaskarzinom-Leidens wesentlich verbessert. Darüber hinaus konnten die Nachweisverfahren verbessert und zunehmend automatisiert werden. Richtlinien zur Qualitätssicherung und Standardisierung dieser Testverfahren sind erarbeitet.

Insbesondere für Verlaufsuntersuchungen ist es vorteilhaft, wenn das Labor über die Möglichkeit einer **„Serumbank"** verfügt, in der Teile der jeweils entnommenen Serumproben auch längerfristig gelagert werden können. Dies erlaubt, jederzeit den Verlauf der TM im Rahmen einer Erkrankung über einen jeweils gewünschten Zeitraum unter optimalen Bedingungen nachbestimmen zu können. Diese Forderung wird verständlich, wenn man sich vor Augen hält, dass die Nachweisverfahren zur Bestimmung von TM von verschiedenen Herstellern angeboten werden und es auch für das CA 19-9 keinen absoluten Standard gibt. Bestimmt man nun mit den verschiedenen Assays der einzelnen Hersteller die Konzentration eines TM, z. B. des CA 19-9, in ein und derselben Serumprobe, so können erheblich voneinander abweichende absolute Werte gemessen werden, auch wenn alle Labors korrekt nach den Anweisungen der Hersteller messen.

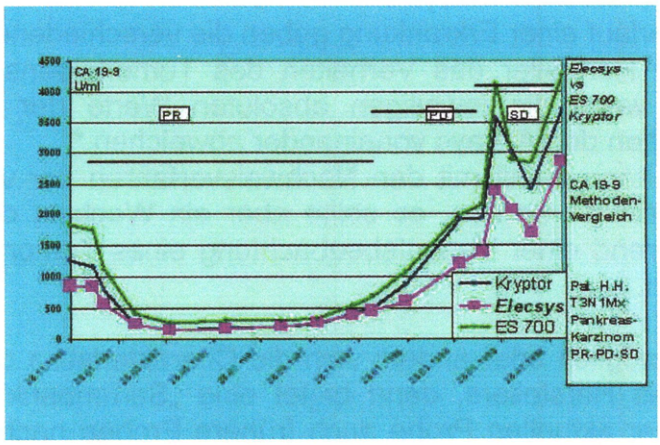
Im weiteren Verlauf einer Erkrankung geben die verschiedenen Assays der verschiedenen Hersteller das Verhalten des Tumorleidens aber korrekt wieder, auch wenn die jeweiligen absoluten Werte der Einzelbestimmungen zwischen den Assays voneinander abweichen.*
Grundsätzlich kann damit mit den Nachweisverfahren der verschiedenen Hersteller gearbeitet werden, es sollte aber ein Wechsel der Nachweisverfahren während einer Verlaufsbeobachtung eines Tumorpatienten vermieden werden.

Ist dies nicht möglich oder ändern sich die Charakteristika der Nachweisverfahren eines Herstellers, dann bietet eine „Serumbank" den Vorteil, jederzeit mit der aktuellen Probe auch frühere Proben nachzubestimmen und damit wieder einen aussagekräftigen Tumormarkerverlauf zur Verfügung zu haben.

*Dies gilt sowohl für große oder größere vollautomatische Systeme, wie z.B. die Cobas®-Analysengeräte oder den Kryptor®, als auch für halbautomatische Tischgeräte, wie z.B. den mini Vidas®.



Ein typisches Beispiel dafür, dass CA 19-9 Nachweisverfahren der verschiedenen Hersteller quantitativ unterschiedliche Ergebnisse auch bei Analysen in einunderselben Serumprobe erbringen können: die 6 eingesetzten Assays zum Nachweis von CA 19-9 im Serum ergeben teils erheblich voneinander abweichende CA 19-9 Werte trotz simultaner Bestimmung in denselben Serumproben (mittlere CA 19-9 Konzentrationen 25 / 300 und 6000 U/ml CA 19-9)



Ein Beispiel dafür, daß Assays der verschiedenen Hersteller - trotz eventuell abweichender absoluter CA19-9 Konzentrationen im Serum - den Verlauf einer Tumorerkrankung vergleichbar wiedergeben. (PR=partielle Remission, SD=stabiler Verlauf, PD=progressive Erkrankung; ----- Chemotherapie)

Zu beachten ist weiter, dass erhöhte TM-Konzentrationen auch bei **Patienten ohne Tumorerkrankung** gemessen werden können, insbesondere bei entzündlichen Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse und der Gallenwege. Für das CA 19-9 sind z. B. Anstiege im Blut bis auf über 1000 U/ml (Normalwert < 37 U/ml) allein im Rahmen einer akuten Entzündung der Gallenwege oder der Bauchspeicheldrüse möglich. In der Regel fallen diese Werte dann aber schnell nach Abklingen der Entzündung wieder in den Normalbereich ab.

Weiter gilt es zu beachten, dass TM sich bisher nicht für eine **Frühdiagnostik** von Tumoren eignen, d. h. zur Erkennung von kleinen Tumoren, die noch kurativ (in heilender Absicht) operiert werden können. Sehr kleine Tumore geben in der Regel zu geringe Mengen an TM in das Blut ab, als dass sie dort in erhöhten Konzentrationen nachgewiesen werden könnten.

Grundsätzlich muss damit bedacht werden, dass es auch für das Pankreaskarzinom keinen **sog. idealen Tumormarker** gibt. Von einem idealen Tumormarker erwartet man eine 100%ige Tumorspezifität (TM nur erhöht bei Vorliegen von Tumoren), eine 100%ige Organspezifität (TM nur bei *einem* Tumorleiden erhöht, z. B. nur beim Pankreaskarzinom etc.), und die 100%ige Möglichkeit einer Frühdiagnose, d. h. die 100%ige Diagnose von Tumoren, die durch den operativen Eingriff mit hoher Wahrscheinlichkeit geheilt werden.

Die Einbeziehung von Tumormarkern in die klinische Betreuung von Patienten mit Pankreaskarzinomen erfordert daher einen kritischen und mit den Problemen vertrauten Kliniker ebenso wie ein nach geltenden Richtlinien arbeitendes Labor (European Group on Tumor Markers (EGTM) in: Anticancer Research 19:2785-2820(1999)).

Trotzdem gehören unseres Erachtens Tumormarker, insbesondere das CA 19-9, in die Differentialdiagnostik und die Tumornachsorge nach Primärtherapie eines Pankreaskarzinoms.

Vor einer Operation bzw. vor Beginn einer Therapie sollte bei Patienten mit Pankreaskarzinomen als Tumormarker in der Regel das CA 19-9 und/oder evtl. auch das CEA als Tumormarker der 2. Wahl, bestimmt werden, um einen Ausgangswert für die weitere Verlaufskontrolle zu haben. Ergänzend kann in Einzelfällen auch ein weiterer Tumormarker,

z.B. die Bestimmung des CA 125 indiziert sein, der in seltenen Fällen auch mal von einem Pankreaskarzinom in das Serum abgegeben werden kann.

Unabhängig von der Empfehlung, das CA 19-9 praeoperativ zu bestimmen, um den Wert als Parameter für die weitere Verlaufskontrolle zu nutzen, kann ein praeoperativer CA 19-9 Wert vielleicht auch noch in folgender Weise Hinweise geben:

-bereits mäßig erhöhte CA 19-9 Werte können zur Differentialdiagnose zwischen duktalen und neuroendokrinen Tumoren beitragen, da wir bisher in keinem Fall signifikant erhöhte CA 19-9 Werte bei neuroendokrinen Tumoren (NET) gesehen haben, wenn gleichzeitig keine Entzündungen der Gallenwege oder der Bauchspeicheldrüse vorlagen;

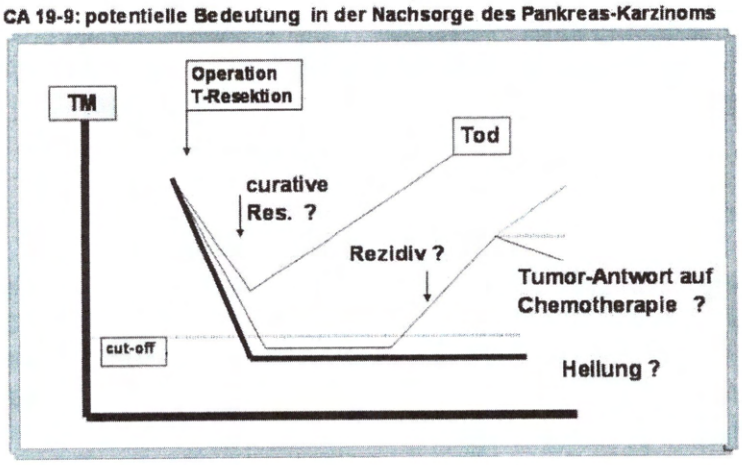
-CA 19-9 Werte > 1000 U/ml bedeuteten in unserem Patientengut immer auch das Vorliegen von zumindest Lymphknotenmetastasen, wenn ein Tumorbefund in der Bildgebung erhoben wurde und keine Begleitentzündungen vorlagen;

-sehr hohe CA 19-9 Werte, > 10 000 U/ml, zeigten in unserem Patientengut bisher immer die Metastasierung von in der Bildgebung auffallenden Tumorbefunden an, wenn keine Begleitentzündungen vorlagen;

-im Vergleich zum Lokalbefund auffallend hohe CA 19-9 Werte im Serum nehmen einige Ärzte zum Anlaß, über eine Laparoskopie nach einer miliaren Metastasierung auf der Leber oder einer Peritonealkarzinose zu suchen, wenn die bildgebenden Verfahren außer einem Primärtumor keine Tumorläsionen nachweisen lassen.

Postoperativ, d. h. im Anschluss an eine Resektion des Tumors, oder evtl. auch einmal einer resektionswürdigen Metastasierung, sollte der Tumormarker nach 3-4 Wochen bestimmt werden, um mit der CA 19-9 Bestimmung einen weiteren prognostischen Parameter zu erhalten. Fällt das CA 19-9 nach einer Operation nicht innerhalb der nachfolgenden 4 (bis spätestens 6) Wochen in den Normalbereich ab (bei ansonsten komplikationslosem postoperativen Verlauf), muss von einer nicht-kurativen Resektion ausgegangen werden, d. h. davon, dass ein Rezidiv, auch wenn es in den ersten 1-2 Monaten nach einer Operation noch nicht in der Bildgebung nachweisbar sein sollte, mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit über kurz oder lang doch auch in der Bildgebung

sichtbar werden wird - auch dann, wenn der Chirurg meint, alles Tumorgewebe makroskopisch entfernt zu haben.



Schematische Darstellung der potentiellen Bedeutung der CA 19-9 Bestimmung im Serum im Verlauf der Nachsorge eines diagnostizierten Pankreaskarzinoms. Siehe nachfolgenden Text.

Aus diesem Grund wird von uns seit vielen Jahren vorgeschlagen, grundsätzlich vor Beginn einer adjuvanten Tumortherapie ca. 5-8 Wochen nach einer Operation noch einmal mit der Bildgebung und einer Bestimmung der Tumormarker zu kontrollieren, ob wirklich eine adjuvante, oder nicht doch vielleicht "nur" eine palliative Therapie gestartet wird. Gleiches gilt auch für das CEA.

Nur ein Beispiel: eine 70 jährige Patientin wurde jüngst nach einer Linksresektion (R0N0) und einer Leberteilresektion (es war nur 1 Lebermetastase nachweisbar) zu einer adjuvanten/additiven Chemotherapie zugewiesen. Wegen einer Wundheilungsstörung sollte die Behandlung nach 7-8 Wochen begonnen werden. Das CA 19-9 war nach der Operation aber nicht in den Normbereich abgefallen (praeoperativ 232 U/ml; nach 3 Wochen noch 110 U/ml). Die daraufhin vor Beginn der Chemotherapie durchgeführte Kontrolle nach 7 Wochen ergab ein CA 19-9 von 766 U/ml und im darauf veranlassten MR multiple, bis zu 2 cm große Lebermetastasen. Damit war es keine adjuvante Chemotherapie mehr, sondern eine palliative Chemotherapie. Derartige Kontrollen sind u.E. ein "Muß" vor Beginn einer adjuvanten Chemotherapie, auch für evtl. Studien, im

Interesse einer korrekteren Aufnahme von Patienten in und damit auch einer valideren Interpretation und Auswertung derartiger Studien.

Für das CA 125 ist es dagegen wichtig zu wissen, dass es für die unmittelbare postoperative Kontrolle des Operationsergebnisses nicht geeignet ist, da dieser Tumormarker nach einer großen Bauchoperation auch vorübergehend kurzzeitig unspezifisch ansteigen kann.

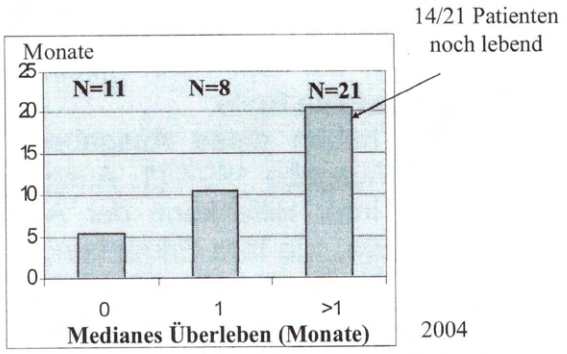
Zur **Rezidivdiagnostik**, d. h. im weiteren Verlauf nach einer Resektion, sollte das CA 19-9 in bestimmten Zeitabständen, z. B. in 4 wöchigen Abständen, gemessen werden, wenn der Patient daran interessiert ist, möglichst schnell ein eventuelles Wiederauftreten des Tumorleidens zu erfassen, auch wenn der Patient "nur" den Wunsch hat, über den weiteren zeitlichen Rahmen seines Lebens möglichst frühzeitig informiert zu sein. Denn die Erfahrung hat gezeigt, dass der funktionelle Parameter CA 19-9, ebenso wie das CEA beim Dickdarmkarzinom, in der Regel vor einer Veränderung in den bildgebenden Verfahren das Wiederauftreten eines Tumorleidens anzeigt, in der Regel bis zu 2-6 Monate früher.

Werden nach einer Resektion **adjuvante Therapien** durchgeführt, sollte ebenfalls das CA 19-9 in monatlichen Abständen kontrolliert werden, wenn Arzt und/oder Patient möglichst früh ein eventuelles Versagen dieser Therapie erkennen/erfassen möchten. Im Vergleich z.B. zu einer Kontrolle erst mit dem Ende der adjuvanten Therapie nach 6 Monaten können damit die Fortsetzung einer evtl. unwirksamen Therapie und auch deren potentielle Nebenwirkungen vermieden bzw. früher eine neue, potentiell wirksamere Therapie, dann aber in palliativer Intention eingeleitet werden. Auch die Kosten einer Chemotherapie könnten gesenkt werden. Laut Roter Liste kostet z.B. aktuell die Substanz Gemcitabine für 1 Woche Therapie gut 250-300 €. Gemcitabine wird wöchentlich appliziert. Die Bestimmung von CA 19-9 im Blut kostet ca 20-25 € alle 14 Tage bzw. 4 Wochen, je nach dem wie häufig kontrolliert wird.

Unter einer **palliativen Chemotherapie** raten wir dazu, zumindest monatlich das CA 19-9 zu bestimmen. Einerseits zeigt ein Abfall bzw. weiterer Anstieg der Tumormarker frühzeitiger als in den bildgebenden Verfahren eine potentielle Wirksamkeit bzw. Unwirksamkeit einer Therapie an. Darüber hinaus zeigt ein sensitiver Tumormarker auch ein erneutes

Fortschreiten nach einer evtl. mehrmonatigen therapiebedingten progressionsfreien Phase früher als die bildgebenden Verfahren, die in der Regel alle 2 Monate durchgeführt werden, an.

Dieses ist für den Patienten wichtig, weil dadurch einmal unnötige Therapien weitgehend vermieden werden können, auch deren potentielle Nebenwirkungen. Zum anderen kann dadurch auch frühzeitiger als bei alleiniger Kontrolle der klinischen Parameter und der bildgebenden Verfahren auf ein zweites potentiell wirksames Therapieregime, evtl. auch auf ein drittes, umgesetzt werden. Damit erlaubt der Tumormarkerverlauf, von dem Konzept eines einzigen Therapieversuches eines Pankreaskarzinomleidens überzugehen zu einer **Effizienz Orientierten Sequentiellen Poly-Chemotherapie (EOSPC)** oder einer **Effizienz Orientierten Sequentiellen Multimodalen Therapie (EOSMT)**, wenn die Chemotherapie mit anderen Therapiemodalitäten, wie Strahlentherapie oder Immuntherapie, kombiniert wird. Es spricht sehr viel dafür, dass dadurch nicht nur die Lebensqualität um einen mehr oder weniger langen Zeitraum, sondern auch die Überlebenszeit dieser Patienten effektiv verlängert werden kann.



Mediane Überlebenszeit in Monaten nach Beginn der Chemotherapie von Patienten mit Pankreaskarzinomleiden ohne (M0) und mit (M1) Lebermetastasen in Relation zu der Zahl effektiver Chemotherapien. Zum Zeitpunkt der Auswertung lebten noch 14 der 21 Patienten mit >1 effektiven Therapie(>50%), 1 von 8 Patienten mit 1 effektiven Therapie, dagegen keiner von 11 Patienten mit 0 effektiven Therapien.

Auch in den **S3-Leitlinien** zur Diagnostik und Therapie des Pankreaskarzinoms hat das CA 19-9 als Tumormarker in den letzten Jahren etwas

mehr Beachtung gefunden. 2007 findet sich dort zumindest der Passus: "Bei Nachweis einer **Pankreasraumforderung** sollte eine CA 19-9 Bestimmung durchgeführt werden." In den Fassungen von 2000, 2002 und 2004, d.h. noch ca 20 Jahre nach Einführung des CA 19-9 in die Klinik, waren die Tumormarker im Rahmen der Diagnostik nur als "im Einzelfall nützliche Untersuchung" aufgeführt.
Unter "Themenkomplex 4: **Adjuvante Therapie** des Pankreaskarzinoms" wird eine Verlaufskontrolle nicht erwähnt, damit auch kein Tumormarker.
Unter "Themenkomplex 5: **Palliativtherapie**" findet sich nur der Passus: "Anmerkung: Diese Verlaufsparamter" (zur Evaluation der klinischen Effektivität der Chemotherapie mittels Remissionsverhalten und klinischem Nutzen) "orientieren sich an der gängigen klinischen Praxis, die durch Phase III Studien bestimmt ist. (203)"
Zitat 203 ist die Arbeit von Burris et al. von 1997. In dieser Arbeit werden Tumormarker nicht erwähnt, ebenso nicht, inwieweit das Ansprechen mit Ultraschall, CT und/oder MRT durchgeführt wurde, auch nicht, in welchen Zeitabständen.

In Heft 14 der Krebshilfe: "Krebs der Bauchspeicheldrüse – Antworten, Hilfen, Perspektiven" von 2003 und 2010 heißt es unter "Laboruntersuchungen": "Zum Aufspüren der Krankheit sind sie (die Tumormarker) dennoch ungeeignet. Nach der Operation spielen sie in der Verlaufskontrolle nur eine untergeordnete Rolle."
Unter "Tumornachsorge" haben diese Ausgaben aber wohl die entsprechende Passage der Ausgabe 1997 (1. Ausgabe Heft 14) übernommen. Es heißt dort: "Mit ihrer Hilfe kann der Arzt heute bereits nach wenigen Wochen abschätzen, wie Ihre Erkrankung verlaufen wird. Später lässt sich an Hand dieser Werte schnell und zuverlässig kontrollieren, wie eine Chemo- und/oder Strahlentherapie wirkt."

Möglicherweise werden in naher Zukunft auch andere Laboruntersuchungen einen Platz in der Diagnostik und Differentialdiagnostik/ Verlaufskontrolle finden, wie Wachstumsfaktoren, Onkogene und/oder sog. zirkulierende Tumorzellen im Blut oder der eine oder andere Parameter des Immunsystems. Hoffnungen werden auch in sog. Array-Systeme gesetzt, mit denen gleichzeitig eine Vielzahl verschiedener biochemischer Parameter untersucht werden kann, um von einzelnen Markern auf Markerprofile übergehen zu können. Bisher haben aber auch derartige Analysen die in sie gesetzten Hoffnungen noch nicht erfüllen können.

Die weitere Entwicklung und die evtl. potentielle Bedeutung für die Klinik bleiben hier z.Zt. daher noch abzuwarten.

Risikofaktoren

Trotz intensiver Forschungen der letzten Jahre ist es bisher nicht gelungen, Risikofaktoren für die Entstehung von Pankreaskarzinomen zu erarbeiten, die bereits heute breiten Eingang in die klinische Diagnostik und Behandlung von Tumorpatienten gefunden haben.

Akzeptiert ist eigentlich nur, dass **starke Raucher** ein 2-5 fach höheres Risiko tragen, an Pankreaskarzinomen zu erkranken und ein **Übergewicht** als Risikofaktor zu sehen ist. **Alkohol** direkt ist wohl kein ursächlicher Faktor, wohl aber möglicherweise über die häufig durch Alkohol induzierte chronische Pankreatitis. Für den **Diabetes mellitus** sind die Daten nicht einheitlich. Einige wenige Arbeiten betonen, dass nach **Magenresektionen** ein erhöhtes Risiko vorliegen soll. **Kaffee** und anderweitige Ernährungsfaktoren sind bisher als Risikofaktoren nicht anerkannt. Ebenso konnten fettreiche Ernährung, häufiger Verzehr geräucherter/gegrillter Speisen oder der Zuckerkonsum bisher nicht als Risikofaktoren bestätigt werden.

Auch **Belastungssituationen oder hohe körperliche und geistige Anforderungen**, ob sie nun als EU-Streß oder als DYS-Stress einzustufen sind, sind bisher nicht als Risikofaktoren anerkannt. Diese Faktoren können aber über eine psychische Labilität und möglicherweise über eine Schwächung der Immunabwehr insgesamt ein Tumorleiden und entsprechende therapeutische Maßnahmen ungünstig beeinflussen.

Zu wenig **körperliche Bewegung und Sport** sollen ebenso das Krebsrisiko erhöhen.

Studien zum Risiko einer Tätigkeit in der **Verarbeitung von Metallen und in der chemischen Industrie** ergeben bisher vielfach ein heterogenes bzw. widersprüchliches Bild.

Zur Vorbeugung wird daher heute empfohlen, den Tabakkonsum zu meiden, ebenso ein Übergewicht. Andererseits werden eine an Obst und Gemüse reiche Nahrung empfohlen, der Verzehr Vitamin-C haltiger Nahrung, der Verzicht auf übermäßigen Alkoholkonsum, eine ausreichende körperliche Bewegung und die Aufnahme ausreichender Mengen an Ballaststoffen.
Eine **positive Familienanamnese** ist dagegen als Risikofaktor für ein häufigeres Auftreten von Pankreaskarzinomen anzusehen. Ein familiäres

Pankreaskarzinomleiden ist anzunehmen, wenn bei zwei oder mehr Verwandten 1. Grades in einer Familie ein gesichertes Pankreaskarzinom vorliegt. Manche Studien zeigen, dass von einem familiären Auftreten auch gesprochen werden sollte, wenn drei oder mehr Verwandte 2. Grades an einem histologisch gesicherten Pankreaskarzinom erkrankt sind, davon eine oder mehr Personen unter 50 Jahren. Im 1. Fall zeigen Studien ein erhöhtes Risiko um das 2 bis 13fache, eine prospektive Studie ein bis zu 18fach erhöhtes Risiko, bei Familien mit drei oder mehr Pankreaskarzinomen ein bis zu über 50fach erhöhtes relatives Risiko.

In Familien, bei denen über mehrere Generationen männliche oder weibliche Familienmitglieder an Pankreaskarzinomen erkrankt sind, wird von einer **autosomal dominanten Vererbung** mit einer verminderten Penetranz unbekannten Ausmaßes ausgegangen.

Auch Familien mit bestimmten erblichen **Tumorprädispositionssyndromen** wie dem Peutz-Jeghers-Syndrom, der hereditären (erblichen) Pankreatitis, dem hereditären Mamma- und Ovarialkarzinom sowie dem "familiären atypischen multiplen Muttermal-Melanom-Syndrom" zeigen ein erhöhtes Erkrankungsrisiko.

Syndrom	Gen
Peutz-Jeghers-Syndrom	STK 11
Hereditäre Pankreatitis	PRSS 1
FAMMM- (familiäres atypisches multiples Muttermal und Melanom-) Syndrom und Pankreas-Karzinom-Melanom-Syndrom	CDKN2A
Familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom	BRCA2
Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)	APC
Hereditäres Nicht-Polypöses Colonkarzinom (HNPCC)	HMLH1/MSH2

Mögliche Gen-Analysen bei hereditären Erkrankungen mit erhöhtem Risiko für das Auftreten eines Pankreaskarzinoms

Das relative Risiko für eine Erkrankung am Pankreaskarzinom ist um das 3 bis über 100fache in Abhängigkeit von den verschiedenen Syndromen erhöht.

Auch bei der familiären adenomatösen Polypose (FAP) mit Auftreten von multiplen (100) Polypen im Dickdarm wird über ein erhöhtes Risiko für ein Pankreaskarzinom berichtet, ebenso für sogenannte hereditäre Dickdarmkarzinome ohne Polyposis (HNPCC).

Für diese hereditären Tumorprädispositionssyndrome können Genanalysen durchgeführt werden. Bei Nachweis derartiger Mutationen bei einem Individuum muss von einem erhöhten Risiko für ein Pankreaskarzinom ausgegangen werden.

Zumindest bei Hochrisikopatienten sollte zunächst als wichtigste präventive Maßnahme der Verzicht auf Nikotinkonsum gefordert werden. Bei diesen Patienten soll dadurch das Risiko einer Erkankung um den Faktor 2 gesenkt werden können.

Darüber hinaus sollten diese Patienten einem möglichst im Rahmen von Studien durchgeführten Vorsorge-/Früherkennungsprogramm zugeführt werden. Die deutsche Nationale Fallsammlung für Familiäre Pankreas-Karzinome (FaPaCa) (e-mail: fapaca@ med.uni-marburg.de) empfiehlt: jährliche Untersuchungen, die die körperliche Untersuchung, Laborwerte einschließlich des CA 19-9, die MR-Untersuchung des Pankreas mit MRCP und evtl. eine endoskopische Sonografie (EUS) umfassen. Bei gegebener Indikation könnten diese Untersuchungen durch eine ERCP mit Untersuchung des Pankreassaftes ergänzt werden. **Hochrisikopersonen** sind Individuen mit einem mindestens 10fach erhöhten Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, wie z.B. Personen mit zumindest 2 Verwandten 1. Grades oder mit 1 Pankreaskarzinom und 1 Melanom, oder mit 3 nachweislich an Pankreaskarzinomen erkrankten Verwandten unabhängig vom Verwandschaftsgrad, oder mit einer BRCA1/2 Mutation und mindestens 1 Pankreaskarzinom in der Familie. Die Diagnostik sollte dabei 10 Jahre vor dem frühesten Auftreten eines Pankreaskarzinoms in der Familie beginnen, spätestens jedoch ab dem 45. Lebensjahr.

Die zystische Fibrose mit zahlreichen Mutationen im CFTR-Gen ist bisher noch nicht als Risikofaktor für das Pankreaskarzinom gesichert.

Notizen

Medizinische Leitlinien

Medizinische Leitlinien sind evidenzbasierte Empfehlungen für Ärzte. Im Gegensatz zu Richtlinien nicht bindend, entbinden Leitlinien den Arzt nicht von der Verpflichtung, individuell unter Würdigung der Gesamtsituation des Patienten die geeignetste Vorgehensweise zu prüfen/zu suchen.

In Abhängigkeit von der Qualität der methodischen Grundlage, auf der Leitlinien erarbeitet werden, werden S1-, S2- und S3-Leitlinien unterschieden. Eine S3-Leitlinie bedeutet dabei die höchste Qualitätsstufe.

Für eine S3-Leitlinie ist eine Bewertung der klinischen Relevanz wissenschafticher/klinischer Studien nach einem vorher festgelegten Procedere Voraussetzung.

Die Bewertung von diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen erfolgt durch Zuordnung der Ergebnisse zu sog. **Evidenzklassen Ia – V** (Ia =höchste Evidenz durch wenigstens eine Metaanalyse auf der Basis methodisch hochwertiger, randomisierter, kontrollierter Studien, Evidenzklasse V =Aussagen basieren auf Fallserien oder einer oder mehreren Expertenmeinungen).

Über diese Evidenzklassen werden dann **Empfehlungsgrade** entwickelt: **Grad A ("Soll-"), Grad B ("Sollte-"), Grad C ("Kann-")** Empfehlung. Die Einstufung **"Good clinical practice"** beinhaltet, dass es keine wissenschaftlichen Studien gibt (nicht möglich oder nicht angestrebt), dass aber ein Verfahren allgemein üblich ist und dass innerhalb der Konsensusgruppe eine Übereinkunft erreicht werden konnte.
Zusätzlich können die **Konsensusstärken 1-4** angegeben werden, z.B: "starker Konsens" oder "kein Konsens" für Zustimmungen von >95% bzw. < 50% der Teilnehmer.

Für die Indikation, die Gegenstand einer Leitlinie ist, können sogenannte Therapie-Leitlinien Medikamente aufführen, die für diese Indikation zugelassen sind, aber auch Medikamente, die bisher nur für eine andere als die zur Diskussion stehende Indikation zugelassen wurden (zulassungsüberschreitende Anwendung = **Off-label use**).
Angesichts der hohen Kosten und des hohen Aufwands klinischer Zulassungsstudien führen Firmen vielfach nur eine Zulassungsstudie durch.

Off-label-Verordnungen auf der Basis von Leitlinien-Empfehlungen bringen seitens der gesetzlichen Krankenkassen kaum Probleme.

Außerhalb von Leitlinien sind aber Probleme möglich.

Hierzu gibt es z.B. ein **Grundsatzurteil des Bundessozialgerichts** vom 19. März 2002 (B1 KR37/00 R), das folgende Kriterien für den Einsatz und die Erstattung von Arzneimitteln außerhalb der zugelassenen Indikationen festgelegt/anerkannt hat: Es muß sich um eine schwerwiegende Erkrankung handeln, für die keine andere Therapie verfügbar ist und wo eine begründete Aussicht auf einen Behandlungserfolg nach der aktuellen Datenlage besteht.

Es gibt aber auch **Kritik** an dem Leitlinien-Konzept. So hört man z.B.:
-Studien wurden in den letzten Jahren vorwiegend von Firmen unterstützt. Eine Firma darf natürlich daran denken, dass sie ein eigenständiges Unternehmen, evtl. auch in Konkurrenz zu anderen ist.
-Negative Studien werden nicht immer publiziert. Dadurch kann ein falsches Bild entstehen. Aber auch dann, wenn von vielleicht 4 Arbeiten zu einem Thema die "Hälfte" nicht "gekannt" wird.
-Es gibt zumindest theoretisch die Möglichkeit, dass gute Therapiekonzepte allein deshalb nicht in Leitlinien erscheinen, weil entsprechende Studien aus welchen Gründen auch immer nicht durchgeführt werden und damit natürlich auch "Evidenzen" fehlen.
-Im "Arzneimittelbrief" vom März 2013 wird z.B. kritisiert, dass neue Medikamente – aus welchen Gründen auch immer – manches Mal zu schnell in Medizinische Leitlinien aufgenommen werden, da Risiken und Nebenwirkungen von Medikamenten oft erst in den ersten Jahren der täglichen Praxis nach der Zulassung erkannt werden.
-Ohne finanzielle/logistische Unterstützung sind vielfach vor Ort in der Regel keine Mitarbeiter für Studien zu gewinnen.
-Qualitativ hochwertige Leitlinien sind eigentlich nur für häufige Krankheitsbilder möglich.
-Wenn an einer Leitlinie insgesamt z.B. 80 Ärzte mitarbeiten, dann könnte es trotzdem sein, dass ein Teilbereich nicht relevant vertreten ist, nämlich wenn z.B. nur 4 Ärzte dieses Teilbereiches in dem Gremium vertreten sind, oder wenn sich über eine TED-Abfrage nur 4 der 80 Ärzte auf Grund umfassender eigener Erfahrungen zu einem Teilkomplex äußern können,

insbesondere aber auch dann, wenn z.B. 30 der 80 Ärzte ihre Patienten viel lieber in einem anderen Teilbereich in Studien aufnehmen würden.
-Auch die Geräteausstattung spielt eine Rolle. Eine Chemotherapiestudie lässt sich in der Bundesrepublik in allen Wohnbereichen durchführen. Aber wie ist es mit einer Protonentherapie kleinerer Tumore oder isolierter Lebermetastasen, wenn es nur 1 oder 2 Geräte in der Bundesrepublik gibt, dazu noch "in Konkurrenz" 1 Schwerionenzentrum und 2 oder 3 Cyberknife-Zentren?
-Wenn ein Arzt die Möglichkeit hat, eine Studie mit intravenöser Gabe eines neuen Zytostatikums zur Gewinnung neuer Erkenntnisse durchzuführen, kann er sie dann nicht einer anderen Studie vorziehen, die - auch wenn diese vom Ansatz her vielleicht empfehlenswerter erscheint - einen größeren Aufwand erfordert?
-Die Ergebnisse für den "Durchschnittspatienten" großer Studien sind nicht ohne weiteres auf einen speziellen Einzelfall zu übertragen. Leitlinien könnten zu einer vereinfachenden und eher restriktiven schematisierten Medizin beitragen, ohne Ausschöpfung aller Möglichkeiten für die Betreuung eines individuellen Patienten.
-Die Tatsache, dass es zu einer Frage oder einer Therapie nur wenig "Evidenz" gibt und daher keine "evidenz-basierte" Empfehlung ausgesprochen werden kann, könnte vorschnell dahingehend interpretiert werden, dass die Frage oder Therapie negativ zu beantworten ist. Dies brauche aber keineswegs so zu sein.
-Bis ein vernünftig und überzeugend erscheinender neuer Ansatz in grossen Studien erarbeitet und genügend statistische Evidenz vorhanden ist, dass er in Leitlinien aufgenommen wird, können aus den verschiedenen genannten Gründen evtl. für andere Patienten wertvolle Jahre verloren gehen.
- Evidenzbasierte Medizin sollte etwas Selbstverständliches sein, nämlich Medizin unter Berücksichtigung wissenschaftlicher Grundsätze in Diagnostik und Therapie. Hilfen in Form von Leitlinien mit dieser Zielrichtung sind selbstverständlich wünschenswert. Leitlinien sollten aber nicht zu einer Einengung eines verantwortungsbewusst genutzten ärztlichen Entscheidungsspielraumes führen. Einer Sonderstellung von Leitlinien, die evtl. dazu führen könnte, daß dem behandelnden/betreuenden Arzt "Zügel" angelegt werden mit der Gefahr einer Behinderung einer umfassenden auf einen individuellen Patienten ausgerichteten Betreuung und Therapie, sollte kein Spielraum gelassen werden.

Vorsorge

Pankreaskarzinome werden auch heute noch "zu spät" diagnostiziert:
nur ca 20% der Patienten kann eine Tumorresektion in curativer, d.h. heilender Absicht angeboten werden, mehr als 90% dieser operierten Patienten erkranken später an einem Rezidiv.

Hierfür sind im wesentlichen 2 Gründe verantwortlich:

- Treten bei einem Patienten Beschwerden auf, die dann auf ein Pankreaskarzinom zurückzuführen sind, dann sind die Tumore in der Regel bereits lokal fortgeschritten oder sie haben bereits Metastasen gesetzt.
- Die modernen bildgebenden Verfahren Ultraschall, CT und MRT sind bis heute nicht als Vorsorgeuntersuchungen bei asymptomatischen Patienten anerkannt, ebenso wenig wie Bestimmungen des Tumormarkers CA 19-9 oder evtl. molekularbiologischer Parameter.

In den **S3 Leitlinien** "Exokrines Pankreaskarzinom - Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz" heißt es 2007:
"Bildgebende Screening-Untersuchungen der asymptomatischen Normalbevölkerung können derzeit nicht empfohlen werden. Empfehlungsgrad C, Evidenzbasis 3b, starker Konsens."

Von einem Einsatz des Tumormarkers CA 19-9 in der Vorsorge ist bekanntlich nicht viel zu erwarten, da wirklich frühe Karzinomstadien, die noch kurativ operiert werden könnten, zu wenig CA 19-9 in das Blut abgeben, um messbare Veränderungen des CA 19-9 Spiegels im Blut zu erreichen. Dafür spricht auch eine Vielzahl von Tierexperimenten z.B. an der Nacktmaus, wie auch wir sie früher durchgeführt haben.

Für die bildgebenden Verfahren US, CT und MRT gibt es dagegen keine Studien, die diese Frage erarbeitet haben. Damit kann es auch keine auf Studien basierende Evidenzen oder Empfehlungen geben, weder im positiven noch im negativen Sinne.

Andererseits spricht viel dafür, dass z.B. eine halbjährliche Vorsorgeuntersuchung mittels "gutem" US von Pankreas und Leber (Kosten ca 2x30 = ca 60 €/Jahr bei einfachem Satz der GOÄ), z.B. ab dem 40. Lebensjahr, dazu beitragen könnte, zumindest einen Teil der Pankreas-

karzinome frühzeitiger zu erkennen, so dass zumindest die Zahl der Resektionen in curativer Intention ansteigen und damit auch die Prognose dieser Patienten signifikant verbessert werden könnte.
Werden Bauchspeicheldrüse und Leber untersucht, dann gilt dies natürlich auch für primäre Leberzellkarzinome oder Gallenwegskarzinome.

Eine moderne MRT-Untersuchung mit MR-CP und MR-Angio könnte evtl. auch nicht-invasiv die Erkennung von frühen Stadien, evtl. auch von Frühkarzinomen mit Heilungschance durch eine Resektion erhöhen, durch Detektion von Gangunregelmäßigkeiten und/oder kleinen periductalen Gewebeauffälligkeiten, wenn man nach ihnen mit modernen Geräte-Generationen intensiv suchen würde.

Die Entdeckung dieser kleinen Veränderungen scheint erforderlich, um die Heilungsrate von Pankreaskarzinomen in die Nähe der Heilungsraten für Frühstadien von Dickdarmkarzinomen (Dukes A/B) zu bringen (vergl. z. B: R. Klapdor 1988).

Vielleicht haben wir hier eine ähnliche Situation wie z.B. bei den Dickdarmkarzinomen.
Im Gegensatz zu den Stuhltests, von denen die "besten" zwar Karzinome zu 90 % entdecken sollen, aber die Polypen als Vorstufen nur zu ca 50 %, erkennt die Dickdarmspiegelung (Coloskopie) die Karzinome und ihre Vorstufen, die Polypen, zu über 95%. Während einer Coloskopie kann die Mehrzahl dieser Veränderungen auch gleich über das Endoskop entfernt werden. Trotzdem wurde die Coloskopie über viele Jahre nicht als Vorsorgeuntersuchung anerkannt bzw. empfohlen, obwohl eigentlich von der "Theorie" bzw. vom "gesunden Menschenverstand" her alles dafür sprach, dass eine Vorsorge-Coloskopie zu einer frühzeitigeren Diagnostik von Dickdarmkarzinomen und zu einer Verbesserung der Heilungsrate und Überlebenszeit dieser Patienten führen muß. Es gab aber über viele Jahre keine Evidenz, es gab nämlich über viele Jahre keine Studien! Daher wurde die Vorsorge-Coloskopie erst 2002 von den Krankenkassen als Vorsorge anerkannt: 2x im Abstand von 10 Jahren seit dem 55. Lebensjahr. Vorher, d.h. mit den damals verfügbaren Stuhltests, wurde der Beginn der Dickdarmvorsorge ab dem 45. Lebensjahr angeraten. In den letzten Jahren veröffentlichte Studien bestätigten jetzt, dass die Vorsorge-Coloskopie tatsächlich – wie ja eigentlich auch nicht anders zu erwarten – die Sterblichkeit von Patienten mit Dickdarmkrebs relevant senkt bzw. zu senken vermag. Es ist daher im Hinblick auf die früheren Patienten nur zu

bedauern, dass die Vorsorge-Coloskopie nicht zumindest 5-10 Jahre früher in das Vorsorgeprogramm des Dickdarmkarzinoms aufgenommen wurde (vergl. u.a. R. Klapdor, Leserzuschrift "Früherkennung des colorektalen Karzinoms", Medizinische Wochenschrift, 1996).

Unabhängig von einer derartigen allgemeinen Vorsorge sind heute aber bereits **3 Ansätze einer Pankreaskrebs-Vorsorge** zu verfolgen:

-Es sollten von der Bevölkerung die anerkannten potentiellen Risikofaktoren beachtet bzw. ausgeschaltet werden. Hier sind die Einstellung des Nikotinkonsums zu nennen, ebenso wie die Vermeidung von Übergewicht und übermäßigem Alkoholkonsum, andererseits das Bemühen um regelmäßige körperliche Aktivität bzw. um regelmäßige sportliche Betätigung als Prophylaxe.

-Erkrankungen, die in eine Krebserkrankung übergehen können, sollten rechtzeitig definiert und operativ angegangen werden. Dazu gehören z.B. die muzinösen Zysten der Bauchspeicheldrüse und die Intraduktalen papillär-muzinösen Neoplasien (IPMN) vom Hauptgang-Typ.

-Jeder Bürger sollte in seiner Familiengeschichte die nachweisbaren/erfragbaren Krebserkrankungen zusammenstellen. Ergibt sich der Verdacht auf eine familiäre Krebskrankheit der Bauchspeicheldrüse, kann z.B. Kontakt zu der "Nationalen Fallsammlung für familiären Pankreaskrebs" (FaPaCa, seit 1999) gesucht werden.
Seit dem Jahre 2001 werden dort auch genetische Untersuchungen bei Patienten und ihren Angehörigen durchgeführt, um prädisponierende Gendefekte zu identifizieren. Für Hochrisiko-Personen (>10-fach erhöhtes Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken) wird ein Früherkennungsprogamm angeboten: ein jährliches Screening einschließlich US, MRT+ MR-CP und Tumormarkerbestimmung, evtl. ergänzt durch eine Endosonographie (siehe Abschnitt "Risikofaktoren").

Die Ergebnisse dieses Früherkennungsprogrammes sollen gleichzeitig aufgearbeitet und ausgewertet werden, um auf die Frage eine Antwort zu finden, in welchen Stadien Pankreaskarzinome durch ein derartiges Früherkennungsprogramm erkannt und damit dann auch therapiert werden können.

PORTSYSTEME [x]
Indikation, Implantation, Pflege, Komplikationen und ihre Behandlung

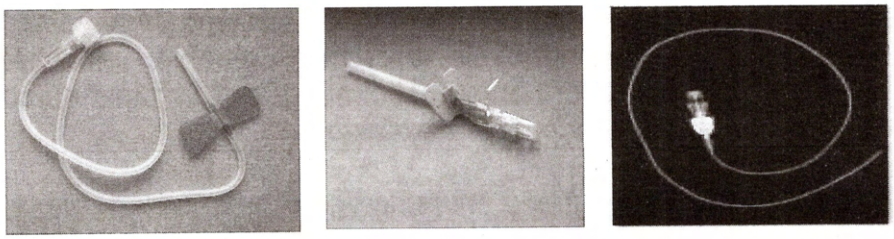
Indikation und Möglichkeiten eines venösen Zugangs

Blutentnahmen sowie die intravenöse Verabreichung von Medikamenten und Flüssigkeiten, z. B. Ernährungslösungen, Chemotherapien oder Blutkonserven und Blutbestandteile, erfordern einen venösen Zugang.

Wir unterscheiden peripher-venöse und zentral-venöse Zugänge. Zentralvenös heißt, dass die Katheterspitze bzw.-öffnung in einer zentralen Vene nahe des rechten Vorhofes zu liegen kommt.

Für einen **peripher-venösen Zugang** eignen sich bei Erwachsenen die Venen der Ellenbeuge, des Unterarms und des Handrückens, in sehr seltenen Fällen werden auch die Venen des Fußrückens herangezogen. Die Punktion erfolgt nach Stauung der Venen am Oberarm und Vorbereitung der Haut einschließlich Desinfektion der Einstichstelle.

Die Verweildauer eines peripher venösen Zugangs beträgt in der Regel max. bis zu 72 Stunden. Verwendet werden in der Regel kurze, ca. 3 bis 4 cm lange, meist aus Teflon bestehende Kunststoffkanülen, die eine gute Gewebeverträglichkeit zeigen. In Abhängigkeit vom Innendurchmesser der Kanülen von z. B. 0,9 bis 1,8mm variiert die Flussrate zwischen z. B. 38ml/Min. und 210ml/Min. Für Kurzzeitinfusionen z. B. am Unterarm und auf dem Handrücken bei bewusstseinsklaren Patienten ohne Risiko einer Dislokation werden auch sogenannte Butterflys gerne genommen.



Butterfly und Braunüle für eine peripher-venöse Applikation, PICC für einen von peripher gelegten zentral-venösen Zugang

[x] *In Zusammenarbeit mit Frau Maria Luise Brenzinger*

Es gibt auch die Möglichkeit, **von der Peripherie her zentral-venöse Katheter** zu legen (PICC-Katheter=peripheral venous central catheters)

Die **PICC-Katheter** sind mit ca. 15cm deutlich länger als die peripher-venösen Systeme. Sie werden in der Regel in eine der großen Venen der Ellenbeuge gelegt. Sie können dort 2 bis 4 Wochen verbleiben, eignen sich also für Patienten, die *kurzzeitig* einen zentral-venösen Zugang benötigen, insbesondere auch dann, wenn das Legen eines zentral-venösen Zugangs erschwert sein sollte, z. B. nach Operationen am Hals.
Sie werden z.B. von der Vena basilica oder Vena cephalica bis in die Vena cava kurz vor dem rechten Vorhof des Herzens vorgeführt, die Lage der Katheterspitze wird unter Röntgenkontrolle überprüft.

Jede längere peripher-venöse Infusionstherapie kann zur Schädigung der oberflächlichen, aber auch tiefen Armvenen führen, z. B. mit schmerzhaften Thrombophlebitiden (Venenentzündungen), Obliterationen (Verschlüssen) der Venen, ödematösen Schwellungen, sowie sog. Paravasaten, d. h. Einfließen der Injektions- bzw. Infusionsflüssigkeit in das umliegende Gewebe in Folge von Verletzungen oder eines Durchstoßens der Venenwand.

Angesichts dieser Ausführungen sollte daher Tumorpatienten, bei denen z.B. über Monate ein venöser Zugang gebraucht wird, ein **zentral-venöser Zugang** empfohlen werden, der nicht verrutscht und auch nach längerer Liegezeit in der Regel nicht zu Venenentzündungen oder Thrombosen führt.

Darüberhinaus wird empfohlen, Lösungen mit einer Osmolarität von >850 mOsm/L wegen zu starker Venenwandreizung nicht über einen peripher-venösen Zugang zu infundieren. Höher kalorische Ernährungslösungen und auch einige Zytostatikazubereitungen benötigen daher einen Zugang in eine größerkalibrige Vene.

Bevorzugte Punktionsstellen für einen zentral-venösen Zugang sind die Vena jugularis, die Vena subclavia oder Vena cephalica.

Für einen derartigen zentral-venösen Zugang gibt es einmal spezielle ein- oder mehrlumige Katheter (z. B. **Broviac oder Hickmann- Katheter** (Durchmesser <5 bzw.>5 mm)), die nach einer Inzision unterhalb des Schlüsselbeins z. B. in die Vena subclavia eingeführt werden und dann

durch einen 4 bis 5 cm langen Tunnel im Unterhautgewebe nach außen geleitet werden, um Infektionen zu vermeiden. Als modernere Varianten sind heute auch Katheter aus Polyurethan (PUR) verfügbar.



Beispiel für einen zentral-venösen Katheter mit Ausleitung über einen relativ langen „Hauttunnel"

Für Infusionstherapien außerhalb einer Klinik werden heute aber vorwiegend sogenannte **subkutane venöse Portsysteme (Port)** verwendet. Hier wird ein Reservoir (Port) dauerhaft in einer subkutanen Tasche unterhalb des Schlüsselbeines plaziert. Von der Portkammer wird ein dünner Katheter über die nahe liegende Vene in die vena cava oberhalb des Vorhofs des Herzens eingeführt und - nach Röntgenkontrolle - mit einer Naht befestigt. Die Portkammer kann von außen durch die Haut mit einer speziellen abgewinkelten und angeschliffenen Nadel (Huber-Schliff) risikofrei und beliebig wiederholbar punktiert werden.

Die Katheter werden überwiegend aus Polyurethan hergestellt. Sie sind im Röntgenbild gut sichtbar. Sie sind gut gewebeverträglich. Die Portkammer ist entweder aus reinem Titan, aus Kunststoff oder aus Keramik. Nach oben ist die Portkammer mit einer Silikonmembran verschlossen, durch die die Portkammer mit einer nicht-stanzenden Spezialkanüle (z. B. Huber-Nadel) punktiert werden kann.

Die Notwendigkeit, einen Port zu implantieren, ergibt sich daher, wenn, wie zuvor erwähnt, die peripheren Venen nicht mehr nutzbar sind, bei schwieriger Gefäßanatomie, wie Rollvenen oder dünnen und brüchigen Armvenen, oder wenn Infusionstherapien, insbesondere auch mit kleine Venen bekanntlich reizenden hochosmolaren Flüssigkeiten über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden sollen.

Über einen Port sind Ernährungs- und Chemotherapien über Tage oder auch Wochen, Monate und auch Jahre grundsätzlich auch in häuslicher Umgebung möglich. Zusammen mit den anderen Vorteilen wird diese

Möglichkeit der häuslichen Versorgung von den Patienten häufig als ein relevanter Beitrag zur Lebensqualität gesehen.

Implantation eines Ports

Wenn die Notwendigkeit, einen Port zu legen, erkannt ist, wird der Arzt mit dem Patienten über die Portlegung sprechen, den Ablauf schildern und mögliche Risiken und Komplikationen, die während der Implantation oder verlaufsbedingt auftreten können, erläutern.

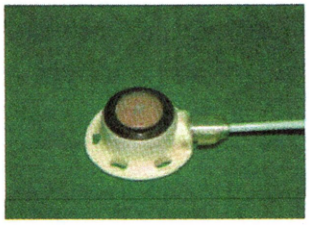
Der Patient erhält eine schriftliche Einwilligungserklärung, die er sich zu Hause durchlesen sollte und die er dann unterschrieben zur Portlegung mitbringt.

Da eine Portlegung ein, wenn auch in der Regel kleiner chirurgischer Eingriff ist, müssen ein EKG und einzelne Blutuntersuchungen, insbesondere ein Gerinnungs-Status, zum Eingriff vorliegen. Mit dem Begleitschreiben des Arztes, der Krankenhauseinweisung, den Blutwerten, dem EKG und der Einverständniserklärung begibt sich der Patient dann zum vereinbarten Termin nüchtern zur Portlegung in das Krankenhaus.

Dort wird nach ausführlichem Gespräch mit einem Anästhesisten unter sterilen Bedingungen und in der Regel unter lokaler Betäubung im Operationssaal das Portsystem verlegt. Der Eingriff erfolgt in der Regel ambulant, d.h. der Patient kann in der Regel das Krankenhaus nach dem Eingriff nach röntgenologischer Kontrolle der Lage des Port- Katheters noch am gleichen Tage wieder verlassen.

Für die Punktion eines Ports werden der durch die Haut tastbare Rand der Portkammer mit wenn möglich 3 Fingern sicher und nicht verschiebbar fixiert.

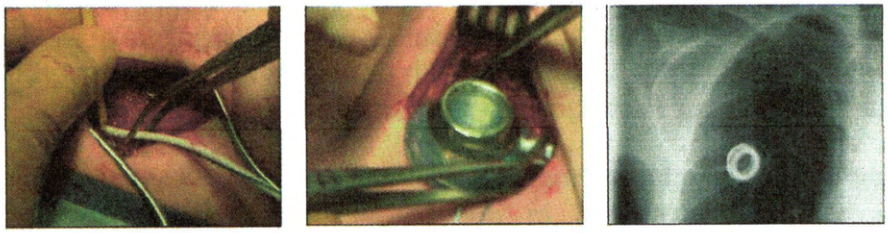
Dieses Portsystem bietet im Vergleich zu den Hickmann-Kathetern ein weitaus ästhetischeres Bild, sobald die Naht verheilt ist. Der Port kann bereits am gleichen Tage, zumindest aber am Tag nach der Implantation, benutzt werden. Nach Abheilung der Naht innerhalb weniger Tage kann der Patient sich frei und wie gewohnt bewegen und alle Tätigkeiten verrichten, die er bisher auch erledigt hat, d. h., dass Duschen, Baden,



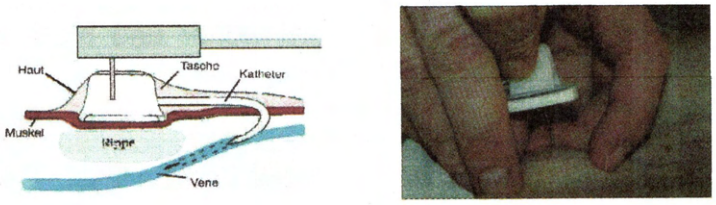
Beispiel eines Ports mit angeschlossenem Katheter, dessen Spitze in die zentrale Vene vorgeschoben wird.

Schwimmen, leichte Garten- und Hausarbeit, Autofahren, Sport und Sauna wieder möglich sind.

Für eine Portlegung gibt es heute verschiedene Kammersysteme. Im Vergleich zur `üblichen` Höhe einer Portkammer gibt es auch flachere, bei Untergewicht nicht so auffallende Systeme oder für Übergewichtige auch höhere und damit leichter auffindbare und punktierbare Kammern.



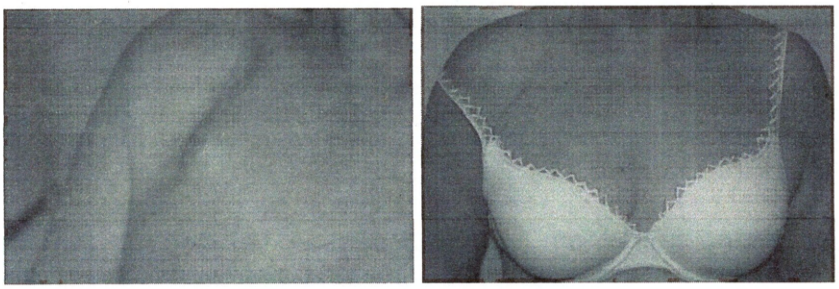
Die wesentlichen Schritte einer Port-Implantation: Vorschieben des Katheters in eine zentrale Vene, Implantation des Ports, Übersicht über eine korrekte Lage von Port und Katheter



Anstechen eines Ports mit einer Huber-Nadel

Sog. Doppelkammerportsysteme eignen sich zur gleichzeitigen Infusion von z.B. Zytostatika und Ernährungslösungen zur parenteralen Ernährung.

Seit wenigen Jahren werden auch sog. Hochdruck-Portsysteme für die Injektion von i.v. Kontrastmitteln angeboten, wie sie für bildgebende Untersuchungen üblich sind.



Zwei Patientinnen mit einem Port unterhalb des rechten Schlüsselbeines. Bei beiden Patienten sieht man nur noch die verbleibende Narbe bzw. eine – je nach Unterhautfettgewebe – leichte Vorwölbung des Ports über der Haut

Für die Seitenwahl zur Portlegung werden evtl. Vorerkrankungen (z.B. einseitige Brusttumoren, Herzschrittmacher) oder auch berufliche wie sportliche Aktivitäten zu berücksichtigen sein (Sicherheitsgurte beim Autofahrer oder Beifahrer, Tennisspieler, Jäger etc).

Bei wenigen Patienten können perioperativ/postoperativ Komplikationen auftreten, wie postoperative Entzündungen oder Thrombosen in dem Venenabschnitt, in dem der Portkatheter zu liegen kommt. Im Falle eines Auftretens werden sie unter ärztlicher Kontrolle in üblicher Weise behandelt.

Eine postoperative Gabe von Antibiotika zur Verhinderung postoperativer Entzündungen wird in der Regel nicht empfohlen.

Eine postoperative Thromboseprophylaxe über 3-4 Wochen ist umstritten, scheint zur Zeit aber zunehmend empfohlen zu werden.

Eine postoperative Blutung (Hämatom) sollte primär konservativ behandelt werden.
Die seltene Komplikation eines Pneumothorax (Eintreten von Luft in den Lungenspalt) durch Verletzung des Brustfelles (Pleura) während der

Operation wird entweder durch die obligate Röntgenkontrolle nach dem chirurgischen Eingriff entdeckt, oder durch eine Röntgenuntersuchung wegen Auftretens von Atemschwäche, Luftnot, Angstzuständen, Hustenreiz. In diesen Fällen ist häufig eine mehrtägige Drainage des Pleuraraumes (Pleuradrainage) zum Absaugen der Luft erforderlich, bis die Verletzung sicher verklebt ist und der Patient wieder nach Hause entlassen werden kann.

Portpflege

Wird im Umgang mit einem Port und dessen Versorgung auf die nachfolgenden Punkte geachtet, können Komplikationen weitgehend vermieden und eine lange Verweildauer garantiert werden.

Der richtige Umgang mit der Portnadel, Legen, Fixieren und Ziehen und der Anschluss des Infusionssystems und -beutels sollte unter Anleitung durch geschultes und autorisiertes Fachpersonal erlernt werden. Schulungen und Hospitationen werden vielerorts, auch bei uns in der Praxis, angeboten. Zu beachten sind eine saubere keimfreie Unterlage (evtl. auch einmal in "Not"situationen zu Hause eine mit 95°C gewaschene und gebügelte Serviette oder ein Geschirrtuch) oder für die parenterale Ernährung mitgelieferte sterile Unterlagen.

Vor jeder Manipulation am Port und zur Zubereitung der Infusionslösung sind die Hände gründlich zu waschen und zu desinfizieren. Die Hautdesinfektion an der Einstichstelle hat sorgfältig zu erfolgen (einsprühen mit Hautdesinfektionsmittel und zuwarten, bis das Desinfektionsmittel angetrocknet ist). Auf Sterilität ist auch beim Ziehen der Portnadel zu achten, ebenso wie auf die Entlüftung des Punktionssystems mit 0.9% NaCl-Lösung vor Punktion der Portkammer.

Der Port sollte, wenn eine Infusion oder Ernährungslösung abgenommen und die Portnadel nicht gezogen wird, mit 20ml physiologischer Kochsalz--lösung gespült werden.
Vor dem Ziehen der Portnadel (unter sterilen Bedingungen, wie beim Legen der Nadel) wird empfohlen, den Port mit 20ml physiologischer Kochsalzlösung zu spülen bzw. - zumindest bei anschließender längerer Nicht-Nutzung - mit einer Lösung aus 50-100 IE Heparin/ml 0.9%NaCl, letzteres zur Vorbeugung eines Verschlusses des Katheters (Thrombosen).

Allerdings gibt es auch Arbeiten, die zeigen, dass der Zusatz von Heparin nicht mehr bringen soll als physiologische Kochsalzlösung allein. Andererseits wird auch auf Gefahren einer Heparin-Überdosierung hingewiesen (wie Gerinnungsstörungen, Osteoporose) oder auf die Gefahr einer HIT (Heparin-Induzierte-Thrombopenie). Vitamin-C- oder Alkohollösungen verwenden wir nicht zur Spülung des Ports. Seit einigen Jahren wird auch eine Katheter-Blockierung mit einem Taurolidin Derivat als antimikrobiellem Bestandteil in 4%iger Citrat-Lösung angeboten zur Vermeidung von Katheter-assoziierten Infektionen und Katheter-Durchflußproblemen (Tauro-Lock ®, Tauro-Lock ®-Hep 100). Die Kosten werden bei klinischer Indikation teilweise von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen.

Nach unseren Erfahrungen kann das Ziehen der Portnadel nach entsprechender Schulung auch durch Angehörige und Pflegekräfte nach vorheriger Spülung des Portsystems durchgeführt werden.

Hautdesinfektion und kleiner Pflasterverband schließen das Ziehen der Nadel ab. Eine Portnadel lassen wir in der Regel drei bis vier Tage, aber nicht länger als 6 Tage liegen, um Druckstellen/Infektionen vorzubeugen.

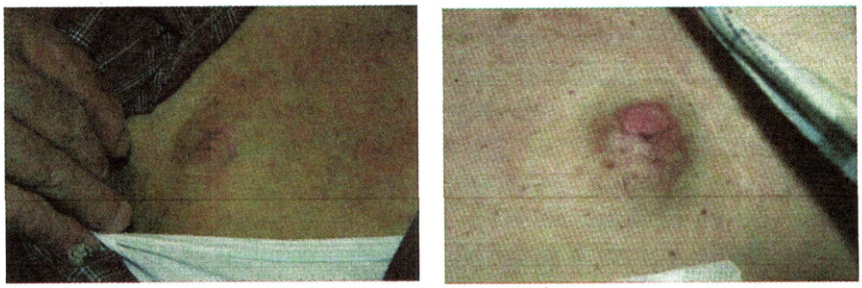
Bei Nichtbenutzung des Ports Wochen oder Monate wird vielfach empfohlen, den Port alle vier bis sechs Wochen in oben erwähnter Weise zu spülen. Aber auch größere Zeitabstände werden diskutiert.

Auch bei guter Pflege kann es allerdings unter Umständen doch einmal zu Komplikationen kommen. Diese sind, abgesehen von lokalen Infektionen, sehr selten. Da sie sehr selten und daher möglicherweise nicht immer dem Betreuer gegenwärtig sind, seien die wichtigsten Komplikationen, die wir, abgesehen von Druckstellen, als Einzelfälle in den letzten 15 Jahren beobachten konnten, im Folgenden kurz aufgeführt.

Komplikationen und deren Behandlung

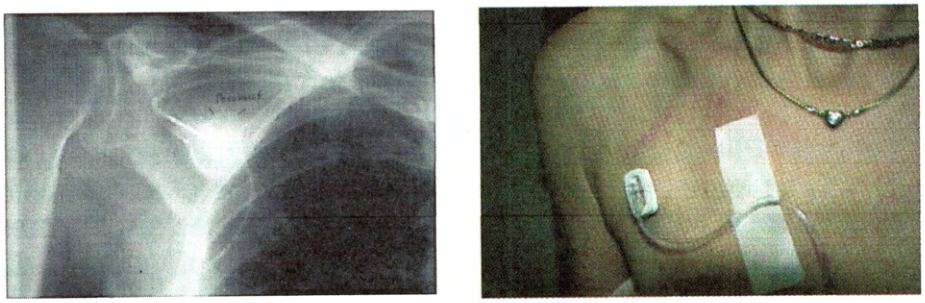
Druckstellen und lokale Infektionen sind erkennbar an Schwellung, Hautrötung, Macerationen und Schmerzen an der Einstichstelle. Zu langes Liegen der Portnadel und unsteriler Umgang sind die wesentlichen Gründe. Hautläsionen sollten z.B. mit Betaisodona-Salbe oder vergleichbaren Salben steril verbunden werden. Der Port sollte vorübergehend bis zum Abklingen der Entzündungszeichen nicht genutzt werden. Die beste Vorbeugung gegen Druckstellen ist u.a. ein Auswechseln der Portnadel alle

drei bis vier Tage. Zwischen Legen und Ziehen einer Portnadel sollten auch kurze Zeitpausen eingelegt werden, damit die Haut sich "erholen" kann.



2 typische Beispiele für lokale Komplikationen über der Portkammer, in der Regel infizierte Druckstellen nach zu seltenem Wechsel der Huber-Nadeln

Paravasate, d. h. das Austreten von Flüssigkeit aus dem System im Bereich des Ports bzw. des Katheters, sind erkennbar an Schwellungen an der Einstichstelle bzw. im Verlauf des Katheters, an einem Spannungsgefühl bzw. an Anspannungsschmerzen.



Paravasat mit Schwellung um und über dem Port und Darstellung des Paravasates nach Injektion von Kontrastmittel in die Portkammer

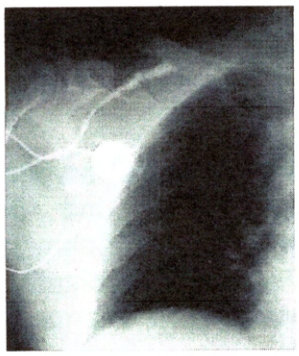
Paravasate *im Bereich des Ports* beobachteten wir

- wenn die Portnadel nicht korrekt gelegt wurde
- wenn die Portnadel durch Kleidung oder übermäßige Bewegungen doch einmal aus der Kammer herausgezogen oder aber durch Lagewechsel bei noch sehr adipösen Patienten sozusagen aus der Portkammer herausgehebelt wurde

- nach zu kräftigem Spülversuch bei gegebener aber noch nicht erkannter Okklusion des Katheters; die Flüssigkeit tritt dann entlang der Portnadel aus der Kammer in das umliegende Gewebe aus.

Paravasate *längs des Katheters* haben wir bisher bei 2 Patienten beobachtet.

Einmal hatte sich die Ligatur gelöst, mit der der Katheter in die Vene eingebunden wird. Der Katheter ist dann in den nachfolgenden Wochen langsam aus der Vene herausgerutscht. Druckgefühl und kleine Schwellung unterhalb des Schlüsselbeins waren die Beschwerden der Patientin. Der Chirurg legte einen neuen Katheter.

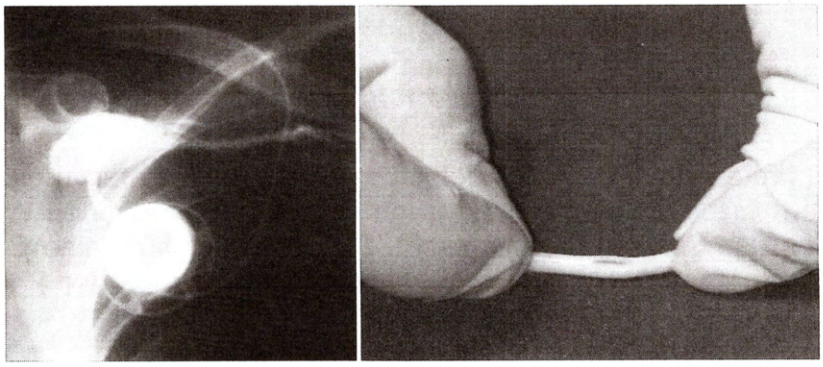


Kontrastmitteldarstellung einer Paravasation, nachdem sich die Katheterspitze aus der Vene zurückgezogen hat, weil die Ligatur nicht fest genug gezogen war

Bei der zweiten Patientin kam es zweimal im Abstand von einigen Wochen zu einem Paravasat, dort, wo der Katheter über der 1.Rippe das Schlüsselbein unterkreuzte (sog. Pinch-Off-Syndrom). Röntgenologisch ließ sich jeweils ein Austritt von Kontrastmittel aus dem Katheter aus einem kleinen Leck nachweisen. Bei der chirurgischen Entfernung des Katheters zeigte sich jeweils ein kleiner, ca. 5-8 mm langer Einriss auf beiden Seiten der Katheterwand, so als ob mit einer kleinen Lanzette der Katheter durchstochen worden wäre. Die gleiche Patientin wurde nach dem letzten Katheterwechsel dann komplikationslos über den Port therapiert bzw. versorgt. Auch diese Patientin klagte jeweils über Schwellung und Druckgefühl im Bereich der Leckage.

Die beschriebenen Paravasate bzw. deren Ursachen ließen sich jeweils schnell durch ein Anspritzen der Portkammer über die Portnadel mit

0.9%iger NaCl-Lösung bzw. einem Röntgenkontrastmittel unter Röntgendurchleuchtung klären und dann korrigieren.



Kontrastmitteldarstellung einer Paravasation über einen Einriß des Katheters (Materialfehler? Andere Ursache?)

Bei Diagnose eines Paravasates sollte die Infusion sofort gestoppt werden und nach der Ursache gesucht werden. Kühlen und Abziehen freier Flüssigkeit können indiziert sein. Die weiteren Maßnahmen müssen mit dem Arzt besprochen werden. Für den Fall eines Zytostatikum-Paravasates sei darüber hinaus auf die Fachliteratur zum Thema **"Umgang mit Zytostatika"** verwiesen.

Einen **Katheterverschluss (Okklusion)** erkennt man daran, dass es nicht möglich ist, Flüssigkeit über den Port zu injizieren oder/und Blut aus dem Port anzusaugen.

Ist der *Port irreversibel verstopft*, d. h. **es können weder Blut angesaugt noch Flüssigkeiten injiziert/infundiert werden**, sei es als Folge eines Verschlusses durch Blutgerinnsel oder durch Auskristallisation/Ablagerung zugeführter Ernährungslösungen in Folge nicht ausreichender Spülung bzw. Blockung, so muss der Port vom Chirurgen entfernt und neu verlegt werden.

Ist der ***Port für Infusionen noch zu nutzen, es kann aber kein Blut mehr aspiriert werden,*** dann kann die Ursache in einer Teilthrombosierung bzw. Teilstenosierung liegen, oder darin, dass die Katheterspitze sich beim Ansaugen so unglücklich an die Venenwand anlegt, dass kein Blut mehr angesaugt werden kann.

Bei einer Teilstenosierung bzw. im Falle von Fibrinablagerungen an der Katheterspitze kann der Portkatheter häufig - auch nach vergeblicher Spülung mit einer Heparinlösung - mit einer **Spülung mit Urokinase** schnell wieder durchgängig gemacht werden.

Hierzu wird eine Ampulle Urokinase 10.000IE in 2ml Aqua destillata aufgelöst, über die Portnadel injiziert und die urokinasehaltige Flüssigkeit für 20-30 Minuten in dem Katheter belassen. Dann wird die Urokinase mit einer 5cm³ Spritze aspiriert (nicht über den Port in die Vene einspritzen!!). Anschließend kann nach Ansaugen der Urokinase-Spüllösung in den meisten Fällen der Port mit 0.9%iger NaCl gespült werden. Der Portkatheter ist wieder frei durchgängig. Ist eine Urokinase-Spülung beim ersten Versuch nicht erfolgreich, kann sie gleich wiederholt werden.

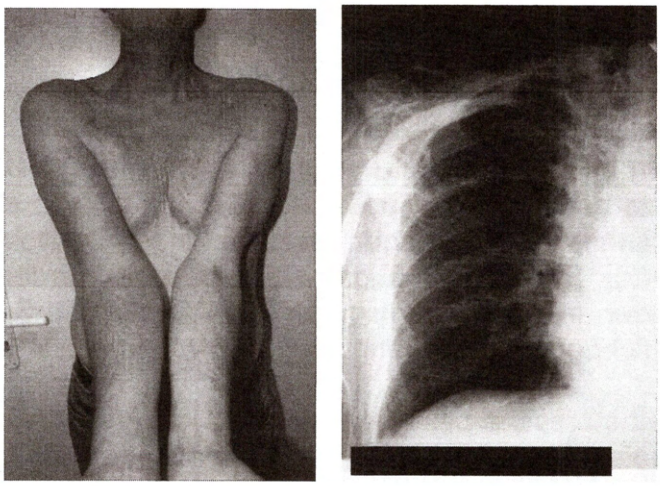
Legt sich die Katheterspitze beim Ansaugen an die Venenwand an, dann hilft häufig ein tiefes Ein- und Ausatmen des Patienten, ein Lagewechsel oder ein Anheben des Armes.

Einmal haben wir auch die *Situation vorgefunden,* ***dass sich Blut aspirieren ließ, dass aber keine Infusion oder Injektion möglich war.*** Hier war es zu kleinen Gerinnselbildungen/Auskristallisierungen in der Portkammer gekommen, die zwar ein Aspirieren von Blut erlaubten, bei Infusionen/ Injektionen aber ventilartig den Zugang zum Katheter verlegten. Hier wurde ein Auswechseln der Portkammer erforderlich.

Venenthrombosen nach Legen eines Portsystems sind selten. Am bekanntesten ist eine Thrombose der Vena subclavia, sehr selten allein oder gleichzeitig eine Thrombose der Vena iugularis oder eine Thrombose in der Vena cava um die Portspitze herum.

Erste Anzeichen einer Thrombose im Bereich der Vena axillaris /subclavia sind die Symptome eines Spannungsgefühls im Hand-, Unterarm- und Oberarmbereich mit unterschiedlicher sichtbarer Schwellung und rotbläulicher Verfärbung und evtl. Hervortreten der Venen in der Haut im Bereich von Schulter und Oberkörper (Kollateral-=Umgehungskreislauf). Ort und Ausdehnung der Thrombose lassen sich teilweise allein mit Ultraschall, ansonsten mit einer Kontrastmitteldarstellung der Venen des Armes und Schulterbereiches der betroffenen Seite klären, eine Thrombose der Vena jugularis durch die Ultraschalluntersuchung und eine

Thrombose im Bereich der Katheterspitze durch eine Computertomographie mit gleichzeitiger Kontrastmittelgabe oder eine MR-Angiografie.

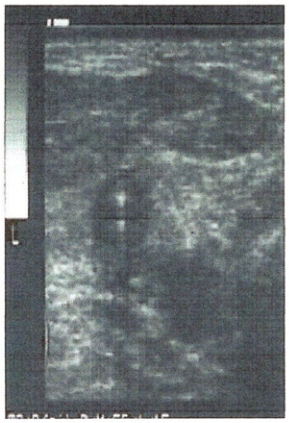


Beispiel für eine Thrombose der rechten v. subclavia nach Port-Verlegung

Wenn die Katheterspitze frei ist, kann der Port in der Regel weiter benutzt werden. Die Schwellung des Armes bildet sich eventuell durch Rekanalisation unter möglichst zeitnah eingeleiteter Blutverdünnung (Antikoagulation) mit sogenanntem niedermolekularen Heparin zurück, das subcutan auch vom Patienten selbst über Wochen appliziert werden kann, ansonsten durch Ausbildung von Kollateralkreisläufen.

Ein anderes Zeichen einer v. jugularis interna und externa Thrombose kann eine Schwellung der betreffenden Halsseite sein (einseitige obere Einflussstauung).
Äußerst selten kommt es als Komplikation einer Venenthrombose insbesondere im Bereich der Portspitze der Vena cava zu einer sogenannten **Lungenembolie.** Thrombotisches Material löst sich und wird mit dem Blutstrom in die Lunge transportiert. Dort kommt es zu Verschlüssen kleiner arterieller Gefäße oder ganzer Gefäßabschnitte. Je nach Ausmaß der Verschlüsse klagt der Patient über atemabhängige Schmerzen oder über eine unterschiedlich ausgeprägte Luftnot, von leichter Luftnot bei körperlichen Anstrengungen bis zu bereits starker Luftnot bei kleinster Anstrengung, wie Aufstehen, Gehen, Anziehen oder Essen oder sogar in

Ruhe. Bei jedem begründeten Verdacht auf eine Lungenembolie sollte der Patient sich sofort in kompetente ärztliche Behandlung zur weiteren Diagnostik und Therapie begeben.



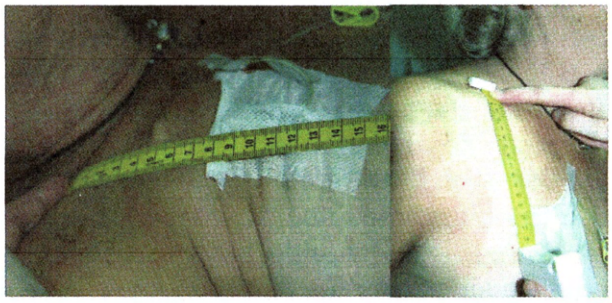
Jugularvenen-Thrombose (heller Reflex) nach Umschlag der Katheterspitze aus der v.cava superior in die v.jugularis externa rechts.
Der Patient klagte nach 1-jähriger Chemotherapie über den Port plötzlich über "entzündliche" Beschwerden seitlich des Kehlkopfes. Der Katheter blieb durchgängig. Der Katheter wurde von den Chirurgen komplikationslos gewechselt. Die "Entzündung" klang wieder ab.

Wir selbst haben in den letzten 15 Jahren eine einzige schwere Lungenembolie erlebt. Die Patientin kam mit atemabhängigen Schmerzen und schwerster Luftnot zu uns und wurde unter dem Verdacht auf eine Lungenembolie sofort in die Notaufnahme eines Krankenhauses geschickt. Sie verblieb mehrere Tage auf der Intensivstation. Unter adäquater Therapie bildete sich die Symptomatik zurück. Die Patientin wurde von dieser Seite wieder beschwerdefrei. Gleichzeitig gelang es durch die Chemotherapie, die Lebermetastase so zu verkleinern, dass sie operativ entfernt werden konnte. Die Patientin blieb in den folgenden drei Jahren tumorfrei und erfreute sich guter Gesundheit.

In 0.8% - ca 7% kommt es zu einer **Infektion des Postsystems**, d.h. zu einer bakteriellen Besiedlung von Portkammer und Katheter. Typisch sind hierfür kurze Zeit nach einer Portnutzung auftretende Temperaturen, bis zu schwerem Schüttelfrost und Temperaturanstieg bis um 41 Grad. Es kann versucht werden, durch konsequente Therapie mit Antibiotika über mindestens 14 Tage mit gleichzeitiger Katheter-Blockade die Infektion zu bekämpfen, am besten nach Antibiogramm. Häufig bleibt aber nur die Explantation des Ports mit späterer Neuimplantation eines neuen Ports auf der anderen Seite nach Abklingen der Infektion.

Wichtigste Voraussetzung zur Verhinderung einer Portinfektion ist ein sauberes und steriles Arbeiten am Port mit sterilen Handschuhen oder nach der "no touch" Methode.

Abknickung des Port-Katheters durch lageabhängige Verschiebung der Portkammer:
auch eine andere "Komplikation" haben wir bisher nur ein einziges Mal erlebt. Eine Patientin kam kurze Zeit, nachdem der Port verlegt war, zu uns, weil ihr eine im Ausmaß wechselnde Erhebung im Verlauf des Katheters unterhalb des Schlüsselbeins zunächst vor dem Spiegel und dann beim Abtasten aufgefallen war. Der Befund bestätigte sich bei uns beim Punktionsversuch des Ports in üblicher sitzender Haltung. Es tastete sich eine Erhabenheit, die auch von Seiten der Konsistenz an eine Abknickung des Katheters denken ließ. Bei dem Versuch, den Katheter im Liegen sonographisch nach Abnahme des BH darzustellen, ließ sich diese Erhabenheit nicht mehr tasten. Wie die spätere röntgenologische Kontrolle bestätigte, wurde der Port, der wohl aus kosmetischen Gründen im Bereich des oberen Brustansatzes implantiert worden war, durch den BH um 3-4 cm angehoben, so dass es zum Aufwerfen und zur Schlingen-



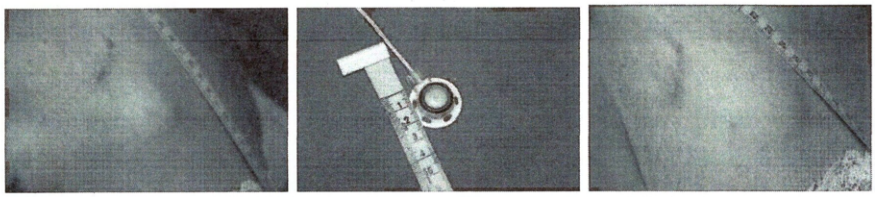
Abknickung des Port-Katheters durch lageabhängige Verschiebung des Ports. Links: Abknickung des Katheters im Liegen, rechts: gestreckter Verlauf des Katheters im Stehen. Der Port verschiebt sich ca. 4 cm nach unten

bildung des Katheters unterhalb der Klavicula kam, die dann zu dem auffälligen, auch optisch störenden Tastbefund führte. Mit dem Ziel der Erhaltung der Funktionstüchtigkeit des Portsystems wurde der Port vom Chirurgen nach oben versetzt. Die Problematik war behoben.

Abknickung des Port-Katheters durch Armbewegungen:
als bei einer Patientin nach der Portimplantation Blut abgenommen und

anschließend die Chemotherapie angeschlossen werden sollte, fiel auf, das manuell das Durchspülen und das Anziehen von Blut nur unter deutlich erhöhtem Zug bzw. Druck möglich war. Die Infusionspumpe konnte in üblicher halbsitzender Stellung der Patientin aber nicht den nötigen Druck aufbauen. Beim Anheben des Armes im Schultergelenk um ca gut 45 Grad war dagegen alles problemlos möglich. In üblicher sitzender Stellung mit mehr oder weniger anliegenden Armen traten wieder die bekannten Probleme auf. Dieser Effekt war reproduzierbar. Im anschließenden Röntgenbild bestätigte sich eine Einklemmung des Katheters beim Durchtritt zwischen Schlüsselbein und 1. Rippe bei anliegendem Arm und eine Aufhebung der Engstellung bei um mehr als 45 Grad abgewinkeltem Arm. Da die Patientin keine operative Korrektur wollte, war dieses "Spiel" auch in der Folgezeit wiederholt zu beobachten.

Verdrehung des Ports:
die Portkammer wird in der Regel mit zwei Haltefäden an der Muskulatur fixiert, so dass die Portkammer nicht verrutschen oder sich verdrehen kann. Normalerweise zeigt dabei die Silikonschicht (kleiner Durchmesser) nach oben, die harte undurchstechbare Bodenplatte (größerer Durchmesser) nach unten. In den vergangenen 10 Jahren haben wir es zweimal erlebt, dass bei der Vorbereitung zur Punktion der Portkammer auffiel, dass der zu tastende Portanteil wesentlich breiter war als bei den vorangegangenen Punktionen. Auch bei der sonographischen Kontrolle zeigte sich dann, dass die Bodenplatte nach oben zeigte, d. h. dass der Port sich – ohne



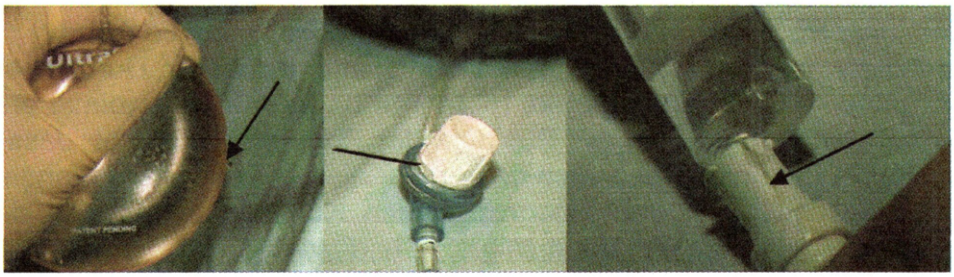
Umdrehung des Ports in der Porttasche, ohne dass die Patientin etwas Außergewöhnliches bemerkt hat. Die Silikonmembran zeigt nach unten, die Portkammer kann nicht punktiert werden. Ursache: Lösen eines Haltefadens. Korrektur nur durch chirurgischen Eingriff möglich.

dass der Patient es selbst gemerkt hat - umgedreht hatte. Die Drehung konnte in einem Fall leicht von außen manuell korrigiert werden, aber nicht dauerhaft. Diese "Komplikation" war aber problemlos durch den Chirurgen

zu beheben. Der Chirurg drehte den Port im Rahmen eines kleinen Eingriffs wieder um und fixierte ihn erneut. Der Port war wieder benutzbar.

Probleme mit den Infusionssystemen:
sehr selten kann es auch einmal zu Problemen mit den Infusionssystemen kommen - abgesehen von gelegentlichen "Störungen" seitens elektronischer Pumpen, die sich oft als Bedienungsfehler herausstellen.

Ein Patient klagte einmal darüber, dass die Tragetasche, in der die tragbare Pumpe unterbegracht war, mit der Dauer der Infusion zunehmend durchnässte. Ursächlich fand sich ein kleines Leck in der Schweißnaht des Reservoirbeutels, welcher Ursache auch immer.
Zwei Patientinnen klagten über eine mit der Dauer der Infusion zunehmende Durchnässung der Kleidung nahe der Tragetasche bzw. in der Nähe des Grippers. Ursächlich zeigte sich, dass das Einfüllventil nahe des Reservoirs nicht vollständig abschloß bzw. dass der Konus zum Anschluß des Infusionssystems einen Sprung aufwies.



Seltene „Komplikationen" infolge von Undichtigkeiten in den Infusionssystenen.

Ein anderer Patient berichtete, dass er in der vorangehenden Nacht im "nassen" Bett aufgewacht sei, nachdem seine Katze den zuführenden Infusionsschlauch von ihm unbemerkt durchgebissen hatte.

Zusammenfassend stellen die hier geschilderten „Erfahrungen" äußerst seltene Komplikationen dar, die - wenn bekannt und umsichtig betreut und behandelt - eine abgewogene und ärztliche Indikationsstellung zur Versorgung eines Patienten mit einem Port nicht beeinträchtigen sollten.

VII) ANDERE TUMORERKRANKUNGEN DER BAUCHSPEICHELDRÜSE

Neuroendokrine Tumore

Die neuroendokrinen Tumore (NET) des Pankreas werden zusammen mit den hormonbildenden Tumoren des Magens und des Darmes auch als sogenannte GEP-NET zusammengefasst (gastro-entero-pankreatische NET). Diese Tumore sind wesentlich seltener als die sogenannten exokrinen Pankreaskarzinome. Sie entwickeln sich nicht aus dem Drüsengewerbe oder dem Gangsystem, sondern aus den hormonproduzierenden, endokrinen Zellen. Von ihrer Herkunft her gehören diese Zellen zum Nervensystem und von ihrer Ausscheidungsfunktion zu den inneren Drüsen. Daher werden sie auch neuroendokrine Zellen genannt.

Ein Teil dieser Tumore ist **funktionell inaktiv (nicht-funktionelle NET)**, d. h. sie schütten keine Hormone in die Blutbahn aus, obwohl sie diese oder deren Vorläufersubstanzen enthalten, oder aber sie produzieren und sezernieren Hormone, die im Organismus zu keinen funktionellen Störungen führen, wie z.B. das Pankreatische Polypeptid PP. Im allgemeinen wachsen diese Tumore eher langsam. Erst wenn sie größer werden, führen sie durch Verdrängung benachbarter Organe zu Beschwerden. Sie werden daher oft erst lange Zeit, oft Jahre nach ihrer Entstehung diagnostiziert.
Etwa 2/3 der GEP-Tumoren produzieren Hormone und geben diese in das Blut ab (**funktionelle NET**). Je nachdem, welches Hormon produziert wird, können unterschiedliche Beschwerden und Symptome folgen (vergl. Tabelle auf Seite 221).

Einige dieser Tumoren treten auch im Rahmen einer sogenannten **multiplen endokrinen Neoplasie** (funktionell aktiv oder inaktiv) auf, d.h. von Erkrankungen, wo es zu endokrinen Tumoren in verschiedenen Organen eines Patienten kommen kann.

Die NET zeigen eine unterschiedliche **Gut- bzw. Bösartigkeit**. Insulinome sind z. B. ganz überwiegend gutartige Tumore, Gastrinome dagegen überwiegend bösartig.

Die **Diagnose** basiert auf den von den Patienten geschilderten Symptomen und auf dem Nachweis der Hormone und/oder Tumormarker im Blut oder im Gewebe.
Einmal gibt es die speziellen, im Blut und Gewebe nachweisbaren Hormone der funktionell aktiven Tumore, wie das Insulin, Gastrin, 5-HIES, Glucagon, C-Peptid, Somatostatin und VIP (siehe auch Tabelle).

Zum anderen gibt es für die nicht-funktionell und die funktionell aktiven Tumore mehr oder weniger in das Blut abgegebene "Tumormarker" bzw. nicht-funktionell aktive Hormone.

Erfreulicherweise gibt es eine Art Breitspektrum-Tumormarker für NET: das Chromogranin A (CgA), das auch in den meisten endokrinen Tumoren nachgewiesen werden kann. Andere Tumormarker sind die NSE (Neuro-Spezifische-Enolase), sog. α-Untereinheiten von Glycoproteinen (αSU) Tachykinine (Neurokinin A) oder auch das Pankreatische Polypeptid (PP), das von einigen neuroendokrinen Tumoren in das Blut abgegeben wird, aber funktionell inaktiv ist.

Wie das CA 19-9 für das duktale exkretorische Pankreaskarzinom ist das CgA kein Marker für die Frühdiagnostik eines NET, aber - zusätzlich zur Differentialdiagnose zwischen exokrinen und endokrinen Tumoren - ein sehr wichtiger Verlaufsparameter.

Auch das CA 19-9 kann zur Differentialdiagnose beitragen. Bei einem Patienten, der einen ausgedehnten metastasierten Pankreastumor hat, dem es trotzdem aber noch klinisch gut oder auch sehr gut geht, muß immer differentialdiagnostisch auch an einen NET gedacht werden.
Zeigt dieser Patient im Serum aber ein deutlich erhöhtes CA 19-9, dann ist nach unserer Erfahrung eigentlich immer von einem duktalen Pankreaskarzinom, und nicht von einem NET auszugehen.

Bei Verdacht auf NET werden diese über die bildgebenden Verfahren, wie im Abschnitt Pankreaskarzinom beschrieben, lokalisiert. Hier stehen Ultraschall, Computer-Tomographie, MRT, Endosonographie sowie die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie und das PET-CT, insbesondere das Somatostatin-Rezeptor-PET/CT im Vordergrund. Diese Tumore sind in der Regel infolge ihrer Stoffwechselaktivität sehr gut durchblutet und daher auch früh mit einer Angiographie, meist diagnostisch in Form der MRT-Angiographie, erfassbar.

Primäres Ziel der **Therapie** ist die **Entfernung des Tumors** durch den Chirurgen. Im Falle noch "gutartiger" Tumoren, die auf die Bauchspeichel-

Tumor(syndrom-) bezeichnung	Hormonprodukt	Klinische Leitsymptome	Labortests
a) Insulinom	Insulin	Nüchternhypoglykämie Bewusstseinsstörungen Sehstörungen	Proinsulin Glucose i. S. Insulin i. S. Fastentest
b) Gastrinom (Zollinger-Ellison-Syndrom)	Gastrin	Rezidivierende Gastroduodenalulzera, Steatodiarrhoe	Gastrin i. S. Sekretin-Stimulationstest
c) Verner-Morrison-Syndrom	vasoaktives intestin. Peptid, Pankreat. Polypeptid, Prostaglandin E	wässrige Diarrhoe, Hypokaliämie Hypo- bzw. Achlorhydrie	VIP i. S.
d) Glukagonom	Glukagon	Nekrolytisches Erythem, Diabetes mellitus	Glucagon i. P. Glucose i. s.
e) Karzinoid	Serotonin, Kallikrein, Substanz P	Diarrhoe, "Flush", Kardiopathie, Asthma bronchiale	5-Hies im Urin
f) Somatostatinom	Somatostatin	Diabetes mellitus, Steatorrhoe, Gastrale Hypochlorhydrie	Somatostatin i. S
g) GRFom	Akromegalie	Vergrößerung der Körperendglieder oder vorspringender Köperteile	GRH i. S.
h) Multiple endokrine Adenomatose (MEA) Typ I Wermer-Syndrom Typ II Sipple-Syndrom	wie unter a), b) bzw. d), Nebenschild-drüsenhormone, Schilddrüsen- und Nebennieren-markshormone, gel. wie unter a) bzw. b)	unterschiedlich, je nach Überwiegen einer Tumorkomponente	siehe oben, Hypophysenhormone (Wachstumshormon, Prolaktin, ACTH)

Relevante neuroendokrine Tumore und Multiple endokrine Neoplasien

drüse begrenzt sind, ist dies in der Regel möglich, da diese Tumoren in der Regel nicht so sehr invasiv (wie die exokrinen Pankreaskarzinome) wachsen, sondern mehr expansiv, d.h. verdrängend.

Ist eine Resektion nicht möglich, sind **medikamentöse Maßnahmen** einzusetzen, die einmal bei funktionell aktiven NET´s die Beschwerden lindern und damit die Lebensqualität des Patienten verbessern sollen, zum anderen bei den funktionellen und nicht-funktionellen aber auch das Tumorwachstum stoppen bzw. zurückdrängen sollen.

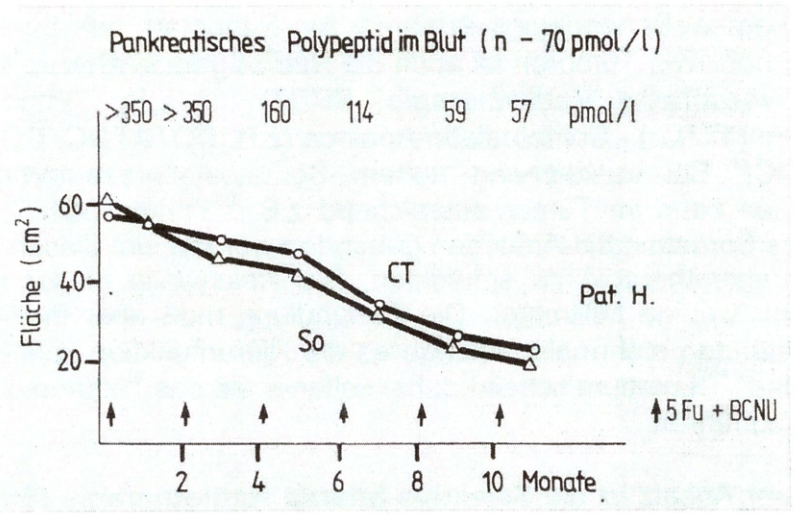
Zur Besserung der klinischen Symptomatik sind einerseits Medikamente einzusetzen, die an den Erfolgsorganen ansetzen. Hierher gehören z.B. die Protonenpumpenhemmer zur Reduktion der Magensäuresekretion bei Gastrinomen. Dann kann spezifisch z.B. die Insulinsekretion durch Diazoxide gehemmt/reduziert werden, nach neueren Untersuchungen evtl. auch durch neue Substanzen wie Evorolimus (mTOR Inhibitor). Es hemmt ein Protein (mTOR ="mammalian Target of Rapamycin"), das für die zelluläre Signaltransduktion von Bedeutung ist.

Darüber hinaus gibt es Medikamente, die für einen universellen Einsatz bei den unterschiedlichen Typen von GEP-NET-Tumoren, den funktionellen und den nicht-funktionellen, eingesetzt werden, und die sowohl die Sekretion der Hormone als auch das Wachstum der Tumore beeinflussen können.

Hierzu gehören **Somatostatin-Analoga**, die mittels entsprechender Injektionshilfen täglich oder besser als Monatsdepot verabreicht werden, und **Interferone** (tägliche oder zweitägliche Applikation). Auch wenn der Wirkungsmechanismus noch nicht genau bekannt ist, können Interferone die Vermehrung von Tumorzellen über die Zellteilung blockieren oder die Oberfläche der Tumorzellen so verändern, dass das Abwehrsystem der weißen Blutkörperchen sie als feindliches Ziel erkennen und angreifen kann. In der Regel wird bei GEP-Tumoren das Alpha-Interferon angesetzt.

Im Gegensatz zu den anfänglichen Erwartungen haben das Somatostatin und Interferon neben ihrer vielfach guten Wirkung auf die klinischen Symptome durch Hemmung der Hormonproduktion ganz überwiegend nur eine stabilisierende Wirkung auf die Tumorgöße.

Daher hat die **Chemotherapie** dieser Tumore wieder an Boden gewonnen. Grundsätzlich sollte sie versucht werden, wenn andere Therapiemöglichkeiten fehlgeschlagen sind. Grundsätzlich können gute, auch längerfristige Ergebnisse erreicht werden. Bevorzugt wurde über viele Jahre eine Chemotherapie mit Streptozotocin + 5FU oder von Streptozotocin + Doxorubicin.
Höhere Erfolgsraten werden in neueren Arbeiten mit 5 FU, Dacarbazin, Epirubicin oder Capecitabine und Temozolomid berichtet.



Ansprechen eines metastasierten neuroendokrinen Tumors des Pankreas (Kopf), der das Pankreatische Polypeptid (PP) produzierte, auf eine Kombinationstherapie mit 5FU+BCNU mittels US, CT und der PP-Werte als Tumormarker im Serum (aus: R. Klapdor, G. Klöppel, 1981).

Weitere systemische Therapieansätze sind z. Zt. Therapieversuche mit dem mTOR Inhibitor Evorolimus oder dem multiplen Thyrosinkinase-Inhibitor Sunitinib.

Insbesondere bei Lebermetastasen sind auch lokoregionale Maßnahmen zu erwähnen.

Mittels der transarteriellen **Chemoembolisation (TACE)** werden die Gefäße, die den Tumor oder seine Tochterabsiedlungen mit Blut versorgen, zumindest temporär verschlossen und durch die Freisetzung der Zyto-

statika in den Tumorgefäßen durch die lokal sehr hohen Konzentrationen die Tumorzellen vor Ort zerstört.

Im Falle noch relativ kleiner Lebermetastasen können auch Therapieansätze indiziert sein, wie die perkutane **Alkohol-Injektion (PEI=perkutane Äthanol-Injektion**) oder die **Radiofrequenzablation (RF),** die **Laserinduzierte Thermotherapie (LITT)** oder **die Kryoresektion** (siehe unter „Lokale Therapie von Lebermetastasen).

Ein wirksames Behandlungsverfahren für Patienten mit Somatostatin-Rezeptor-positiven Tumoren ist auch die **Radioligandentherapie (Peptidrezeptor-vermittelte Radiotherapie, PRRT)** mit z.B. ^{90}Yttrium oder ^{177}Lutetium (177Lu) - Somatostatin-Analoga (z.B. DOTATOC, DOTA-TATE, DOTANOC). Bei ausreichend hohem Somatostatinrezeptorbesatz der Tumorzellen kann im Tumor ausreichend z.B. ^{90}Yttrium oder ^{177}Lutetium markiertes Somatostatin-Analogon gebunden werden, um diesen über eine lokale Strahlentherapie zu schädigen. Die Reichweite dieser β-Strahler beträgt nur wenige Millimeter. Die Behandlung muß aber in mehrmonatigen Abständen mehrmals, solange es die Nierenfunktion zuläßt, wiederholt werden. ^{177}Lutetium scheint dabei seltener als das ^{90}Yttrium zu Nierenschäden zu führen.

Ein weiterer Ansatz ist die **Selektive Interne Radiotherapie (SIRT**). Über sog. Microsphären (Durchmesser ca 40 µm) wird eine radioaktive Substanz mit sehr kurzer Reichweite in die tumorversorgenden Gefäße gebracht, z.B. der β-Strahler ^{90}Yttrium, um Lebermetastasen lokal zu bestrahlen („perkutane transarterielle 90Yttrium-Brachytherapie"). Durch Reduktion des Blutzuflusses und die β-Strahlung (HWZ 64 Tage) wird umliegendes Tumorgewebe in einem Durchmesser bis 1 cm zerstört. Das gesunde Lebergewebe wird weitgehend geschont, da dieses - im Gegensatz zu den Metastasen - überwiegend von dem Pfortadergefäßsystem versorgt wird.

Der Einsatz der genannten Therapieverfahren ist sorgfältig abzuwägen in Relation zum Tumor, seiner Lokalisation und Ausbreitung, seiner Proliferationsrate sowie in Relation zu potentiellen Nebenwirkungen der einzelnen Therapieverfahren.

Zystische Pankreastumore und Präkanzerosen

Zystische Pankreastumore stellen weniger als 10 % der Pankreastumore, sie zeigen häufig einen gutartigen Verlauf, aber sie erlauben auch in einigen Fällen eine Prävention eines Pankreaskarzinoms durch rechtzeitige Operation.

Sie sind zu differenzieren von sog. **Pseudozysten**, d.h. zystischen Veränderungen in der Bauchspeicheldrüse nach akuten oder im Rahmen von chronischen Entzündungen der Bauchspeicheldrüse. Die Flüssigkeit ist nicht von einer Zellschicht umgeben, sondern von bindegewebigem (fibrösem) Narbengewebe. Derartige Pseudozysten können sich über Wochen evtl. zurückbilden, sie können gleich groß und dann meist unbeachtet bleiben, oder sie müssen evtl. in Abhängigkeit von der Größe und dadurch bedingten Verdrängungserscheinungen über eine der verschiedenen interventionellen oder operativen Drainagemöglichkeiten drainiert und behandelt werden.

Die **zystischen Tumore der Bauchspeicheldrüse** sollten dagegen in der Regel primär chirurgisch entfernt werden: gutartige organschonend, bösartige nach anerkannten Kriterien der Radikalität mit dem Ziel einer R0-Resektion.

Die häufigsten zystischen Tumore sind **seröse bzw. muzinös (schleimbildend) zystische Tumore.**
Oft handelt es sich um eine Zufallsdiagnose. Die Vorgeschichte hilft insoweit weiter, als in allen Fällen, in denen keine chronische oder akute Pankreatitis zu erfragen ist, primär von einem zystischen Tumor auszugehen ist.

Wie bei den exkretorischen Pankreaskarzinomen gibt es keine spezifischen Symptome. Oberbauchbeschwerden oder Übelkeit, eine Gelbsucht, ein Gewichtsverlust, Stuhlveränderungen oder ein neu auftretender Diabetes, im Rahmen einer allgemeinen Untersuchung unerwartet erhöhte Amylase- und Lipasewerte im Blut können jeweils für sich oder in verschiedenen Kombinationen Anlaß für eine Untersuchung der Bauchspeicheldrüse sein.
Auch heutzutage ist die Differentialdiagnose nicht immer einfach. Ca. 20% der zystischen Tumore werden zunächst als Pseudozysten gedeutet.

Als Beispiel sei eine heute 44 jährige Patientin erwähnt. Im Rahmen der Abklärung von Oberbauchbeschwerden wurde um die Jahrtausendwende eine ca 2.5 cm große Zyste im Schwanz der Bauchspeicheldrüse diagnostiziert. Angesichts der Beschwerden und fehlender Hinweise auf ein Zystadenom in der ERCP und in der Endosonographie wurde trotz fehlender Pankreatitis-Vorgeschichte und nicht-erhöhter Amylase- und Lipase-Werte die Diagnose einer Pankreaspseudozyste gestellt. In den nachfolgenden 9 Jahren vergrößerte sich die "Zyste" auf ca 5 cm im Durchmesser. Im MRT fand sich jetzt eine 5cm große Zyste mit glatter Begrenzung, ohne Enhancement, aber teilweise septiert. In der Endosonographie war die Zyste echofrei, aber vereinzelt wurde Septenbildung mit Ausbildung kleiner "Tochterzysten" und diskreten Wandunregelmäßigkeiten beschrieben. Darauf wurde dann doch auf eine Operation gedrängt (Linksresektion mit Splenektomie, da die Milzarterie nicht abzutrennen war). Der Pathologe fand das Bild eines seromuzinösen Zystadenoms.

Man unterscheidet bei den serösen und muzinös zystischen Tumoren weiter **gutartige, bösartige und sog. Borderline Tumore**, das sind Tumore im Grenzbereich zwischen Gut- und Bösartigkeit, sozusagen Übergangsformen zur Bösartigkeit.

Die wichtigsten serösen zystischen Tumore sind das **seröse mikrozystische Adenom** ("Honigwabenstruktur"), das **seröse oligozystische (makrozystische) Adenom** und ein sog. **von Hippel-Lindau assoziiertes zystisches Adenom**.
Die Mehrzahl dieser Tumoren ist gutartig, sie werden organschonend reseziert, heute vielfach auch schon durch "Schlüssellochoperation", d.h. laparoskopisch.

Bei kleinen serösen Zystadenomen (<2-3 cm), die sich im zeitlichen Verlauf nicht ändern, kann auch zunächst beobachtet werden. Voraussetzung ist eine vermeintlich sichere Differentialdiagnose zwischen einem serösen und einem muzinösen Zystadenom und einem wenn auch seltenen, aber doch auch beschriebenem serösen Zystadenokarzinom.

Im Gegensatz zu den serösen zystischen Tumoren kommen die **schleimbildenden (muzinös zystischen) Zystadenome** fast ausschließlich bei Frauen vor. Sie liegen überwiegend im Körper-Schwanz-Bereich der Bauchspeicheldrüse. Es sind meist größere, runde, zystische Tumore,

deren Schleim in der Regel nach perkutaner oder endosonographischer Punktion hohe CEA-Werte aufweist. Alle muzinösen Zystadenome gelten als sog. Borderline-Tumore. Ca 25% sollen zum Zeitpunkt der Diagnostik bereits bösartig sein. Alle muzinösen zystischen Tumoren gehören operativ entfernt – als Prävention einer evtl. späteren karzinomatösen Entartung oder bereits als Therapie eines muzinös-zystischen Karzinoms, wobei diese Tumoren auch im Falle einer Bösartigkeit noch eine im Vergleich zu den duktalen Karzinomen günstige Prognose aufweisen.

Ein sehr seltener zystischer Tumor ist die **solid pseudopapilläre Neoplasie (Frantz-Tumor)**. Dieser Tumor, bei dem die "Zysten" zentrale Nekrosen des Tumors darstellen (daher "pseudozystisch) kommen vorwiegend bei jungen Mädchen und jungen Frauen. Sie sollte ebenfalls nach den Kriterien der radikalen Tumoroperation reseziert werden, haben dann aber in der Regel eine gute Prognose.

Eine wichtige Entität der zystischen Pankreastumore sind die sog. **IPMN`s (Intraduktale-Papillär-Muzinöse Neoplasie**). Es sind im Gangsystem der Bauchspeicheldürse (intraduktal) gelegene papilläre Wucherungen (>1cm) schleimproduzierender Zellen, die einen meist zähglasigen Schleim bilden, der den betroffenen Abschnitt des Gangsystems so erweitert, dass Zysten entstehen, die mehrere Zentimeter im Durchmesser erreichen können.
Diese Tumore kommen häufiger bei Männern als bei Frauen vor und liegen überwiegend im Kopfbereich der Bauchspeicheldrüse.
Sie können vorwiegend vom Hauptgang ausgehen **Hauptgang (MD)-Typ)** oder von den Seitenästen des Gangsystems **(Seitengang (BD)-Typ)**.
Sie können unifokal, aber auch multifokal auftreten oder auch diffus das ganze Gangsystem betreffen.
Histologisch können sie alle Übergänge vom gutartigen Adenom (Typ A, niedrige Dysplasie) über den Borderline-Typ (Typ B, intermediäre Dysplasie) und über das Carcinoma in situ (IPMN Cis, hochgradige Dysplasie) bis zum invasiven Karzinom (IPMN Ca) aufweisen. Insgesamt findet man diese verschiedenen Veränderungen in jeweils 20-30%. Immunhistochemisch lassen sich mit Muzinantikörpern 4 Typen mit unterschiedlicher Prognose abgrenzen: der gastrische, intestinale, pankreatobiliäre und onkozytäre Typ.
Beim Hauptgang-Typ findet sich hohes Malignitätsrisiko, es finden sich in ca 20% Carcinomata in situ bzw. in gut 40% invasive Karzinome, beim Seitenast-Typ dagegen nur in jeweils ca 10 %.

Hauptgang-IPMN`s werden wegen ihres hohen malignen Potentials radikalchirurgisch reseziert, das Ausmaß – Kopfresektion, Linksresektion oder totale Duodenopankreatektomie - richtet sich nach den Befunden in den bildgebenden Verfahren bzw. nach dem intraoperativen Befund und der Schnellschnittuntersuchung während der Operation.

Im Falle einer Seitenstrang-IPMN wird differenzierter vorgegangen. Bei Veränderungen >3cm, Wandverdickungen, klinischen Symptomen und/-oder nachgewiesenen Tumorzellen und hohen Tumormarkern im Zysteninhalt wird von einem hohen Malignitätsrisiko ausgegangen und ein operativer Eingriff empfohlen.

Bei Läsionen ohne derartige Zeichen eines hohen Risikos wird bei sonst asymptomatischen Patienten eine zuwartende Haltung vertreten, natürlich unter regelmäßiger Kontrolle der pathologischen Befunde (zumindest jährlich eine MRCP), um bei evtl. Befundverschlechterung noch rechtzeitig chirurgisch eingreifen zu können.

Auch nach Resektion der IPMN`s ist eine Tumornachsorge erforderlich, die zumindest jährlich, bei den invasiven IPMN`s zumindest halbjährlich eine MRCP umfassen sollte.

Inwieweit neue molekularbiologische Markersubstanzen oder Muzinanalysen in Zukunft die Differentialdiagnostik verbessern können, bleibt abzuwarten.

Zur Zeit bleibt damit trotz allgemeiner Richtlinien für den Patienten ein Graubereich zwischen gut- und bösartig, wo er sich zwischen Zuwarten und damit einem evtl. Karzinomrisiko einerseits bzw. Resektion, evtl. auch mit totaler Entfernung der Bauchspeicheldrüse, mit dann schwerer, allerdings meist gut behandelbarer exkretorischer Pankreasinsuffizienz und insulinpflichtigem Diabetes mellitus andererseits entscheiden muß.

Auch hier ein Beispiel:

Ein damals 59 jähriger Patient wurde mit einer schweren Bauchspeicheldrüsenentzündung stationär eingewiesen. In der Bildgebung bestätigte sich die Diagnose einer Pankreatitis, zusätzlich fand sich eine zystische Läsion von 1,2 cm im Processus uncinatus des Pankreaskopfes

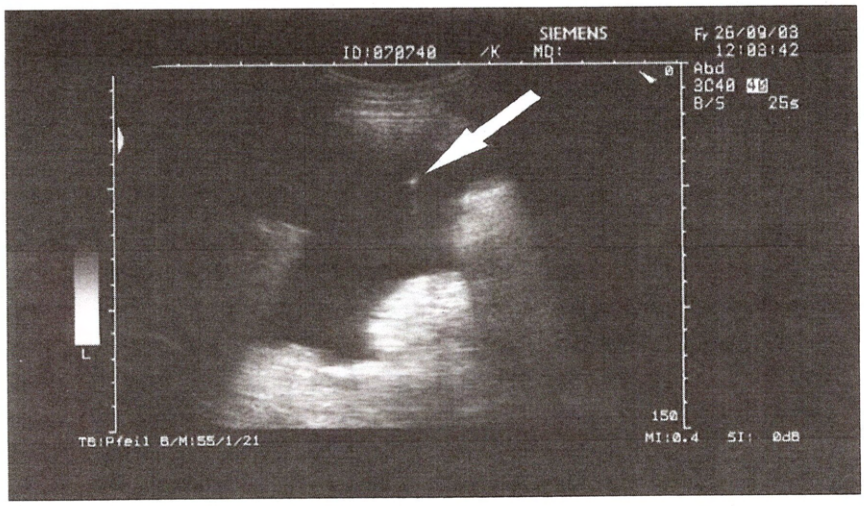
mit kleineren Gangveränderungen. In der Punktion PAP II Veränderungen (x). Damit kein Hinweis auf Malignität. Nebendiagnose: Pankreas divisum. Zusammenfassend wurde im Arztbrief festgehalten: Bis zum Beweis des Gegenteils Verdacht auf IPMN vom Hauptgang-Typ mit Größenprogredienz (retrospektiv wurde in einem 2 Jahre zuvor veranlassten CT bereits eine um 2mm kleinere zystische Läsion festgestellt). Nach vielen Diskussionen, ob eine Operation wirklich durchgeführt werden sollte (auch angesichts der danach evtl. drohenden exkretorischen Pankreasinsuffizienz und eines Diabetes mellitus) fand sich nach mehreren Pankreatitis-Schüben 2 Jahre später das folgende Bild: Weitere geringe Größenzunahme der gekammerten zystischen Läsion im Pankreaskopf ("Zystenkonglomerat" in der Endosonographie), Pankreasgang grenzgradig erweitert, leichte Unregelmäßigkeiten, zusätzlich kleine (im MRT zystische, in der Endosonographie eher solide) Läsion im Übergangsbereich vom Pankreaskörper zum Pankreasschwanz von 1 cm Durchmesser. Daraufhin dann doch Entscheidung zur Operation. Es wurde eine totale Duodenopankreatektomie erforderlich. Histopathologisch fanden sich eine intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie (IPMN, low grade) im Bereich der Zyste, in den benachbarten Pankreasgängen ausgedehnte pankreatische intraepitheliale Neoplasien mit geringgradiger Dysplasie (PanIN-2), ein seröses Zystadenom (1,2 cm) im Bereich des Übergangs von Pankreaskörper zum Pankreasschwanz und das Bild einer chronischen Pankreatitis.

(x) Pap I-V = Beschreibung der Zellmorphologie, zunächst für die Diagnostik des Gebärmutterhalskrebses von dem Arzt G. Papanicolao entwickelt:

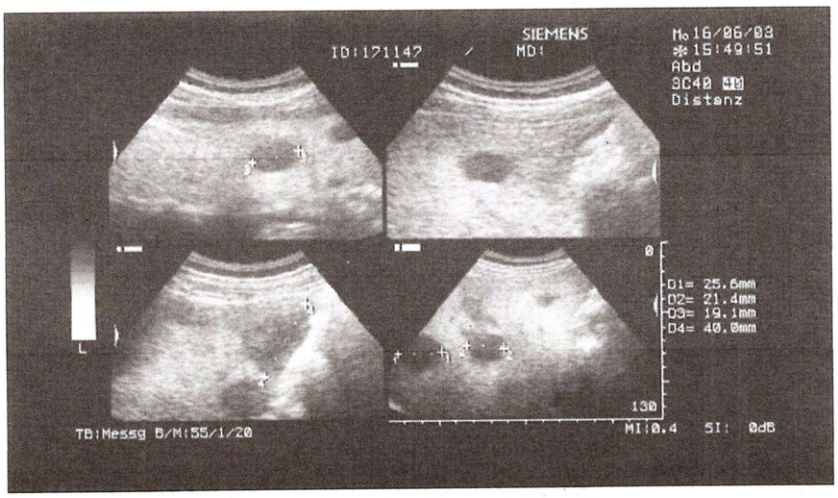
Pap I	Normalbefund
Pap II	leichte entzündliche und/oder degenerative Veränderungen
Pap III	Kontrollbedürftige und nicht einschätzbare Zellbilder, leiche Dysplasien
Pap IV)	schwerwiegende Vorstufen ("schwere Dysplasie", "Caracinoma in situ"
Pap V	Zellen eines malignen Tumors

VIII) **ANHANG**

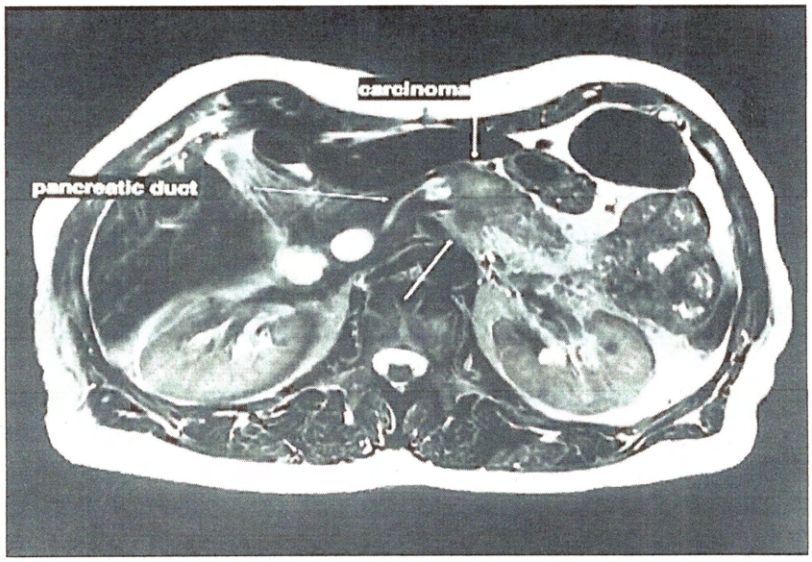
Untersuchungsergebnisse in Bildern



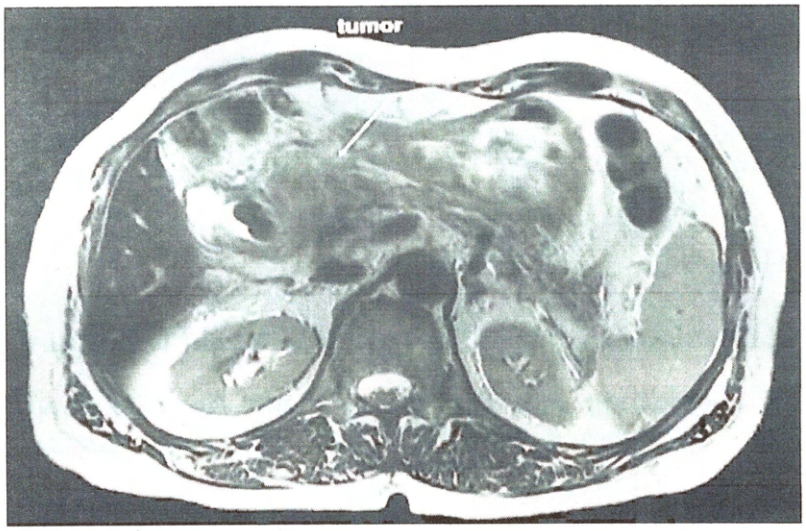
Sonographische Darstellung eines ausgeprägten Ascites. Als heller Reflex (Pfeil) erscheint die Spitze der Punktionsnadel, unter sonographischer Kontrolle zur Ascitespunktion gelegt



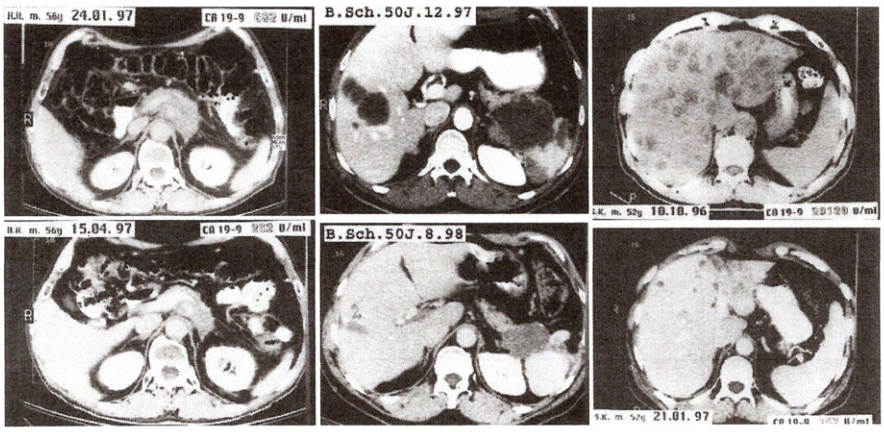
CT-Bild einer Leber mit mehreren Lebermetastasen eines Pankreas-karzinoms



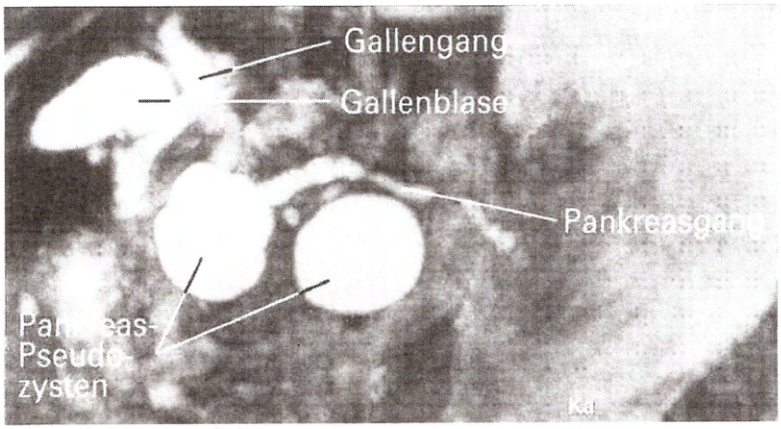
Nachweis eines Pankreastumors mittels MR (siehe Pfeile)



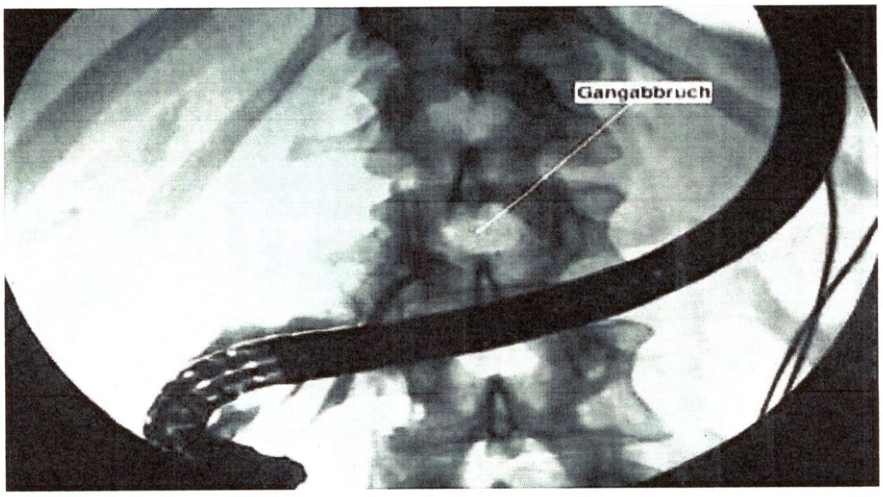
Nachweis eines Pankreaskopftumors mittels einer MRT- Untersuchung (siehe Pfeil)



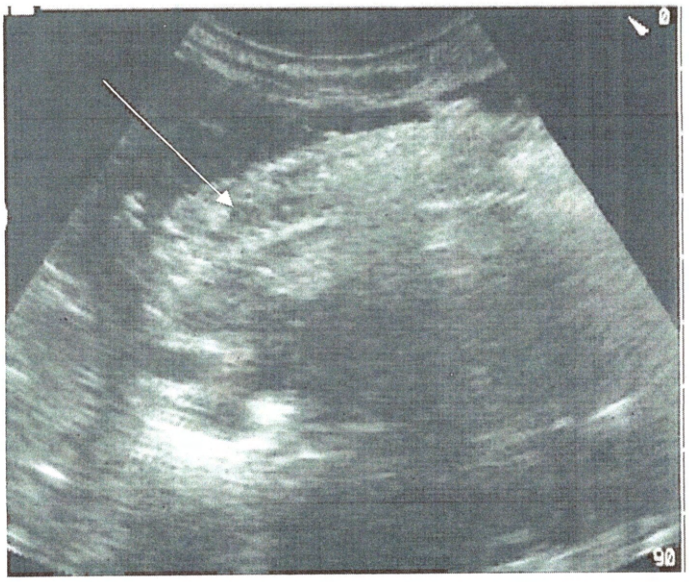
3 Beispiele für gute Ergebnisse einer lokoregionalen Chemotherapie: bei 1 Patienten mit einem lokal inoperablen Pankreascorpus-Tumor (links) und bei 2 Patienten mit einem hepatisch metastasierten Pankreaskarzinom (Mitte und rechts). Oben: CT`s vor Beginn der Chemotherapie. Unten: CT`s unter noch laufender Chemotherapie.



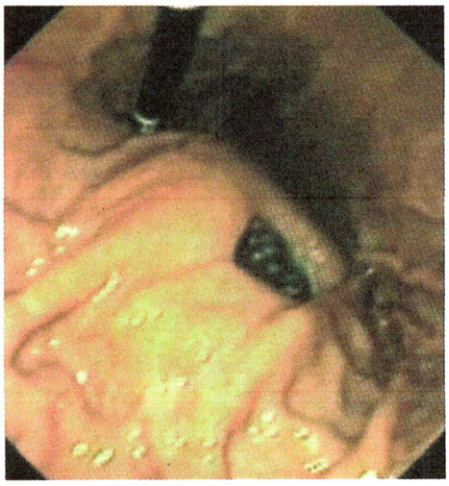
MR-CP mit Darstellung des Gallenwegs- und Pankreasgang-Systems. Typisches Bild einer chronischen Pankreatitis mit 2 Pankreaspseudozysten



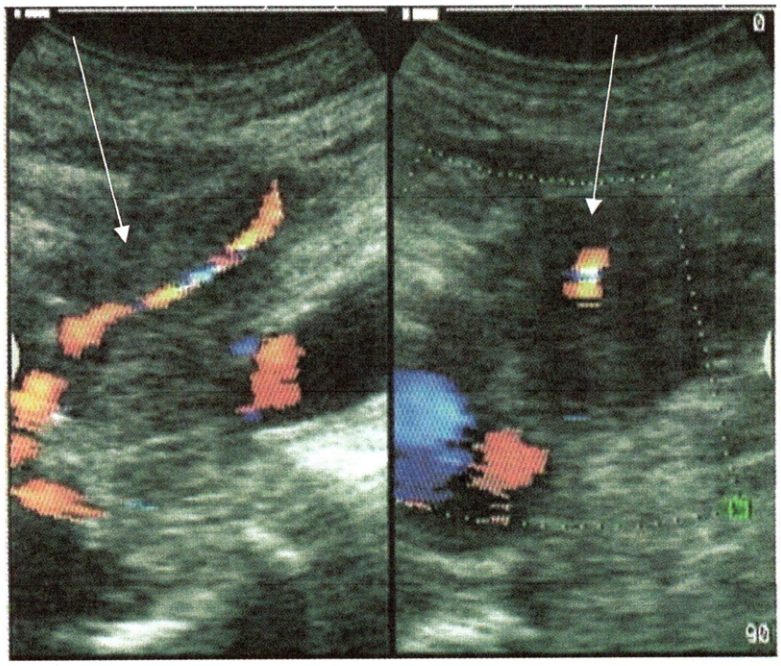
Abbruch des Pankreasgangs in der ERCP bei einem Patienten mit einem Pankreaskarzinom



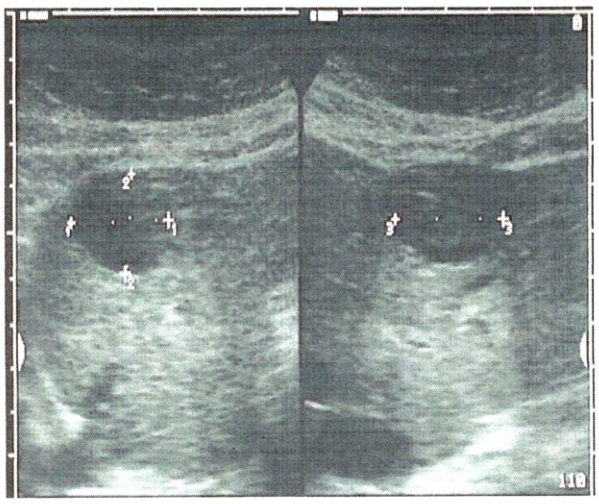
Stent in einer Darmschlinge zur Überbrückung einer Stenose



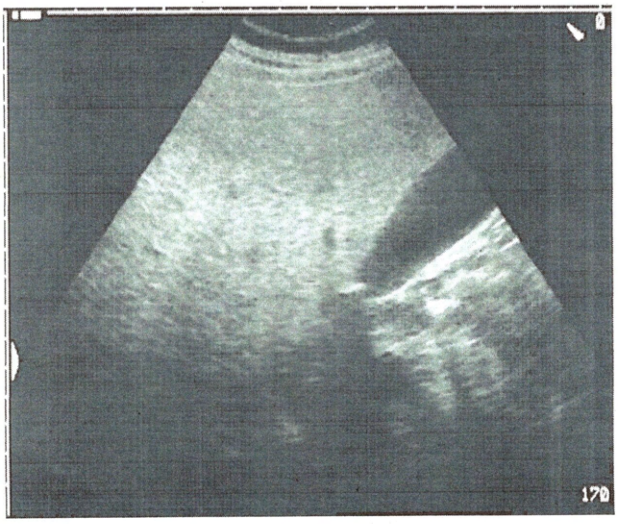
Ein in die Magenwand eingebrochenes Pankreaskarzinom



Lokalrezidiv eines Pankreaskarzinoms im US mit Ummauerung der a. mesenterica superior



Typisches Bild einer Leberzyste (mit Schallverstärkung)



Ein kleiner Gallenstein

Entwicklung einer Hautnekrose nach Austritt eines gewebeschädigenden Zytostatikums in das die Vene umgebende Gewebe (Verrutschen der Braunüle) (Paravasation am 22.02.05)

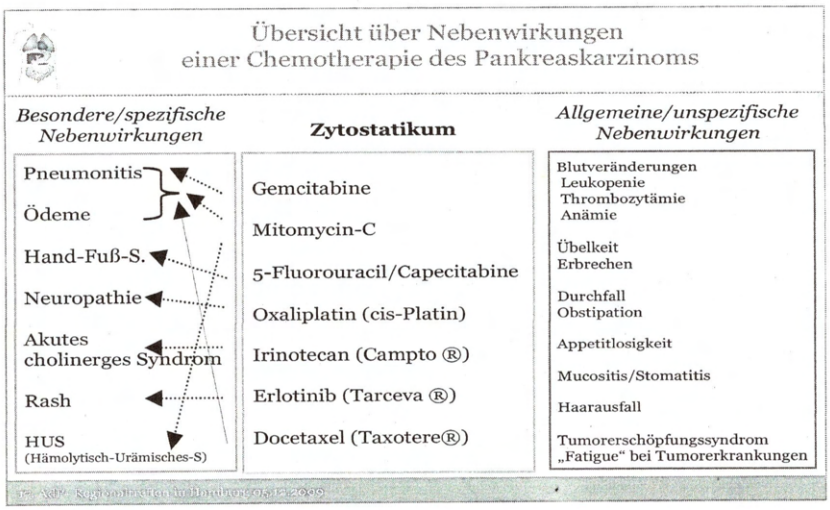


Weitere Abbildungen finden Sie auf der Internet-Seite
www.pankreas-ca-info.eu

Nebenwirkungen der Tumortherapie

Eine kurze Übersicht über einige häufige Nebenwirkungen der Tumortherapie des exkretorischen Pankreaskarzinoms

Da Zytostatika (Medikamente zur Chemotherapie) alle Zellen des Organismus angreifen können, ist auch - neben den erwünschten Wirkungen auf die Tumorzellen - eine Schädigung gesunder und normaler Zellen möglich. Neben mehr allgemeinen, unspezifischen Nebenwirkungen können einzelne Zytostatika auch zu besonderen, mehr spezifischen Organschäden führen. Eine Übersicht über unspezifische und spezifische Nebenwirkungen der Chemotherapie des Pankreaskarzinoms ist in nachfolgender Tabelle aufgestellt.



Grundsätzlich gilt: Alle Zytostatika/ "kleine Moleküle" können grundsätzlich Nebenwirkungen hervorrufen. In der Mehrzahl ist eine effiziente/ausreichende Behandlung der Nebenwirkungen möglich. Der Abbruch einer Therapie ist nur selten erforderlich.

Im Folgenden werden die wichtigsten Nebenwirkungen und ihre Therapiemöglichkeiten stichwortartig abgehandelt, in Anlehnung an einen Vortrag auf dem 17. Regionaltreffen des AdP e.V. in Hamburg, Dezember 2009.

Nebenwirkungen auf das blutbildende Knochenmark:
Leukopenie (zu wenig weiße Blutkörperchen), Thrombozytopenie (zu wenig weiße Blutplättchen), Anämie (zu wenig rote Blutkörperchen)

Pathogenese (Entstehung):

Toxische Schädigung der Bildung/Reifung der sog. korpuskulären Bestandteile des Blutes im Knochenmark durch Zytostatika, so daß die Zahl der weißen und/oder roten Blutkörperchen und/oder der Blutplättchen im Blut sinkt.

Klinik:

Ein Abfall unter definierte Grenzwerte kann z.B. führen zu:

- erhöhter Infektanfälligkeit bis zur Sepsis (Blutvergiftung) bei Leukopenie
- Blässe, Schwäche und Hypotonie (niedriger Blutdruck) bei Abfall der Erythrozyten, Anämie
- verstärkter Blutungsneigung bei Thrombozytopenie.

Therapie:

Allgemein:

Dosisreduktion, evtl. vorübergehendes Aussetzen der Tumortherapie

Gezielt:

Leukopenie

- Hämatopoetische Wachstumsfaktoren, sog. Koloniestimulierende Faktoren, wie G-CSF-, GM-CSF- Präparate
- evtl. Transfusion von Leukozytenkonzentraten

Thrombozytämie

- Transfusion von Thrombozytenkonzentraten
- evtl. Versuche mit stimulierenden Faktoren wie Thrombopoetin/- analoga, Interleukin 11

Anämie

- Hämatopoetische Wachstumsfaktoren, wie Erythropoetin(EPO)
- Transfusion von Erythrozytenkonzentraten
- bei Eisenmangel: Fe-Substitution oral oder intravenöse Infusion
- bei Vitamin B12 Mangel: intramuskuläre Vit. B12 Substitution

Übelkeit, Erbrechen

Man unterscheidet
-Akutes Erbrechen (innerhalb von 24 h nach Gabe des Zytostatikums)
-Verzögertes Erbrechen (2-7 Tage nach Gabe des Zytostatikums)
-sog. antizipatorisches, „erlerntes" Erbrechen (schon vor Beginn der Zytostatika-Gabe)

Häufigkeit des Auftretens von Erbrechen bei verschiedenen Zytostatika:

>90 %	hohes Risiko	cis Platin
30-90%	moderates Risiko	Oxaliplatin,Irinotecan, Docetaxel
10-30%	geringes Risiko	5-Fluorouracil, Capecitabine Gemcitabine
<10%	minimales Risiko	Mitomycin-C, Erlotinib

Pathogenese:

Für das Auftreten des Erbrechens spielen sogenannte Mediatoren eine wichtige Rolle

	Mediatoren
Akutes Erbrechen	Serotonin / Substanz P
Verzögertes Erbrechen	Substanz P / Dopamin
Antizipatorisches Erbrechen	ist über Mechanismen der klassischen Konditionierung zu erklären. Erwartungsangst nach früher durchgemachtem Erbrechen ist der Haupttriggermechanismus für das erneute Erbrechen

Therapie:

-Gezielte Therapie:

Blockade der	***durch***
Serotonin (5-HT3) Rezeptoren	z.B. Ondansetron
Neurokinin- (NK1) Rezeptoren	Aprepitant
Dopamin – Rezeptoren	z.B. MCP und Haloperidol

-Weitere Antiemetika:

Kortikosteroide, Antihistaminika, Anticholinergika, Benzodiazepine, Psychologische Betreuung

-Prophylaxe des antizipatorischen Erbrechens: möglichst gute Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen bereits mit Beginn der Chemotherapie eines Tumorleidens

Sonderform: Irinotecan induziertes*=cholinerges Erbrechen: Atropin s.c.*

Unterstützende Ernährungstipps

Appetitlosigkeit	**Übelkeit/ Erbrechen**
- Mehrere kleine Mahlzeiten - Nicht kurz vor und während der Mahlzeit trinken, da sättigend - Mahlzeiten appetitlich anrichten - Starke Essensgerüche vermeiden - Spaziergang/Bewegung vor Mahlzeit - Essen in Gesellschaft - Immer kleine Gerichte/Snacks bereithalten, damit die Zubereitungszeit entfällt	- Kühle, leicht gewürzte Speisen - Trockene, stärkehaltige Lebensmittel: Knäckebrot, Zwieback - Langsam essen und trinken - Viele kleine Mahlzeiten - Starke Essensgerüche vermeiden - Ingwer, z.B. als Tee usw. - Eiswürfel lutschen

Mucositis/Stomatitis (Entzündung der Schleimhäute und Mundhöhle)

Definition:

Toxische Schädigung der Schleimhäute und Mundschleimhäute mit oft sekundärer Infektion (Pilze, Bakterien)

Klinik:

-Entzündung unterschiedlichen Schweregrades im Bereich von Lippen, Zunge, Zahnfleisch, Wange, Kehlkopf, Rachen

-Beginn: meist 5 – 7 Tage nach Gabe des Zytostatikums
-Dauer: ohne Behandlungsversuch bis zu 2 – 3 Wochen

Pathogenese:

Direkte Toxizität

-Direkte Schädigung der Zellen mit schnellem Wachstum, hoher Abschilferung und damit der Notwendigkeit schneller Regeneration

Indirekte Toxizität

-indirekte Schädigung der Schleimhaut durch die Folgen einer Chemotherapie-induzierten Leukopenie

Begünstigende Faktoren

-Mangelhafte Zahnpflege/Mundpflege
-Toxine (Giftstoffe) gramnegativer Bakterien
-Vit.B12- und Folsäure-Mangel
-Zusätzliche Infektionen mit Candida, Herpes, Bakterien

Therapie:

Schmerzmittel

-Benzydamin, z.B. Tantum verde ®Lutschtabl/Lösung
-Benzocain + Cetylpyridiniumchlorid, z.B. Dolo-Dobendan®Tbl.
-Lidocain-Gel, z.B. Xylocain viskös 2% ®

Antiseptika (Desinfektionsmittel)

-2% Silbernitrat-Lösung
-Povidon Jod, z.B. Betaisodona Lösung®
-Chlorhexidin, z.B. Hexal 0.1 % ®Lösung, Chlorhexamed ®0.1 % Lös./Gel
-Polymyxin B, z.B. Polyspectran Salbe®

Antimykotika/antivirale und antibakterielle Medikamente (Medikamente gegen Pilze, Viren und Bakterien):

-Tobramycin, z.B: Tobramaxin Salbe®
-Nystatin, z.B. Ampho-Moronal ®Lös./Salbe/Suspension
-Amphotericin B®
-Acyclovir ®

Adjuvantien (unterstützende Substanzen)

-Dexpanthenol, z.B. Bepanthen ®Lösung
-Macrogol, z. B. Glandomed ®

NICHT VERGESSEN: Prophylaxe durch Mundpflege, Zahnpflege evtl. Kühlung/Eiswürfel

Durchfall (Diarrhoe)

Definition:

Toxisch-entzündliche Veränderungen der Dünndarm- und/oder Dickdarmschleimhaut mit intestinaler Hypersekretion (übermäßige Absonderung von Wasser und Elektrolyten in den Darm)(exsudative Diarrhoe) bei gleichzeitig gestörter Rückresorption

Klinik:

Oft akut beginnender, aber in der Regel selbstlimitierender Verlauf, gekennzeichnet durch häufige, dünnflüssige Stühle (>500 ml/Tag), teils mit vielfältigen Allgemeinsymptomen

Therapie:

Medikamentös:

-Synthetische Phenylpiperidinderivate (Opioide), z.B. Loperamid (Imodium®) z.B. als Imodium akut Hartkapseln, akut lingual Schmelztabletten, akut plus Kautabletten, Imodium N Lösung,
-Tinctura Opii 1%ig oder 2%ig
-Somatostatin-Analoga, z.B. Octreotid (Sandostatin (R))
-Bei einer speziellen Sonderform, dem akuten cholinergen Syndrom (z.B. unter Irinotecan): Atropin s.c. (Verabreichung per Spritze unter die Haut)

Ergänzend:

-Absorbenzien, z.B. Carbo medicinalis(Kohlekompretten)
-Obstipanzien, z.B. Tanninalbuminat
-Anticholinergika, z.B. N-Butylscopolamin
-evtl. Salicylate, z.B. Sulfasalazin, bei Strahlenenteritis (Strahlenbedingte Darmerkrankung) etc.
-Antidiarrhoika aus Mikroorganismen
z.B. Perenterol forte 250 mg ® (Trockenhefe aus Saccharomyces boulardi)
-Lacteol ® Kapseln (gefriergetrocknete Milchsäurebakterien)
-Mittel, die die Darmflora unterstützen
z.B.
Mutaflor ® Kapseln oder Suspension (mit Escherichia coli Stamm Nissle)
Symbioflor 2 ® Tropfen (mit Escherichia coli Zellen und Autolysat aus Zellen)
-Elektrolytlösungen, z.B. Elotrans Pulver®

Unterstützende Ernährungstipps:

- viel trinken (2-3 Liter/Tag)
- stopfende Lebensmittel: Kakao, Heidelbeere, schwarzer Tee, bittere Schokolade, geriebener Apfel, Banane, Karotte
- Brühe
- Ballaststoffkonzentrate ohne Flüssigkeit
- Möglichst Milchzucker, Kaffee, Alkohol, evtl. Zuckeraustauschstoffe vermeiden

Sonderform: Irinotecan- induzierte Diarrhoe

Frühe Diarrhoe

Pathogenese:

Cholinerges Syndrom durch Hemmung der Acetylcholinesterase

Klinik:

Innerhalb der ersten 24 Stunden einsetzender Durchfall,
oft zusammen mit weiteren Symptomen des cholinergen Syndroms
wie
Abdominalkrämpfen
Bindehaut- / Nasenschleimhautentzündung
Vasodilatation (Gefäßerweiterung), Hypotonie (Blutdruckabfall)
Schwitzen
Schüttelfrost
Schwindel
Sehstörungen
Miosis (Enge der Pupillen)
Tränen- / Speichelfluss

Therapie:

Atropin 0,25-0,50 mg s.c. oder i.v. (Verabreichung in die Vene)

Verzögert einsetzende Diarrhoe

Pathogenese:

Cholinerge Stimulation und zusätzliche toxische Effekte des Irinotecans

Klinik:

Beginn des Durchfalls nach mehr als 24 Stunden oder später nach Infusion, am häufigsten ab dem 5. Tag

Therapie:

-Elektrolyt- Substitution
-Rehydratation (Ausgleich eines Flüssigkeitsdefizits)
-Loperamid hochdosiert über ≥12h
-evtl. Krankenhauseinweisung
bei: -Temperaturschwankungen,
-mehr als 10 Durchfälle/Tag oder Blutbeimengungen,
-Persistenz trotz Loperamid,
-Notwendigkeit einer intravenösen Rehydratation.

Obstipation (Stuhlverhaltung, Verstopfung)

Pathogenese:

Die Ursachen für eine Obstipation unter einer Tumortherapie können vielfältig sein. Fehlernährung, mangelnde Flüssigkeitszufuhr und mangelnde körperliche Bewegung können begünstigend sein. Eine Obstipation kann aber auch als Nebenwirkung beobachtet werden, beispielsweise unter einer Behandlung mit

-Opiaten und Opioiden, z. B. Morphium, Tramadol
-Serotoninrezeptor-Antagonisten, z.B. Ondansetron

Klinik:

Verminderung der Stuhlfrequenz, der Stuhlmenge bis zur Stuhlverhaltung, Gefühl der unvollständigen Darmentleerung, der Stuhlverhärtung, teils mit krampfartigen Unterbauchschmerzen

Therapie:

-Füllmittel, z.B. Weizenkleie, Leinsamen, indischer Flohsamen (Agiolax®)
-Gleitmittel, z.B. Paraffinum subliquidum (Agarol®), Glycerol (Glycilax®)
-Osmotische Laxantien, z.B. Magnesiumsulfat, Macrogol (Movicol®), Lactulose (Bifiteral®), vermehren den Wassergehalt des Stuhls
-Antiabsorptive und sekretagogene Laxantien, z.B. Senna (Liquedipur ®), Aloe (Rheogen ®), Bisacodyl (Dulcolax ®), Natriumpicosulfat (Laxoberal ®), Rizinusöl (Laxopol ®) *
-Anregung der Darmmotilität, mit z.B.
Dopaminantagonisten (Metoclopramid ®, Domperidon (Motilium ®),
G.I.Peptide (Ceruletid (Takus ®))
-andere, wie Megluminamidotrizoesäure (Gastrografin ®)

Unterstützende Ernährungstipps:

- viel trinken
- morgens auf nüchternen Magen ein Glas Wasser mit Milchzucker
- Ballaststoffreich essen: Vollkornprodukte, Rohkost, frisches Obst
- Ausreichend körperliche Bewegung
- Ballaststoffkonzentrate mit viel Flüssigkeit
- Stopfende Lebensmittel vermeiden: Kakao, bittere Schokolade, Blaubeeren, schwarzer Tee, geriebener Apfel

NICHT VERGESSEN:

Ausreichend Trinken ! Körperliche Bewegung ! Richtige Ernährung!

* hemmen die Flüssigkeitsresorption aus dem Darm und erhöhen die Flüssigkeitssekretion in den Darm. Die daraus resultierende Darmfüllung fördert die Peristaltik und Darmmotorik.

Haarausfall (Alopezie)

Pathogenese:

Vorübergehende Hemmung der Produktion eines Haares in der Haarwurzel. Erreicht die fehlerhafte Stelle die Oberfläche der Haut, bricht das Haar ab ("büschelweiser Haarausfall" bei massivem Haarabbruch). Mit der weiteren Haarproduktion wachsen die Haare wieder nach.

Klinik:

Auftreten:	meist Kopfhaar, seltener Gesichts-, Axillar- oder Schambehaarung
Beginn:	in der Regel 1-2 Wochen nach Beginn der Chemotherapie, seltener bis zu 6-8 Wochen nach Beginn
Abhängig:	von Substanz (z.B. 5-FU, Irinotecan), Therapie-Dauer, Therapieschema, Patient
Regeneration:	Beginn 1-2 Monate nach Ende der Chemotherapie, eigentlich immer vollständig reversibel, evtl. geringfügige Farb- und Strukturveränderungen

Therapie:

-Aufklärung der Patienten über Ursachen, Risiko und **Reversibilität**
-Frühzeitige Information über
    -Kunsthaar-Perücken
    -Echthaar-Ersatz

Prävention:

z.B. mit Kältehaube, Kryogel, mechanischen „Tourniquets“ (Vorrichtung zur Kompression der Haut zur Verminderung der Durchblutung) (z.B. DigniCAP ™)

Tumorerschöpfungs-Syndrom = „Fatigue-Syndrom"

Definition:

Krankhafte, meist chronische Müdigkeit im Rahmen einer Tumorerkrankung mit Beeinträchtigung

-der physischen Leistungsfähigkeit und/oder
-des seelischen Befindens („Depression")
und/oder
-der geistigen Leistungsfähigkeit

Pathogenese:

Meist multikausales Geschehen

-tritt meist ohne vorherige Anstrengungen auf
-verschwindet nicht nach ausreichender Erholungszeit und ist durch Schlaf nicht behebbar
-geht meist mit beträchtlichem Leidensgefühl einher

Erkennung und Einstufung: -kategoriale Diagnostik
-Selbsteinschätzung der Patienten

Therapieansätze:

-Erkennung und Behandlung evtl. **hormoneller Störungen** (Schilddrüse, Nebenniere, Diabetes)
-frühzeitige Erkennung und Behandlung einer **Anämie** (Erythropoetin,Eisen-Infusionen,Transfusionen)
-frühzeitige Erkennung und Behandlung von **Ernährungsstörungen** (z.B. Pankreasenzyme!, Nahrungsergänzungsmittel, ausgewogene Ernährung, parenterale Ernährung)
-Reduktion von **Medikamenten, die Müdigkeit, Schmerzen usw. auslösen**
-vernünftiges **körperliches Training** (für Körper und Seele)
-angepasste **Beschäftigungstherapie**
-**psychotherapeutische Ansätze**
-evtl. Unterstützung durch **Medikamente** (Antidepressiva, Psychostimulantien)

Ratschlag aus der Praxis: Setzen Sie sich "erreichbare" Ziele

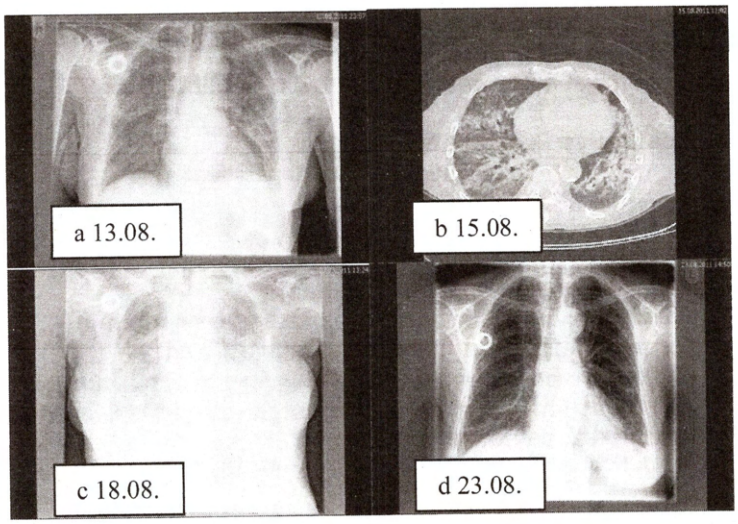
Denken Sie über Ziele nach, die von Ihnen - für die Zeitspanne des Ihnen gewährten Lebens - als erstrebenswert gesehen werden können, für sich allein oder für die Gemeinschaft, in der Sie leben oder die Sie sich aufgebaut haben, und suchen Sie hier beruhigende und gleichzeitig stimulierende Bestätigung und Erfüllung.

„Pneumonitis“ (Sonderform einer "Lungenentzündung")

Häufigste Manifestation bei pulmonaler Toxizität eines Zytostatikums (z.B. unter Gemcitabine und Mitomycin-C)

Pathogenese:

Entzündliche Veränderung der Lunge infolge toxisch wirkender Einflüsse, wie Zytostatika. Bakterien, Viren und/oder Pilze sind im Gegensatz zur Pneumonie nicht die auslösenden Momente, sie können sich aber als sekundäre Pneumonie auf eine Pneumonitis aufpfropfen und den Verlauf ungünstig beeinflussen.
Es besteht keine strenge Relation zur Gemcitabine-Dosis.



a) Rö-Thorax bei stationärer Aufnahme mit schwerer Dyspnoe, Fieber, unproduktivem Husten.
b) CT-Thorax nach 2 Tagen unter Antibiotika und O2-Insufflation (Sauerstoffgabe), DD Mischbild aus Pneumonie und Lymphangiosis carcinomatosa (Befall der Lymphgefäßbahnen durch Tumorzellen)
c) Kontrolle des Rö-Thorax (Bett-Thorax) nach 5 Tagen
d) nach 5 tägiger Therapie mit Antibiotika und hochdosiertem Cortison bereits weitgehende Normalisierung der Klinik und des Rö-Thorax.
Endgültige Diagnose: Pneumonitis mit Superinfektion (Pneumonie), keine Lymphangiosis carcinomatosa

Klinik:

-meist schleichender Beginn mit
  -zunehmender Luftnot bei körperlicher Belastung (Belastungsdyspnoe) und dann in Ruhe,
  -zunächst unproduktivem Husten
  -wiederholtem leichten Frieren, leichten Temperaturen, und
  -Bild des „grippalem“ Infektes

Eine Pneumonitis tritt Tage bis Wochen nach Beginn/nach Ende einer Therapie auf

Diagnostik:
-Rö-Thorax / CT-Thorax:
zunächst mehr oder weniger diffuse retikuläre, teilweise auch alveoläre Infiltrate (CT sensitiver als Rö-Thorax)
-Arterielle O2-Sättigung (Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes)

Therapie:
-Absetzen des Zytostatikums
-Corticosteroide
-Diuretika (Entwässerungsmedikamente)
-O2- Insufflation (Sauerstoffgabe) bei Bedarf
-Antibiotika bei Verdacht auf Superinfektion

Cave: bei zu später Diagnostik, evtl. alleiniger Auffassung als bakterieller Pneumonie und inadäquater Therapie sind auch Todesfälle möglich

Nicht-cardial (herz) bedingte Wassereinlagerungen (Ödeme)

Pathogenese:

Austritt von Flüssigkeit aus den Kapillaren (kleinste Blutgefäße) in das umliegende Gewebe infolge einer durch die Zytostatika induzierten erhöhten Durchlässigkeit der Kapillaren (z.B. Gemcitabine, Mitomycin-C)

Klinik:

Beginn in der Regel im Knöchel- und Unterschenkelbereich bzw. beim vorwiegend liegenden Patienten im Flankenbereich (oft tief liegendste Körpergegend), bis hin zu monströsen Wassereinlagerungen (Anasarka)

Therapie:

-Beruhigung der Patienten
-häufigere Hochlagerung der Beine
-Unterstützung durch sog. Diuretika
(Medikamente zur Entwässerung)
-Kompressionsstrümpfe
-Lymphdrainage
-evtl. Dosisreduktion/ Absetzen der Zytostatika

Hand-Fuß-Syndrom

= Palmoplantare Erythrodysästhesie
= Chemotherapie-induziertes akrales (die äußersten Körperteile - Nase, Kinn, Beine, Arme-betreffendes) Erythem (Hautrötung) der Hand- und/oder Fußflächen (z.B. unter 5-FU und Capecitabine, Docetaxel, Oxaliplatin)

Pathogenese:

Bisher weitgehend ungeklärt;
evtl. toxische Schädigung der Hornhaut von Händen und Füßen durch freie Radikale des mit dem Schweiß an die Hautoberfläche gelangten Zytostatikums

Klinik:

Grad 1:Taubheitsgefühl, Kribbeln, Dys-/Parästhesien (schmerzhafte Missempfindungen), schmerzlose Schwellungen, Rötungen, noch ohne Beeinträchtigungen



Grad 2: schmerzhaftes Erythem und Schwellung von Händen und/oder Füßen und Beschwerden, die das tägliche Leben beeinträchtigen

Grad 3: feuchte Abschuppungen, Ablösen der Haut, evtl. der Fingernägel, Geschwürsbildungen, Blasen und starke Schmerzen, die stark beeinträchtigen und Arbeiten nicht mehr erlauben

Therapie:

Lokale Anwendungen:

-Rezepturen auf Harnstoff- / Uridin - Basis
-Lanolin-haltige Salben, Linola-Fett Creme
Zusätzlich evtl.:
Vit. B6 – schützende und kühlende Bäder (10 min, dann Vaseline auf nasse Haut),
Zusätzlich: „ lockere" Schuhe, Baumwollsocken

Systemisch:

Schmerzmittel, je nach Bedarf und Schweregrad

Änderung der Chemotherapie:

-Reduktion der Dosis bei Grad 2 Veränderungen,
-Abbruch der Therapie bei Grad 3 Veränderungen, bis sich Grad 3 Veränderungen auf Grad 0/1 Veränderungen zurückgebildet haben, dann evtl. Fortsetzung mit reduzierter Dosierung

Prophylaxe: -Versuch mit sog. `Hypothermie-Handschuhen /`Füßlingen` (z.B. ElastoGel)
-Versuch mit Mapisal ®-Salbe

Beispiele lokaler Anwendungen

Eucerin- Urea (5-10%) Creme

Uridin Hand- und Fußcreme 10%

Uridin	10g
Dickflüssiges Paraffin	q.s.
Basiscreme DAC	ad 100g

Rezeptur von Patienten

Gentamycin	0,16
Betamethason	0,02
Basiscreme	ad 100

Oxaliplatin-assoziierte Neuropathie (Erkrankung der peripheren Nerven)

Pathogenese:

Periphere sensorische Neuropathie infolge Übererregbarkeit sensibler Neurone durch Schädigung der sog. Natriumkanäle. Möglicherweise bedingt durch Oxalate als Abbauprodukte des Oxaliplatin.

Klinik:

-Akute Mißempfindungen (Dysästhesien) mit besonderer Kälteempfindlichkeit *(reversibel)*
-Chronische kumulative distale Polyneuropathie
(prinzipiell reversibel, evtl. erst nach Monaten, aber nicht immer vollständig)

Versuch einer Vorbeugung, bisher nicht regelhaft empfohlen:

1g Kalziumglukonat und 1 g Magnesiumchlorid als Kurzzeitinfusion (20 min, in 5% Glucose) jeweils vor und nach der Oxaliplatingabe (binden die Oxalate)
(Evtl. Versuch mit Amifostin-Infusion (Thiolderivat, Ethyol ®)) 5-30 min vor cis-Platin)

Versuch einer Therapie:

Carbamazepin (Blockade von Natriumkanälen),
Gabapentin (Reduktion neuropathischer Schmerzen)

Evtl. Unterbrechung/Abbruch der Therapie bei schweren Verlaufsformen

Prophylaxe: Versuch mit sog. `Hypothermie-Handschuhen`/`Füßlingen` (z.B. Elasto-Gel Handschuhe, Elasto-Gel Füßlinge)

"Rash" (Ausschlag) = Hautveränderungen unter Erlotinib (Tarceva ®)

Pathogenese:

Hautveränderungen infolge einer Bindung des Erlotinib an EGF-Rezeptoren (Epidermal Growth Factor-Rezeptoren) mit Hemmung der EGFR-induzierten Signaltransduktion

Klinik:

Der Hautausschlag, der sehr variabel auftreten und unterschiedlich stark ausgeprägt bzw. ausgedehnt sein kann (Grad I-III), kann im Gesicht einer ausgeprägten Akne ähneln (vergl. auch Bilder auf S. 79

Die Symptome wie

- Juckreiz
- Rötung
- Trockenheit
- schuppende Ekzeme
- Pusteln/Papeln
- Haarverlust
- makulo-papulo- pustulöser Ausschlag
- Schwellung der Haut
- Atrophie der Haut
- Risse (Rhagaden)
- Entzündungen des Nagelwalls

werden teils als sehr unangenehm und auch belastend empfunden.

Aber: sie werden leichter ertragen, wenn die Patienten darüber informiert sind, dass
-eine stärkere Hautreaktion in der Regel auch mit einer stärkeren Wirkung auf das Tumorleiden einhergeht,
-die Hautveränderungen sich nach Absetzen der Therapie wieder vollständig zurückbilden, und
-sie sich wirksam durch lokale Anwendungen, systemische Gabe von Medikamenten und durch eine Basispflege der Haut behandeln lassen, auch unter noch laufender Therapie.

Basispflege der Haut bzw. Vorbeugung

-Regelmäßige und konsequente Hautpflege mit rückfettenden Präparaten, insbesondere nach dem Waschen, Duschen, Baden
-Vermeidung von hautreizenden Stoffen
-Waschen mit lauwarmem Wasser
-Verwendung von pH 5 hautneutralen Bade- und Duschölen
-Konsequenter Lichtschutz: LSF >20, Sonnenhut, entsprechende Kleidung

Therapie:

-Glukokortikosteroidhaltige Salben, Lösungen, Tinkturen
-Lokale antiseptische Behandlung
-Lokale antibiotische/ antimykotische Behandlung (evlt. antimykotischer Nagellack)
-Systemische Antibiotika-Therapie (z.B. gegen Demodex-Milben=Haarbalgmilben)

Hämolytisch-Urämisches Syndrom (HUS)

Pathogenese:

Das HUS ist eine Erkrankung, die gekennzeichnet ist durch eine sog. mikroangiopathische hämolytische Anämie (Auflösung und Verlust roter Blutkörperchen durch toxische Schädigung kleiner Blutgefäße), eine Thrombozytopenie und ein Nierenversagen.

Ätiologie:

Die Ätiologie ist nicht einheitlich. Im Rahmen der Tumortherapie kann das HUS z.B. als seltene Komplikation im Rahmen einer Chemotherapie mit Mitomycin-C auftreten, seltener im Rahmen einer Chemotherapie mit Gemcitabine oder anderen Zytostatika.

Klinik:

Entsprechend der nicht einheitlichen Ätiologie gibt es variable Krankheitsverläufe.
Man unterscheidet u.a.

-eine leichte, meist reversible Form des HUS:
mäßiggradige Anämie und Thrombozytopenie,
anfangs nur langsam progrediente, eher leichte bis mittlere Nierenfunktionsstörung,
leichte Hypertonie

-eine schwere, fulminant verlaufende Form des HUS:
schwere Anämie und Thrombozytopenie,
rasch fortschreitende Nierenfunktionsstörung bis zum Nierenversagen,
schwere Hypertonie, schließlich Lungenödem und neurologische Störungen bis zum in vielen Fällen auch heute noch tödlichen Verlauf

Therapie:

-leichte Form: Absetzen des Zytostatikums
Kortikosteroide
Vermeidung von Blut-Transfusionen
symptomatische Therapie

-schwere Form: Absetzen des Zytostatikums
Kortikosteroide
symptomatische Therapie

frühzeitig weitere Maßnahmen:
Plasmapherese, Immunoabsorption,
evtl. Antikörpertherapie

Der Verdacht bzw. bestätigte Erkrankungen sollten an die jeweiligen pharmazeutischen Unternehmen zwecks zentraler Erfassung und Therapieoptimierung gemeldet werden.

Karnofsky-Index (Karnofsky Performance Status) / ECOG-Status

Es sind Skalen, mit denen bei Patienten mit bösartigen Erkrankungen die symptombezogene Einschränkung der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung bewertet werden kann.

Karnofsky Performance Status

%	
100	Keine Beschwerden, keine Krankheitszeichen
90	Normale Aktivität möglich, kaum oder nur geringe Symptome
80	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome
70	Selbstversorgung, normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich
60	Einige Hilfestellung, aber nicht in allen Bereichen erforderlich
50	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen
40	Behindert. Qualifizierte Hilfe wird benötigt
30	Schwere Behinderungen. Hospitalisation erforderlich
20	Schwerkranke Patienten. Intensive medizinische Maßnahmen nötig
10	Patient moribund. Körperlicher Verfall unaufhaltsam

Der **ECOG-Index** der **Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)** zur Beurteilung der Lebensqualität entspricht in etwa der folgenden Einstufung nach den Karnofsky-Indices:

ECOG Grad 0	=90 -100% Karnofsky-Status
ECOG Grad 1	=70 - 80%
ECOG Grad 2	=50 - 60%
ECOG Grad 3	=30 - 40%
ECOG Grad 4	=10 - 20%

Ausführlichere Fragebögen zur Erfassung/Beurteilung der Lebensqualität sind z.B: die Fragebögen der EORTC: QLQ-C30 oder QLQ-PAN36

Unsere Empfehlungen zur Indikation einer Vitamin D-Bestimmung im Serum und einer Supplementation/ Behandlung mit Vitamin D

- Aktueller Stand auf der Basis eigener Erfahrungen, die in unseren Veröffentlichungen seit Mitte 2010 niedergelegt sind -

Basis

25(OH) D - Serumkonzentrationen bei unseren Patienten (Liaison®)

< 30 ng/ml	**in 93%** unserer Patienten mit Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse bzw. nach Pankreasoperationen
< 20 ng/ml	**in 78 %**
< 10 ng/ml	**in 32 %**
< 4 ng/ml	**in 9 %**

Angaben zur Einschätzung der Vitamin D-Konzentrationen im Serum:

<20 ng/ml	**erniedrigt**
20-30 ng/ml	**eine Art von Graubereich**, auch relativer Vitamin D-Mangel oder Vitamin D-Insuffizienz genannt
>30 ng/ml	**sicher normal**

Es ist zu beachten, daß das 25(OH) Vitamin D im Serum nach verschiedenen Methoden bestimmt werden kann, die im Ergebnis auch voneinander abweichen können. Evtl. sollte daher nach der Nachweismethode im jeweiligen Labor nachgefragt werden.

Möglichkeiten der Anhebung erniedrigter Vitamin D-Werte in den "Normalbereich":

- durch intramuskuläre Injektion sog. ADEK - Kombinationspräparate:

nach den eigenen Ergebnissen ist eine Normalisierung der Serumwerte meist nicht möglich, daher sehr unzuverlässig (evtl. zu niedrige Vitamin D-Dosis in diesen Präparaten),

- durch **perorale Einnahme von Vitamin D-Präparaten**:

nach unseren Untersuchungen ist eine Normalisierung - im Gegensatz zu der bisherigen Annahme - bei individueller, an den Vitamin D-Kontrollen im Blut ausgerichteter Dosierung **so gut wie immer möglich**, bei gleichzeitiger Behandlung der exkretorischen Pankreasinsuffizienz mit Pankreasenzympräparaten und Beratung/Betreuung durch eine Ernährungsfachkraft. Dies gilt für Pat. mit chronischer Pankreatitis, Pankreaskarzinom, nach Pankreasoperationen bis zur totalen Pankreatektomie, auch nach Magenresektionen und Gastrektomie.

(Nur bei einem Patienten mußten wir in den letzten Jahren vorübergehend wegen vermeintlicher gastrointestinaler Unverträglichkeit oralen Vitamin D`s auf intramuskuläre Injektionen höherer Vitamin D-Dosierungen zurückgreifen (D3-Vicotrat ® Amp., 100.000 IE). Seit mehreren Jahren wird die orale Einnahme aber vertragen.)

Im Gegensatz zum Vitamin D waren bei Pankreaspatienten die Serumkonzentrationen der anderen fettlöslichen Vitamine A, E und K in unseren Untersuchungen nur in Ausnahmefällen erniedrigt. Eine routinemäßige Kontrolle bzw. Supplementierung scheint damit nicht erforderlich.

Empfehlungen

Indikation für eine 25(OH) Vit. D – Bestimmung im Serum:

- **Bei allen Patienten mit Erkrankungen/Operationen des Pankreas** halten wir eine 25(OH) Vitamin D-Bestimmung im Serum für indiziert.

Da sich ein Vitamin D-Mangel aber auch erst Monate/Jahre nach der Diagnostik/Operation (z.B. je nach Halbwertszeit, Entleerung der Speicher usw.) zeigen kann, sollte die Bestimmung bei anfänglichem Normalbefund evtl. jährlich wiederholt werden. Zusätzlich ist zu bedenken, daß die 25(OH) Vitamin D-Spiegel im Blut im Winter meist niedriger liegen als im Sommer (Differenz ca. 10-15 ng/ml, z.B. durch geringere Sonneneinwirkung im Winter).

- Vor Beginn einer Vitamin D-Therapie – evtl. auch im Verlauf einer Therapie – sollten **zusätzliche Bestimmungen im Blut** durchgeführt werden (z.B. Kreatinin, Calcium und alkalische Phosphatase, evtl. auch Parathormon und die Calcium-Ausscheidung im Urin).

Vitamin D - Supplementation/ Therapie:

- Vor Beginn einer Vitamin D - Therapie sollten evtl. **Nebenwirkungen/ Kontraindikationen** einer Vitamin D - Gabe beachtet/ausgeschlossen werden (s. z.B. Fachinformationen, Arztgespräch).

- Bei gegebener Indikation empfehlen wir eine **perorale Therapie** eines Vitamin D-Mangels.

- Das Vitamin D - Präparat ist **während einer Mahlzeit** einzunehmen.

- **Zumindest bei 25(OH) Vitamin D-Werten im Serum < 20ng/ml** sollte bei Patienten mit Erkrankungen/Operationen des Pankreas eine perorale Behandlung mit Vitamin D-Präparaten begonnen werden.

- In Abhängigkeit von dem Ausmaß des Vitamin D-Mangels und der Zeit, in der der Mangel ausgeglichen sein soll, kann die **Einleitung der Therapie mit unterschiedlicher Dosierung** beginnen:

Wird die Indikation für eine Vitamin D-Supplementation bereits bei Ausgangswerten zwischen 20 - 30 ng/ml gesehen, kann nach unseren Erfahrungen mit z.B. 1000 IE tgl. oder 2000 IE tgl. begonnen werden, oder auch z.B. mit 20.000 IE alle 2 Wochen (von uns bisher eingesetzt: Vigantoletten ® (1000 IE), Dekristol ® (20.000 IE), Vigantol-Oel ®).

Bei Werten zwischen 10 - 20 ng/ml kann z.B. am 1. Tag begonnen werden mit 100.000 IE oder die erste Woche mit jeweils 20.000 IE tgl., gefolgt von 1 x oder 2 x oder auch 3 x 20.000 IE pro Woche.

Bei Ausgangswerten < 10 ng/ml haben wir auch mit 100.000 IE am Tag 1 gefolgt von 20.000 IE tgl. für die nachfolgende Woche begonnen, um dann mit 1 x oder 2 x oder auch 3 x 20.000 IE pro Woche fortzufahren.

Eine erste **Kontrolle der 25(OH) Vitamin D-Serumspiegel** sollte nach 4-6 Wochen erfolgen. Zielbereich sind für uns Serumwerte zwischen 30 – 60 ng/ml, um über das ganze Jahr auf der sicheren Seite zu sein.

- Über evtl. weitere Serumkontrollen, z.B. nach 3 Monaten und dann in größeren Abständen, passen wir dann die Dosierung evtl. weiter an, um

sobald möglich auf eine **Erhaltungsdosis** überzugehen (selten 1000 IE tgl., meist 1-2 x 20.000IE/Woche, evtl. auch 1 x 20.000IE alle 2 -4 Wochen. In Einzelfällen war auch eine Dosierung von 20.000IE tgl. erforderlich, um die 25(OH) Vitamin D - Serumspiegel auf > 30 ng/ml anzuheben).

- **Nebenwirkungen** haben wir bisher mit diesen Dosierungen bei unseren Patienten nicht gesehen, sie sind nach der aktuellen Literatur auch nicht zu erwarten.

- Grundsätzlich muß geraten werden, eine Vitamin D-Therapie unter **ärztlicher Begleitung/Kontrolle** durchzuführen (Beachtung von evtl. Nebenwirkungen/Kontraindikationen, mögliche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, Kontrollen der 25(OH) Vitamin D-Serumkonzentrationen usw.). Zubereitungen mit hohen Dosen (z.B. Dekristol 20.000, Vigantol-Öl) sind darüber hinaus verschreibungspflichtig, im Gegensatz zu Zubereitungen mit 1000 IE (z.B. Vigantoletten 1000) oder darunter.

- Für Patienten mit einer **Erdnuß- oder Soja-Allergie** kann z.B. Vigantol-Öl (R) als "Ausweichpräparat" empfohlen werden (1ml = ca 40 Tropfen = 20.000 IE, Hersteller-Angabe).

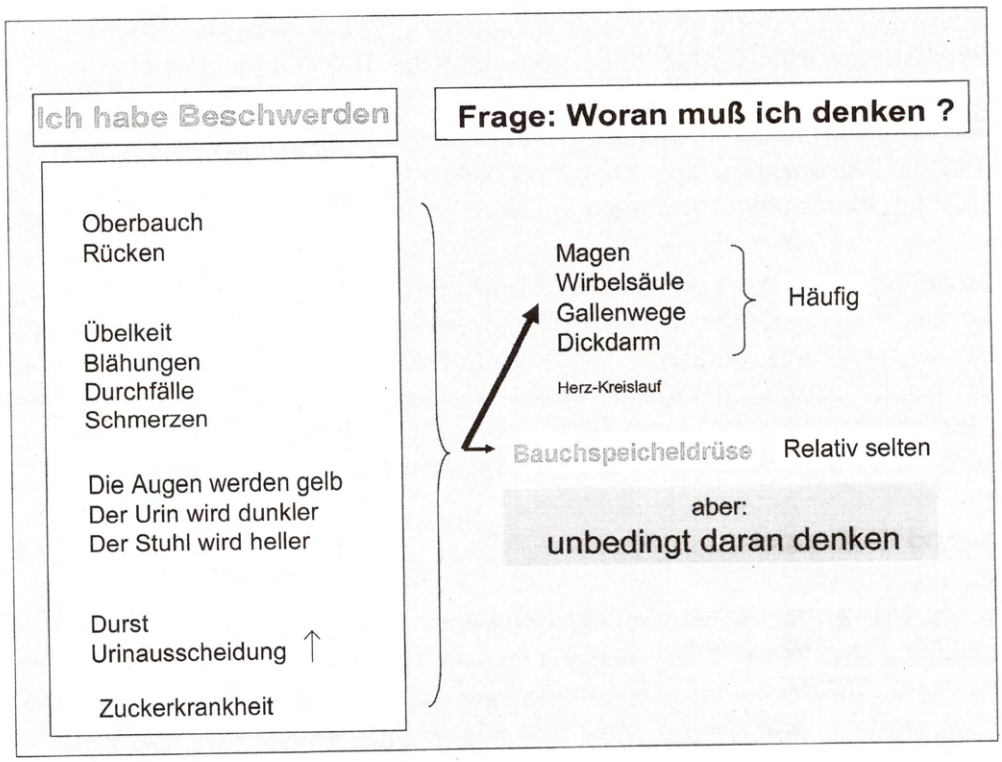
- Patienten, bei denen unter einer Therapie mit ADEK-Kombinationspräparaten die Vitamin D-Serumkonzentrationen im Normbereich liegen, können diese Behandlung natürlich fortsetzen. Bei jahrelanger Applikation sind aber auch einmal Komplikationen möglich, wie Muskelverhärtungen, Spritzenabszesse oder auch Blutungen. Evtl. sollte durch einen Auslassversuch die Indikationsstellung überprüft werden.

S. und R. Klapdor April/Mai 2012

*Anhang: **Umrechnungen**: 25(OH) Vitamin D: 1µg/l = 1ng/ml = 2.5 nmol/l 1 IE = 0.025µg **Faustformel** zur Errechnung des Vitamin D-Bedarfs/Tag, um einen bestimmten 25(OH) Viamin D-Serumspiegel zu erreichen (über Monate): (Zielspiegel nmol/l – Startspiegel nmol/l) x KG in kg/70kg x 40IE /Tag = IE/Tag. **Faustformel** zur Errechnung des ungefähren Blutspiegels, der durch langfristige Einnahme einer bestimmten Dosis Vitamin D erreicht wird: (tgl. Dosis IE/40IE x KG in kg/70kg) nmol/l + Startspiegel nmol/l = nmol/l (bisher keine eigenen Erfahrungen)*

Fragen
rund um das Pankreaskarzinom

Wonach soll ich als Patient fragen?
Worüber sollte ich mich informieren?



(Wiedergabe eines Posters aus dem Jahre 2007)

Ich habe Beschwerden, die Ausdruck einer Erkrankung der Bauchspeicheldrüse sein können

Frage: Welche Möglichkeiten gibt es für die Diagnostik / Differentialdiagnostik einer Erkrankung der Bauchspeicheldrüse ?

Klinische Untersuchung

Labor
Tumormarker CA 19-9, CEA, evtl. auch andere

Sonographie (US) (evtl. mit Punktion)
Computertomographie (CT) (evtl. mit Punktion)
MagnetResonanzTomographie (MR)
(MRT/MRCP/MR-Angiographie

Endosonographie (evtl. mit Punktion)

Gastroskopie/
EndoskopischRetrogradeCholangio
Pankreatikographie (ERCP)

Evtl. weitere Untersuchungen, wie
PositronenEmissionsTomographie (PET-CT)
Knochenszintigramm

Ich habe einen Tumor der Bauchspeicheldrüse

Frage: Habe ich einen exokrinen oder einen endokrinen Tumor ?

Ist der Tumormarker der exokrinen Tumore (duktale bzw. vorwiegend Adenokarzinome) im Blut erhöht (CA 19-9, CEA) ?

Gibt es eine histologische Untersuchung ?

Habe ich einen gutartigen (selten) oder einen bösartigen Tumor (häufig) ?

Evtl. ergänzend: Sind Tumormarker der endokrinen Tumore erhöht (Chromogranin A, NSE oder Hormone, wie Insulin, PP, VIP, Glucagon etc) ?

Ich habe ein Pankreaskarzinom, einen bösartigen Tumor (meist exokrine Tumore und Adenokarzinome)

Frage: Was muß ich über den Tumor wissen ?

Wo liegt er in der Bauchspeicheldrüse, im Kopf, Körper oder Schwanz ?

Welches Stadium der Erkrankung liegt vor (TNM und /oder Stadium I-IV) ?
Überschreitet der Tumor die Pankreasgrenzen ?

Wächst der Tumor in die umliegenden Gewebe ein (z.B. Gefäße, Gallenwege, Nerven, Zwölffingerdarm) ?

Liegen bereits Metastasen in der Leber, Lunge, im Bauchfell, im Skelett usw. vor ?

Sind sog. prognostische Parameter bekannt, wie Grading 0-IV oder Proliferationsmarker ?

Ich habe ein Pankreaskarzinom, einen bösartigen Tumor (meist exokrine Tumore und Adenokarzinome)

Frage: Welche Möglichkeiten der Tumortherapie gibt es ?

Ist eine Heilung durch eine Operation möglich ?

Kann der Tumor operativ entfernt werden ?

Ist eine Heilung auch ohne Operation möglich ?

Wenn eine Operation nicht mehr möglich ist,
gibt es Möglichkeiten, das Tumorwachstum, die Lebensqualität
und auch die Überlebenszeit günstig zu beeinflussen ?
z.B. durch
- eine Chemotherapie
- eine Strahlentherapie
- eine kombinierte Chemo-Strahlentherapie
- neue molekularbiologische Therapien

Welche Bedeutung haben sog. alternative/komplementäre Maßnahmen ?
Überwärmung (Hyperthermie)
Krebsdiäten etc.

Ich habe ein Pankreaskarzinom, einen bösartigen Tumor (meist exokrine Tumore und Adenokarzinome)
Eine Operation in kurativer Absicht scheint möglich

Frage: Was sollte ich wissen, was sollte ich fragen ? a)

Welche Operationsverfahren gibt es	?
Wie hoch sind die Risiken einer Operation (Morbidität ?, Mortalität ?) Sollte ich vor derartigen großen Operationen „meine Sachen ordnen“	?
Bin ich nach der Operation gleich wieder fit	?
Wie lange brauche ich, um mich von der Operation wieder zu erholen	?
Ist eine Anschlußheilbehandlung in jedem Fall zu empfehlen	?
Kann ich nach einer derartig großen Operation überhaupt wieder arbeiten, Sport treiben usw.	?
Gibt es allgemeine Kontraindikationen gegen eine Operation	?

Ich habe ein Pankreaskarzinom, einen bösartigen Tumor (meist exokrine Tumore und Adenokarzinome)
Eine Operation in kurativer Absicht scheint möglich.

Frage: Was sollte ich wissen, was sollte ich fragen ? b)

Wenn die Bauchspeicheldrüse ganz entfernt werden muß, kann ich ohne Bauchspeicheldrüse überhaupt leben	?
Wenn nur ein Teil der Bauchspeicheldrüse entfernt wird, muß ich dann trotzdem Enzympräparate nehmen oder Insulin spritzen	?
Muß ich nach den Operationen eine Diät einhalten oder meine Eßgewohnheiten ändern	?
Muß ich gleich nach der Operation Pankreasenzyme einnehmen	?
Muß ich nach der Operation auf alkoholische Getränke verzichten	?
Wird durch die Operation meine Lebenserwartung eingeschränkt	?
Wie sind die Erfolgsaussichten? Kann ich bzw. wann kann ich von einer Heilung ausgehen	?
Oder ist in jedem Fall eine strukturierte Nachsorge erforderlich, und wenn ja, wie lange	?

Ich habe ein Pankreaskarzinom, einen bösartigen Tumor
(meist exokrine Tumore und Adenokarzinome)

Eine Operation in kurativer Absicht scheint möglich

Frage: Was sollte ich wissen, was sollte ich fragen ? c)

Wenn nach einer Operation erneut Beschwerden auftreten, muß ich immer gleich an ein Rezidiv des Tumorleidens denken ?

Was sind sog. postoperative Syndrome, wie das Syndrom der blinden Schlinge, der zuführenden Schlinge, das Dumping-Syndrom (Früh- bzw. Spätdumping) etc. ?

Wo soll ich mich operieren lassen ?

Von wem soll ich mich operieren lassen ?

Ist es sinnvoll bzw. möglich, eine „Zweite Meinung" einzuholen ?

Ich habe ein Pankreaskarzinom, d.h. einen bösartigen Tumor

Ich bin erfolgreich operiert

Frage: Wie geht es weiter ? Worauf muß ich achten ?

Postoperative Tumornachsorge

Was gehört zur postoperativen Tumornachsorge ?
- US und CT und/oder MR
- Tumormarker, insb. CA 19-9 und CEA
- Selbstbeobachtung

In welchen Zeitabständen soll kontrolliert werden ?

Funktion des belassenen Restes der Bauchspeicheldrüse

- Wie ist die exkretorische Funktion (Verdauungsstörung?) ?
- Wie ist die inkretorische Funktion (Diabetes mellitus?) ?
- Habe ich Durchfälle, Blähungen oder Gewicht abgenommen ?
- Habe ich größeren Durst, muß ich häufiger Wasser lassen ?
- Brauche ich zusätzlich Vitamine A,D,E,K, B 12 etc. ?

Muß ich an **andere Ursachen von Beschwerden** nach Operationen denken, wie z.B. das Syndrom der blinden oder zuführenden Schlinge, das Dumping-Syndrom, rezid. Gallenwegsentzündungen, Anastomosen-Geschwüre, ?

Kann ich das **Auftreten eines Rezidives verhindern**, z.B. durch adjuvante Chemotherapie oder adjuvante Chemo-/Strahlentherapie ?

Ich habe ein Pankreaskarzinom, d.h. einen bösartigen Tumor
Ich habe ein Rezidiv

Frage: Was muß ich wissen ? Was kann ich tun ?

Wo ist das Rezidiv aufgetreten ?
Im ehemaligen Pankreasbereich (Lokalrezidiv)?
In den Lymphknoten?
In der Leber oder evtl. auch in Lunge oder Skelett?

Ist das Rezidiv noch klein, kann ich noch einmal operiert werden, ?
evtl. sogar nicht nur technisch, sondern auch kurativ radikal ?
z.B. durch Leberresektion, Lungenresektion,
lokal ablative Verfahren
oder durch Resektion des Lokalrezidivs, evtl.
mit totaler Entfernung der Bauchspeicheldrüse?

Gibt es eine wirksame nicht-operative Tumortherapie ?

Wenn ja, wann soll ich mit der Therapie beginnen ?

Führt das Rezidiv bereits zu Komplikationen, so daß palliative ?
Eingriffe notwendig sind,
wie z.B. eine Stent-Versorgung der Gallenwege,
ein Stent im Bereich der Magen-Darm-Anastomose
oder auch im angrenzenden Dickdarm

Ich habe einen Pankreastumor, der nicht operativ entfernt werden kann

Frage: Welche Möglichkeiten der palliativen Tumortherapie werden empfohlen?

Chemotherapie ?
Kombinierte Strahlen-/Chemotherapie ?

Molekularbiologische Therapie (Target-Therapie)
Small molecules („Kleine Moleküle") ?
(z.B. Hemmer der Signaltransduktionswege)

Antikörper, z.B. gegen EGF-Rezeptoren ?
gegen VEGF

Kombinierte Chemotherapie + Target-Therapie ?

Besondere Therapien, wie locoregionale Therapieansätze ?
oder lokal-ablative Verfahren (z.B. HFT, LITT etc.)

Alternativ/komplementäre Verfahren ?
z.B. Mistel, Thymusextrakte, Peptide etc.
Überwärmung (Hyperthermie) ?
Diätetische Ansätze ?

Ich habe einen Pankreastumor, der nicht operativ entfernt werden kann
Mir wird eine palliative Chemotherapie bzw. palliative antitumorale Therapie empfohlen

Frage: Was muß ich wissen ? Was muß ich fragen?

Wie kontrolliere ich die Wirksamkeit der Therapie ?

nur mit US ?
oder in jedem Fall auch mit CT oder MRT ?

mit dem Tumormarker CA 19-9 oder /und CEA ?

oder mit beiden Verfahren ?

In welchen Zeitabständen führe ich die Kontrollen durch ?
zumindest alle 4 Wochen Tumormarker und ?
zumindest alle 2 Monate CT oder MR ?

oder in größeren Abständen ?

Ich habe einen Pankreastumor, der nicht operativ entfernt werden kann
Mir wird eine palliative Chemotherapie bzw. palliative antitumorale Therapie empfohlen

Frage: Was muß ich wissen ? Was muß ich fragen?

Kann die Therapie ambulant durchgeführt werden ?
oder muß ich jeweils in ein Krankenhaus ?

Kann z.B. eine Chemotherapie auch zu Nebenwirkungen führen ?
Können diese erfolgreich behandelt werden, oder können die Nebenwirkungen auch zum Absetzen einer Therapie führen ?

Gibt es nur 1 Therapieschema, oder können auch mehrere Therapieschemata effizienz-orientiert nacheinander eingesetzt werden (EOSPC Konzept) ?
Soll ich mit Gemcitabine oder Gemcitabine + Erlotinib beginnen, und später mit 5 FU/FA oder Capecitabine, Oxaliplatin, Irinotecan oder z.B. Docetaxel fortfahren ?
Von verschiedenen Zentren höre ich verschiedene Vorschläge.
Oder soll ich heute, 2013, mit FOLFIRINOX oder nab-Praclitaxel beginnen ?

Ich habe einen Pankreastumor, der nicht operativ entfernt werden kann
Mir wird eine palliative Chemotherapie bzw. palliative antitumorale Therapie empfohlen

Frage: Was muß ich wissen ? Was muß ich fragen?

Soll ich an einer Studie teilnehmen ?

Wie sind die Überlebenszeiten in den Studien, wie sie in den letzten 10 Jahren überwiegend durchgeführt wurden:
1 Therapie, dann zuwarten ?

Wie sind die Überlebenszeiten, wenn mehrere Therapie-Schemata effizienz-orientiert hintereinander versucht wurden ?

Ich habe gehört, daß eine Chemotherapie häufig nur zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen soll, und, wenn überhaupt, dann nur unbedeutend zu einer Verlängerung der Überlebenszeit. Es wird dann auch nicht zu einer Chemotherapie geraten. Was soll ich glauben, was tun ?

Ich habe einen Pankreastumor, der nicht operativ entfernt werden kann
Mir wird eine palliative Chemotherapie bzw. palliative antitumorale Therapie empfohlen

Frage: Was muß ich wissen ? Was muß ich fragen?

Halten die Venen am Arm eine Chemotherapie, die ja oft wöchentlich durchgeführt wird, lange aus ?

Wann sollte ein „Port" zu Beginn oder zur Fortsetzung der Chemotherapie gelegt werden ?

Gibt es neben der systemischen Chemotherapie auch sog. locoregionale Therapien oder sog. ablativ-lokale Maßnahmen ?

Wann ist eine locoregionale Chemotherapie über einen arteriellen Katheter, eine Chemoembolisation oder eine SIRT oder z.B. eine RFT von Lebermetastasen zu diskutieren ?

Ich habe einen Pankreastumor, der nicht operativ entfernt werden kann
Mir ist eine palliative Tumortherapie empfohlen worden
Die Lebensqualität ist mir aber auch sehr wichtig

Frage: Was muß ich wissen ? Was kann ich tun?

Ernährungsstörungen und Gewichtsabnahme

Wann beginne ich mit einer enteralen Zusatzkost mit sog. Nahrungsergänzungsstoffen, wann mit einer sog. parenteralen Ernährung ?

Kann die parenterale Ernährung auch zu Hause als „parenterale Heimernährung" durchgeführt werden ?
Gibt es auch Hilfen, z.B. mobile „Rucksackpumpen", mit denen ich unter laufender Ernährung herumgehen und „wandern" kann ?

Schmerzen

Muß ich unter Schmerzen leiden ?
Wie behandele ich meine Schmerzen am besten ?
Mit Medikamenten der Stufen I,II und III der sog. Stufenpyramide, mit Tropfen, Tabletten, Langzeit-Medikamenten, mit sog. Schmerzpflastern, Schmerzpumpen etc. ?

Ich habe einen Pankreastumor, der nicht operativ entfernt werden kann
Mir ist eine palliative Tumortherapie empfohlen worden
Die Lebensqualität ist mir aber auch sehr wichtig

Frage: Was muß ich wissen ? Was kann ich tun?

Übelkeit

Kann ich Übelkeit z.B. durch Ernährungsänderung beeinflussen ?
Wann nehme ich Medikamente, wie z.B. Metoclopramid, 3-HT Rezeptor-Antagonisten, Aprotinin oder Vomex A ?
Wenn alles andere nicht richtig hilft, kann ich dann auch mal Cannabis versuchen ?

Appetitlosigkeit

Kann durch Ernährungsumstellung der Appetit gebessert werden ?
Was ist ein Fatigue-Syndrom und was kann ich dagegen tun ?
Wann nehme ich Medikamente wie Prokinetika, Gestagene, Steroide oder ω3-Fettsäuren ?

Haarausfall

Kommt es unter Chemotherapie immer zu einem Haarausfall ?
Brauche ich evtl. einen künstlichen Haarersatz ?
Wird dieser von den Krankenkassen übernommen ?

***Diabetes** - Hier sei auf die Spezialliteratur verwiesen*

Ich habe einen Pankreastumor, der nicht operativ entfernt werden kann
Mir ist eine palliative Tumortherapie empfohlen ?

Frage: Was muß ich wissen ? Was kann ich tun?

Durchfälle

Soll ich die
- Dosierung der Pankreasenzyme erhöhen ?
- die Pankreasenzyme während der Mahlzeiten einnehmen ?
- die Enzymkapseln evtl. vor der Einnahme öffnen ?
- zusätzlich Magensäuresekretionshemmer einnehmen ?
- die Durchfälle über eine Änderung der Ernährung beeinflussen ?

Soll ich
- Medikamente gegen Durchfälle einnehmen ?
- Wann nehme ich z.B. Loperamid, Opium-Tropfen, Glucocorticoide, Somatostatin-Rezeptor-Blocker ?

Ich habe einen Pankreastumor, der nicht operativ entfernt werden kann
Die Möglichkeiten der Tumortherapie mit Chemo- und / oder Strahlentherapie, neuen Verfahren, evtl. auch alternativen Verfahren ist ausgeschöpft

Frage: Was muß ich wissen ? Was kann ich tun?

Fragen, die auf einen Patienten bzw. die Angehörigen spätestens jetzt zukommen, wenn keine Möglichkeiten mehr bestehen, ein fortgeschrittenes Tumorleiden zu stoppen, sind z.B.

- Wie lange habe ich noch zu leben ?
- Kann ich zu Hause sterben (Schmerzen, Ernährung, Finalpflege) oder ist es besser, in ein Krankenhaus oder ein Hospiz zu gehen ?
- Welche Hilfen kann ich als Patient erwarten ?
- Welche Hilfen können meine Angehörigen in Anspruch nehmen ?
- Wann soll ich eine Pflegestufe beantragen ?
- Was können Pflegedienste leisten ?
- Welche Hilfe kann ich vom Sozialdienst erwarten ?

Ich habe einen Pankreastumor, der nicht operativ entfernt werden kann
Mir ist eine palliative Tumortherapie empfohlen worden
Die Lebensqualität ist mir aber auch sehr wichtig

Frage: Was muß ich wissen ? Was kann ich tun?

Weitere Fragen in den Spät- bzw. Endphasen eines fortgeschrittenen Tumorleidens sind z.B.:

Wo kann ich z.B. psychoonkologische Betreuung erhalten ?

Wo erhalte ich rechtlich/sozialen Rat ?

Welche Hilfen bietet eine Selbsthilfegruppe, wie der AdP e.V. ?

Welche Hilfen bieten Krebsorganisationen, wie die Deutsche Krebshilfe, die Deutsche Krebsgesellschaft u.a. ?

Gibt es Ernährungsberater, die auf Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse, ihre Tumorerkrankungen und Chemotherapie usw. spezialisiert sind, ebenso wie auf die Möglichkeiten der enteralen und parenteralen Heimernährung in diesen Spätphasen ?

Gibt es Schmerztherapeuten od. Schmerzkliniken ?

Ich habe/hatte ein Pankreaskarzinom

Frage: Was kann ich den Angehörigen und Bekannten raten

Gibt es eine Pankreaskarzinom-Vorsorge ?

Gibt es eine Möglichkeit der Frühdiagnose, d.h. der Diagnostik zu einer Zeit, wo noch kurativ operiert werden kann. ?

Gibt es Risikofaktoren ?

Sind Nikotinkonsum und chron. Alkoholismus als Risikofaktoren anerkannt ?

Gibt es genetische Risikofaktoren ?

Einige wichtige Adressen

Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der
Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (PSO)
Abteilung Medizinische Psychologie und
Medizinische Soziologie der Universität Leipzig
Philipp- Rosenthal- Straße 55
04103 Leipzig
Tel.: 0341 / 97 15 407 Fax: 0341 / 97 18 809
e-Mail: susanne.singer@medizin.uni-leipzig.de

Arbeitskreis der Pankreatektomierten e.V.
Thomas- Mann- Straße 40
53111 Bonn
Tel.: 0228 / 3 38 89 251 Fax: 0228 / 3 38 89 253
e- Mail: adp-bonn@t-online.de
Internet: www.adp-bonn.de

AWO Arbeiterwohlfahrt Bundesverband e.V.
Heinrich- Albertz- Haus
Blücherstraße 62
10961 Berlin
Tel.: 030 / 26 30 90 Fax: 030 / 26 30 93 25 99
e-Mail: info@awo.org
Internet: www.awo.org

Bundesarbeitsgemeinschaft für ambulante psychosoziale
Krebsberatung e.V. (BAK)
Geschäftsstelle:
c/o Psychosoziale Krebsberatungsstelle,
Südwestdeutsches Tumorzentrum
Herrenberger Straße 23
72070 Tübingen
Tel.: 07071 / 29 87 033 Fax: 07071 / 29 52 66
e-Mail: krebsberatung@med.uni-tuebingen.de

Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
Ostmerheimerstraße 220
51109 Köln
Tel.: 0221 / 89 92 0 FAX =0221 / 8992 300
e-Mail: poststelle@bzga.de
Internet: www.bzga.de

Bundesarbeitsgemeinschaft „Selbsthilfe“ e.V.
Kirchfeldstraße 149
40215 Düsseldorf
Tel.: 0211 / 31 00 60 Fax: 0211 / 31 00 648
e-Mai: info@bag-selbsthilfe.de
Internet: www.bag-selbsthilfe.de

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Psychosoziale
Onkologie e.V. (dapo)
Ludwigstraße 65
76059 Ludwigshafen
Tel: 0621 / 57 85 72 FAX: 0621 / 59299222
e-Mail: dapo-ev@t-online.de
Internet: www.dapo-ev.de

Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen
Friedrichstraße 28
35392 Gießen
Tel.: 0641 / 99 45 612 Fax: 0641 / 99 45 619
e- Mail: dagshg@gmx.de
Internet: www.dag-shg.de

Deutscher Caritasverband
Karlstraße 40
79104 Freiburg
Tel.: 0761 / 200 0 FAX: 0761 / 200541
e-Mail: info@caritas.de
Internet: www.caritas.de

Gesellschaft für Biologische Krebsabwehr
Voßstraße 3
69115 Heidelberg
Tel.: 06221 / 13 80 20 FAX: 06221 / 1380 220
e-Mail: information@biokrebs.de
www.biokrebs.de

Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE)
Godesberger Allee 18
53175 Bonn
Tel: 0228 / 37 76 600 Fax: 0228 / 37 76 800
Internet: www.dge.de
Internet: www.dge.de

Deutsche Hospizhilfe e.V.
Reit 25
21244 Buchholz i. d. Nordheide
Tel.: 04181 / 3 88 55

Deutscher Hospiz- und Palliativ Verband e.V.
Aachenerstraße 5
10713 Berlin
Tel.: 030 / 83 22 38 93 Fax: 030 / 83 22 39 50
e-Mail: dhpv@hospiz.net
Internet: www.hospiz.net

Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Straße des 17. Juni 106 – 108
10623 Berlin
Tel.: 030 / 3 22 93 29 00 Fax: 030 / 3 22 93 29 66
e-Mail: info@krebsgesellschaft.de
Internet: www.krebsgesellschaft.de

Deutsche Krebshilfe e.V.
Thomas- Mann- Straße 40
53111 Bonn
Tel.: 0228 / 72 99 0 0 Fax: 0228 / 72 99 0 11
e- Mail: deutsche@krebshilfe.de
Internet: www.krebshilfe.de

Deutsche Schmerzhilfe e.V. – Bundesverband
Sietwende 20
21720 Grünendeich
Tel.: 04142 / 81 04 34 Fax: 04142 / 81 04 35
e-Mail: geschäftsstelle@schmerzhilfe.de
Internet: www.schmerzhilfe.de

Deutsche Stiftung Patientenschutz
Europaplatz 7
44269 Dortmund
Tel.: 0231 / 7380 730 FAX: 0231 / 7380 731
e-Mail: info@stiftung-patientenschutz.de
Internet: www.stiftung –patientenschutz.de

Deutsche Vereinigung für Sozialarbeit im
Gesundheitswesen e.V. (DVSG)
Haus der Gesundheitsberufe
Salzufer 6
10587 Berlin
Tel.: 030 / 39 40 64 540 Fax: 030 / 39 40 64 545
e-Mail: info@dvsg.org

FaPaCa = Nationale Fallsammlung familiäres Panrkeaskarzinom
35043 Marburg
Baldingstrasse
Tel.: 06421 / 58 66745 FAX: 06421 / 66608
e-Mail: fapaca@med.uni-marburg.de
Internet: www.fapaca.de

Härtefonds der Deutschen Krebshilfe e.V.
Buschstraße 32
53113 Bonn
Tel.: 0228 / 72990 0 FAX: 0228 / 72990 11
e-Mail: deutsche@krebshilfe.de
Internet: www.krebshilfe.de

Krebsinformationsdienst (KID)
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg
Tel.: 06221 / 41 01 21 o. 0800 / 420 30 40
Fax: 06221 / 40 18 06
e-Mail: krebsinformationsdienst@dkfz.de
Internet: www.krebsinformation.de

Krebs- Selbsthilfeorganisationen im Haus der Krebs-Selbsthilfe
Thomas- Mann- Straße 40
53111 Bonn
Tel.: 0228 / 33 88 90 Fax: 0228 / 33 88 95 60
e-Mail: info@hksh-bonn.de
Internet: www.hksh-bonn.de

Netzwerk Neuroendokrine Tumore (NeT) e.V.
Wörnitzstraße 115a
90449 Nürnberg
Tel.: 0911 / 2528999 Fax: 0911 / 2552254
e-Mail: info@netzwerk-net.de
Internet:www.netzwerk-net.de

Psychosoziale Beratungsstelle für Krebskranke und
Angehörige, Selbsthilfe Krebs e.V.
Albrecht- Achilles- Straße 65
10709 Berlin
Tel.: 030 / 89 40 09 040 Fax: 030 / 89 40 90 44
e-Mail: krebsberatung@web.de
Internet: www. krebsberatung-berlin.de

Österreichische Krebshilfe
Wolfengasse 4
A-1010 Wien
Tel.: 0043 / 17 96 64 50
e-Mail: service@krebshilfe.net
Internet: www.krebshilfe.net

Raucher- Telefon der Deutschen Krebshilfe
Tel.: 06221 / 42 42 24 (Mo. – Fr. 14:00 – 17:00 Uhr)
Schweizer Krebsliga

Effingerstraße 40
Postfach 8219
CH-3001 Bern
Tel.: 031 / 389 91 00 FAX: 031 / 380 01 60
e-Mail:info@swisscancer.ch

Verbraucherzentrale, Bundesverbände e.V.
Markgrafenstraße 66
10969 Berlin
Tel.: 030 / 25800-0 Fax.: 030 / 25800-218
email info@vzbv.de
www.info@vzbv.de

Erklärung einiger Fachausdrücke

Angiographie
Darstellung von Gefäßen nach der Gabe von Röntgen - Kontrastmitteln.

Abdomen
Bauch, Unterleib

Adenokarzinom
Karzinom, das von drüsenbildenden Teilen des Gewebes ausgeht.

Adjuvant
Ergänzend. Eine adjuvante Therapie erfolgt ergänzend nach einer Operation, wenn diese alles sichtbare Tumorgewebe entfernt hat, aber trotzdem mit verbliebenen, nicht sichtbaren Tumorzellen oder Zellnestern zu rechnen ist.

Ambulant
Ärztliche Betreuung, ohne dass ein Krankenhausaufenthalt erforderlich ist.

Anamnese
Krankengeschichte mit Art, Beginn und Verlauf der (aktuellen) Beschwerden, die im ärztlichen Gespräch mit dem Kranken erfragt werden.

Anastomose, biliodigestive bzw. gastrointestinale oder pankreaticojejunale Anastomose
Neu geschaffene Verbindung zwischen Gallenwegen und Dünndarm bzw. zwischen Magen und Dünndarm oder zwischen Restpankreas und Dünndarm nach resezierenden Operationen an der Bauchspeicheldrüse.

Antibiotika
Medikamente, die zur Vernichtung von Bakterien als Verursacher entzündlicher Erkrankungen eingesetzt werden, z.B. bei Gallenwegsentzündungen.

Antiemetika
Medikamente, die Übelkeit und Erbrechen, insbesondere auch als Nebenwirkungen der Chemo- und Strahlentherapie, bessern bzw. vermeiden sollen.

Ansprechen
Reaktion eines Tumors bzw. der Tumorgröße auf eine antitumorale Therapie.

Antikörper
Stoffe, die Giftstoffe und Viren binden und unschädlich machen können. In der Medizin werden Antikörper z.B. zu diagnostischen Zwecken und zur Therapie eingesetzt.

Best supportive care
Beste symptomatische/unterstützende Behandlung.

Bildgebende Diagnostik
Sichtbarmachung von Körper-/Organstrukturen in Bildern mit sog. bildgebenden Unersuchungsverfahren wie z.B. mittels Ultraschall, Computeromographie, MRT u.a.

Biopsie
Mit einem Instrument (zum Beispiel Kanüle, Zange oder Skalpell) entnommenes Gewebe zur histologischen Untersuchung.

Caput, Corpus, Cauda pancreatis
Pankreaskopf, - Körper, - Schwanz

Chemotherapie
In der Onkologie ist die Behandlung mit chemischen Substanzen, die eine Wachstumshemmung von Tumorzellen im Organismus bewirken, gemeint.

Cirkulating Tumor Cells (CTC)
Zirkulierende Tumorzellen im Blut, die z.B. über eine Blutentnahme für weitere Aufarbeitungen oder auch als eine Art Tumormarker gewonnen werden können.

Computertomographie (CT)
Computergestütztes röntgendiagnostisches Verfahren zur Herstellung von Schnittbildern (Tomogramme, Quer- und Längsschnitte) des menschlichen Körpers.

C-Peptid
Entsteht in den β-Zellen der Pankreasinseln bei der Umwandlung des Proinsulins in das Insulin.

Diabetes mellitus
Zuckerkrankheit

Diagnostik
Sammelbegriff für alle Untersuchungen, die zur Feststellung einer Krankheit und deren Benennung führen sollen. Muß zwischen verschiedenen Diagnosen als Ursache eines Symptoms unterschieden werden, spricht man von Differentialdiagnose.

Diarrhoe
Durchfall

Down-Staging
Praeoperative Verkleinerung eines Tumors durch eine antitumorale Therapie.

Drainage
Ableitung von Flüssigkeit über zu diesem Zweck gelegte Röhrchen, Schläuche usw.

Drüse
Organ, das spezifische Wirkstoffe bildet und diese nach außen (zum Beispiel Amylasen, Lipasen und Proteasen wie die Bauchspeicheldrüse) oder nach innen direkt in die Blut- oder Lymphbahn abgibt (Hormone wie z.B. das Insulin).

Ductus choledochus
Hauptgallengang

Ductus Wirsungianus
Hauptausführungsgang des Pankreas

Duodenum
Zwölffingerdarm

Dumping-Syndrom
Beschwerden infolge einer zu schnellen, sturzartigen Entleerung des Speisebreis in den Dünndarm nach teilweiser oder vollständiger Entfernung des Magens. Das Früh-Dumping tritt innerhalb der ersten 15-30 Minuten nach Nahrungsaufnahme, das Spät-Dumping ein bis drei Stunden nach den Mahlzeiten auf.

Endokrin
Endokrine Drüsen produzieren Wirkstoffe (Hormone), die sie unmittelbar in die Blutbahn abgeben können.

Endoskopie
Körperhohlräume und Hohlorgane lassen sich mit Hilfe eines beweglichen Instrumentes ausleuchten und betrachten ("spiegeln"). Während einer Endoskopie können auch Gewebeproben entnommen *(Biopsie)* oder sogar endoskopisch gezielte Eingriffe/Operationen (Interventionen) durchgeführt werden. Die endoskopische Darstellung des Bauchspeicheldrüsen- und Gallengangs wird als Endoskopisch Retrograde Cholangio-Pankreatikographie = ERCP bezeichnet.

Endosonographie
Untersuchungsmethode, bei der ein kleines Ultraschallgerät am Endoskop angebracht ist, das eine Ultraschalluntersuchung umliegender Organe (z. B. des Pankreas) vom gerade endoskopisch untersuchten Organ, wie dem Magen, erlaubt.

Enterale Ernährung
Künstliche Ernährung, bei der die Nährlösung durch einen dünnen Schlauch direkt in den Darm geleitet und von dort durch die Darmwand in den Körper aufgenommen wird. Der Schlauch wird in der Regel durch die Nase oder den Mund gelegt. Bei der parenteralen Ernährung wird die entsprechend zubereitete Nährlösung dagegen über eine Vene, z.B. am Arm, oder über einen „Port“ in eine zentrale Vene infundiert.

Exkretorische Pankreasfunktion
Bildung und Abgabe der Pankreasenzyme, im wesentlichen der Amylasen, Lipasen, Proteasen, in den Zwölffingerdarm.

Enzyme
Eiweißstoffe im menschlichen Körper, die als Katalysatoren die Stoffwechselvorgänge im Organismus entscheidend beeinflussen. Enzyme werden zum Beispiel von der Magen-Darm-Schleimhaut und von der Bauchspeicheldrüse produziert und dienen der Aufspaltung beziehungsweise Verarbeitung der Nahrungsstoffe.

EOSPC
Abkürzung für Effizienz-Orientierte Sequentielle Poly-Chemotherapie

ERCP
Endoskopische retrograde Darstellung des Gallengangssystems (Cholangiographie) und des Pankreasganges (Pankreaticographie).

Erythrozyten
Rote Blutkörperchen, die für den Sauerstofftransport im Blut zuständig sind.

EUS
Endoskopische Ultraschalluntersuchung

Exokrin
Exokrine Drüsen geben ihre im Körper gebildeten Wirkstoffe, wie zum Beispiel Enzyme, nach „außen" ab, also z.B. in den Darm.

Fernmetastase
siehe Metastase

Fettstuhl
Pathologische Erhöhung des Fettgehaltes im Stuhl als Ausdruck einer Fett-Malassimilation als Folge einer Maldigestion (z.B. Mangel an Pankreasenzymen) und/oder Malresorption.

"i.v. Galle"
Konventionelle Darstellung der Gallenwege nach intravenöser Gabe von gallegängigen Kontrastmitteln.

Gastroenterostomie
Vom Operateur neu geschaffene Verbindung zwischen Magenrest und Dünndarm z.B. nach einer Kausch-Whipple-Operation.

Gene
In den Chromosomen der Zellkerne lokalisierte Erbfaktoren.

Glucagon
Ein Hormon, das in den α-Zellen der Langerhans-Inseln der Bauchspeicheldrüse gebildet wird und das als Gegenspieler des Insulins gilt.

Grading
Der Grad der Bösartigkeit von Tumoren wird beurteilt nach Bewertungskriterien wie Ähnlichkeit der Tumorzellen mit Zellen des Organs, aus dem der Tumor hervorgeht, oder der Zellteilungsrate im Tumor.

HbA1c
Teil des roten Blutfarbstoffes (Hämoglobin), dessen Anteil am Gesamt-Hämoglobin ein Maß ist für die Blutzuckereinstellung der vorangehenden 6-8 Wochen.

Histologie
Lehre von den Geweben des Körpers

Hormone
Botenstoffe des Körpers, die in spezialisierten Zellen und Geweben gebildet werden und auf dem Blut- oder Lymphweg ihren Wirkort erreichen.

Hyperthermie
In der Onkologie: künstliche Überwärmung von Organen oder Organsystemen mit dem Ziel einer besseren Bekämpfung von Tumorzellen, entweder direkt oder über eine Verstärkung der Wirksamkeit z.B. einer Strahlen- oder Chemotherapie.

Ikterus
Gelbsucht

Immunsystem
Das körpereigene Abwehrsystem gegen Krankheiten

Immuntherapie
Therapie von Tumorerkrankungen mit Zellen oder Botenstoffe, wie Antikörpern, die im Dienste der körpereigenen Abwehr Bedeutung haben.

Infusion
Einführung von Flüssigkeit (zum Beispiel Kochsalzlösung) in den Organismus. Intravenöse Infusion = Infusion in die Blutbahn.

Inkretion
Bildung und Abgabe der Hormone, z. B. des Insulins und des Glucagons, in das Blut.

Insulin
Den Blutzucker senkendes und das Glykogen aufbauendes Hormon, das in "Inseln" der Bauchspeicheldrüse gebildet wird. Insulin ist für die Regulierung des Zuckerstoffwechsels lebensnotwendig.

Intraoperativ
Während der Operation

Intravenös (i. v.)
Verabreichung eines Medikaments in die Venen.

Karzinom
Bösartige Geschwulst, die aus dem Deckgewebe *(Epithel)* entsteht.

Kernspintomographie, Magnetresonanztomographie (MRT)
Ein bildgebendes Verfahren, das sich der elektromagnetischen Schwingung von Gewebebestandteilen in einem künstlich erzeugten Magnetfeld bedient. Es kann mit hoher Auflösung Strukturen im Körperinneren darstellen und liefert damit präzise Schnittbilder. Die Kernspintomographie kann auch die Gangsysteme von Bauchspeicheldrüse und Galle darstellen (Magnet-Resonanz-Cholangio-Pankreatikographie (MRCP)).

Kleine Moleküle
Gemeint sind - im Vergleich z.B. zu Antikörpern - kleine Moleküle, die in wichtige Signalprozesse einer Tumorzelle eingreifen können.

Laparoskopie
=Bauchspiegelung; endoskopische Untersuchung der Bauchhöhle durch einen kleinen Bauchwandschnitt, meist links oberhalb des Bauchnabels.

Leukozyten
Weiße Blutkörperchen, deren Hauptaufgabe in der Abwehr von Krankheitserregern besteht.

Lymphknoten
Die Lymphknoten sind an zahlreichen Stellen des Körpers *(Lymphknotenstationen)* Filter für das Gewebswasser *(Lymphe)* einer Körperregion.

Lokoregionale Therapie
Direkte Infusion eines Zytostatikums in die den Tumor oder die Lebermetastasen versorgenden Gefäße, in der Regel über einen Katheter, der in der Regel von der Leiste durch die Hauptschlagader in den Trunkus coeliacus eingebracht wird.

Magen- Darm- Passage
Meist röntgenologische Darstellung des oberen Magen-Darm-Traktes mit Speiseröhre, Magen, Zwölffingerdarm und Dünndarm.

MCT-Fette (mittelkettige Triglyceride)
Spezialfette mit einem hohen Gehalt an mittelkettigen Fettsäuren. Sie werden schneller und vollständiger, auch ohne die Lipasen des Bauchspeicheldrüsensaftes, von der Darmwand aufgenommen.

Metastasen
Tochtergeschwülste ("Filiae") von Tumoren, welche an einer anderen Stelle im Organismus entstanden sind. Über den Blutweg *(hämatogen)* oder über den Lymphweg *(lymphogen)* können Tumorzellen in die Leber und in andere Organe verschleppt werden, hier anwachsen und neue Geschwülste bilden.

Meteorismus
Blähsucht

MRT
Magnet-Resonanz-Tomographie

Multimodale Therapie
Therapeutisches Vorgehen unter Einbeziehung der verschiedenen Therapiemodalitäten wie Chemotherapie, Strahlentherapie, interventioneller Endoskopie, Ernährungstherapie, Psychotherapie, Schmerztherapie etc.

Nahrungsergänzungsmittel
Produkte im Grenzbereich zwischen Arzneimitteln und Lebensmitteln zur zusätzlichen Versorgung des menschlichen Stoffwechsels mit Nähr- und Wirkstoffen.

Nekrose
Durch Krankheit bedingtes Absterben von Zellen und Gewebe

Neoadjuvant
Eine neoadjuvante Chemotherapie erfolgt vor einer Operation, mit dem Ziel, den Tumor zu verkleinern, damit er bei der Operation vollständig entfernt werden kann.

NET
Neuroendokrine Tumore

Osteoporose
Knochenschwund

Osteomalazie
Knochenerweichung

Palliativ
Maßnahmen zur Behebung/Linderung bestimmter Symptome, ohne die zugrunde liegende Erkrankung beseitigen zu können (lat. palliare = mit einem Mantel bedecken, lindern).

Pankreas
Bauchspeicheldrüse

Pankreas divisum
Angeborene Fehlbildung der Bauchspeicheldrüse, bei der die Ausführungsgänge der vorderen und hinteren Pankreasanlage nicht vollständig verschmelzen.

Pankreaselastase
Ein Enzym, das von der Bauchspeicheldrüse in den Darm abgeben wird und in der Nahrung Eiweiße aufspaltet. Es kann im Stuhl als Parameter der exkretorischen Pankreasfunktion bestimmt werden.

Pankreatektomie
Operative Entfernung der Bauchspeicheldrüse

Pankreatitis
Entzündung der Bauchspeicheldrüse, chronisch oder akut

Papilla Vateri
Eine kleine Erhebung mit einem Schließmuskel (Sphincter Oddi) an der meist gemeinsamen Einmündung des Gallengangs und des Pankreasgangs in den Zwölffingerdarm.

Paraneoplastsiches Syndrom
Begleitsyndrom einer Tumorerkrankung, das sich nicht über den Raumbedarf eines Tumors oder seiner Metastasen erklärt, sondern auf eine tumorbedingte Freisetzung von sog. Mediatoren oder auf die Auslösung von Immunprozessen zurückzuführen ist.

Parenterale Ernährung
Künstliche Ernährung, bei der die Nährlösung über die Venen, d.h. am Darm vorbei, verabreicht wird, wenn eine sog. perorale oder enterale Ernährung nicht bzw. nicht mehr ausreichend möglich ist.

Pathologe
Arzt, der unter anderem entnommenes Gewebe bzw. dessen Zellen auf krankhafte Veränderungen untersucht.

Peritonealkarzinose
Tumorbefall des Bauchfells

Peritoneum
Bauchfell

Plexus coeliacus
Geflecht aus vegetativen Nervenfasern im Oberbauch, Teil des sog.

Plexus solaris, im Bereich des Abgangs der großen Gefäße des Oberbauches aus der Hauptschlagader, der Aorta.

Port-a-cath-Systeme
Systeme, mit denen wiederholt Medikamente oder Nährlösungen in die Vene verabreicht werden können, auch mehr- bzw. vielstündig und über Tage, ohne dass jedes Mal neu eine Armvene punktiert werden muss. Die Systeme bestehen aus einem etwa 1 cm messenden Gehäuse, das dem Patienten durch einen kleinen chirurgischen Eingriff in das Unterhautfettgewebe eingesetzt wird (z. B. unterhalb des Schlüsselbeins) und durch einen Katheter mit einer großen Vene verbunden ist. Durch die Haut und eine spezielle Membran des Gehäuses hindurch kann dieses mit speziell geschliffenen Nadeln (Huber-Schliff) einfach und nahezu schmerzlos punktiert werden. Diese Systeme schränken den Patienten auch in seiner Bewegungsfreiheit kaum ein.

Positronen-Emissions-Tomographie (PET)
Modernes rechnergestütztes bildgebendes Verfahren, mit dem Schnittbilder des Körpers auf der Basis der Messung von Stoffwechselvorgängen erstellt werden. Tumoren und/oder Metastasen weisen meist einen gegenüber gesundem Gewebe erhöhten Stoffwechsel auf und heben sich dadurch in dem tomographischen Bild vom gesunden Gewebe ab.

Primärtumor
Die zuerst entstandene Geschwulst, von der Metastasen ausgehen können.

Prognose
Vorhersage/Beurteilung des voraussichtlichen Verlaufes, der Dauer und des Ausgangs einer Krankheit.

Protein
Eiweiß

Radiotherapie
Siehe Strahlenbehandlung

Rash (=Ausschlag)
Akne-ähnlicher Hautausschlag als Nebenwirkung einer Behandlung mit Erlotinib (Tarceva ®).

Rehabilitationsmaßnahmen
Maßnahmen zur Wiedereingliederung bzw. zur medizinischen Wiederherstellung, beruflichen Wiederbefähigung und sozialen Wiedereingliederung eines Patienten.

Rekonstruktion
Wiederherstellung

Remission
Vorübergehende oder evtl. auch dauerhafte Rückbildung einer Tumorerkrankung. Man unterscheidet eine MR (minor response) von einer partiellen (PR=partial response) oder kompletten (CR=complete response) Rückbildung (Rückbildung auf <25% bzw. <50% der Ausgangsgröße bzw. vollständig Rückbildung).

Resektion
Operative Entfernung kranker oder defekter Teile eines Organs.

Rezidiv
Rückfall einer Erkrankung, d.h. Wiederauftreten einer Erkrankung oder von Beschwerden nach einer krankheitsfreien oder symptomfreien Periode.

Rote Liste
Arzneimittelverzeichnis für Deutschland.

Schlüsselloch-Operation
"Minimal invasive" Operationsmethode, bei der die Operationsinstrumente nicht über einen großen Bauchschnitt, sondern durch kleine, ca 1 cm lange Hautschnitte in die Bauchhöhle eingeführt werden.

S3-Leitlinien
Medizinische Leitlinien als systematisch entwickelte Entscheidungshilfen für Ärzte. Im Gegensatz zu Richtlinien sind sie nicht bindend. S3 steht dabei für die höchste Qualitätsstufe der Entwicklungsmethodik.

Sonographie
Siehe Ultraschalluntersuchung

Stadieneinteilung (Staging)
Beschreibung der Größe eines Tumors und seiner Ausbreitung in andere

Organe, wobei insbesondere die Größe des Primärtumors (T), die Zahl der befallenen Lymphknoten (N) und die Metastasen(M) formelhaft berücksichtigt werden.

Stent
In Hohlorgane eingebrachtes Implantat (Stütze) mit dem Ziel, dieses Hohlorgan offen zu halten.

Strahlentherapie
In der Regel Behandlung mit ionisierenden Strahlen, die über ein spezielles Gerät auf genau festgelegte Bereiche des Körpers gerichtet werden. Um gesundes Gewebe weitestgehend zu schonen, werden vor Beginn einer Bestrahlung die Bestrahlungsfelder genau festgelegt. Neben der externen Bestrahlung gibt es auch eine interne Bestrahlung durch Spicken oder Afterlaoding.

Symptom
Krankheitszeichen

Syndrom
Symptomenkomplex

Szintigraphie
Mit Hilfe von radioaktiv markierten Substanzen werden innere Organe in der Regel durch externe Detektoren untersucht und die Organe bzw. krankhafte Veränderungen bildlich dargestellt.

Target-Therapie
Einsatz von Wirkstoffen zur Beeinflussung von kleinen "Ziel"(Target)-Molekülen, die z.B. im Rahmen der Signaltransduktion in einer Zelle für das Wachstumsverhalten der Zellen von Bedeutung sind.

Therapie
Kranken-, Heilbehandlung

Thrombozyten
Blutplättchen, die kleinste Form der Blutkörperchen, notwendig für einen physiologischen Ablauf der Blutgerinnung.

TNM-Klassifikation
Einteilung bösartiger Tumore nach ihrer Ausbreitung. Dabei bedeuten: T=Tumor, N=Lymphknoten, M=Fernmetastasen. Durch Zuordnung von Indexzahlen werden die einzelnen Ausbreitungsstadien genau beschrieben.

Transfusion
"Blutübertragung", intravenöse Einbringung von Blut und/oder Blutersatzlösungen in einen Organismus.

Tumor
Jede krankhafte Anschwellung eines Organs oder Organteiles. In der Onkologie unkontrolliert wachsende Geschwülste bzw. Zellwucherungen, die sich den körpereigenen Kontrollmechanismen entzogen haben.

Tumormarker
Substanzen, die von einem Tumor selbst oder – durch diesen veranlasst – von Organen eines Organismus gebildet, z.B. in das Blut abgeben und dann dort als sog. „Tumormarker" gemessen werden können.

Ultraschalluntersuchung
Ein bildgebendes Verfahren, bei dem Ultraschallwellen durch die Haut oder Schleimhaut in den Körper eingestrahlt und von Gewebs- und Organgrenzen zurückgeworfen werden. Die zurückgeworfenen Wellen werden von einem Empfänger aufgenommen und über einen Computer in Bilder umgewandelt.

Zytokine
Botenstoffe, mit denen sich u.a. körpereigene Abwehrzellen untereinander verständigen können.

Zytostatika
Substanzen, die die Entwicklung und Vermehrung insbesondere von Tumorzellen überwiegend über eine Verhinderung der Zellteilung hemmen.

Zusammenstellung eigener Filme und Präsentationen

BIA Messung
Ein Film von Rüdiger Klapdor - mit Frau S. Lange (mit Ton)

Locoregionale Therapie
Ein Film von Rüdiger Klapdor – mit Herrn Dr. Rieser (ohne Ton)

Ambulante enterale/parenterale Ernährung – Indikation, Möglichkeiten, Organisation
Eine PowerPointPräsentation von Prof. Dr. R. Klapdor zusammen mit Rüdiger Klapdor (ohne Ton)

Zytostatika Zubereitung in Apotheken mit onkologischem Schwerpunkt, Teil I und Teil II
Ein Film von Rüdiger Klapdor mit G. Zeifang (mit Ton)

Zytostatika Zubereitung mit Phasyl ®- Ein geschlossenes System für die Zubereitung und Handhabung
Ein Film von Rüdiger Klapdor (ohne Ton)

Poster aus dem Jahre 2007:

Das Pankreaskarzinom



Rund um das Pankreaskarzinom



Subkutane venöse Portsysteme



IX) **Patienten berichten über ihre Erlebnisse und Erfahrungen**

Krebs - Eine Reise mit unbekanntem Ziel

M. B., Buchholz i. d. Heide

Es war ein wunderschöner Tag im Frühherbst 1984. Leicht färbten sich schon die Blätter an den Bäumen, aber die Sonne hatte noch die Kraft, einen Hauch von Sommer spüren zu lassen.

Ich arbeitete zu dieser Zeit als wissenschaftliche Mitarbeiterin in einem Labor des Fachbereiches Biologie der Universität Bremen. Zusammen mit vier weiteren Diplombiologen hatten wir von der Deutschen Forschungsgemeinschaft den Auftrag, unter der Leitung von zwei Professoren anhand von Experimenten die Frage zu beantworten, ob sich mit bestimmten Lösungsmitteln in Einzel- und Kombinationsgaben über eine jeweils genau definierte Zeit eine toxische Wirkung auf verschiedene Organe nachweisen lassen. Weiterführend sollte dann die Frage diskutiert werden, ob die zu erwartenden Ergebnisse auch auf den Menschen übertragbar sein könnten.

Wir alle waren sehr engagiert, die Fragestellung durch vielfältige Versuche zu beantworten und hatten unser gemeinsames Ziel schon ganz nah vor Augen, als ich im September 1984 plötzlich von einem sehr starken Schmerz, der sich im gesamten Körper ausbreitete, befallen wurde.

Zu diesem Zeitpunkt war ich allein zu Hause bei meinen vier Kindern, denn mein Mann war seit dreieinhalb Jahren beruflich in Südfrankreich tätig. Der Schmerz war derart stark, dass ich es zunächst nicht schaffte, mich in ärztliche Behandlung zu begeben. Erst nach drei Stunden konnte ich mit einer Taxe in das hiesige Krankenhaus fahren.

Dort beruhigte man mich mit guten Worten, gab mir ein Schmerzzäpfchen, um das Zittern meines Körpers zu stillen und den Rat, mich ins Bett zu legen. Sollten die Schmerzen nicht merklich zurückgehen, möge ich am folgenden Tag wieder in das Krankenhaus kommen.

Die Schmerzen hatten mit der Zeit schon etwas nachgelassen, waren aber nicht vollständig verschwunden, so dass ich mich - wie vorgeschlagen - tags darauf wieder im Krankenhaus vorstellte. Jetzt wurde ich stationär aufgenommen.

In den rasch folgenden Untersuchungen mit überwiegend bildgebenden Verfahren wie Ultraschall und CT zeigte sich die Besonderheit, dass sich der Gallengang erweitert hatte. Zur genauen Diagnosefindung wurde ich jetzt zu einer ERCP in ein Hamburger Krankenhaus gefahren. Hier wurde auch eine Gewebeprobe aus meiner Bauchspeicheldrüse entnommen. Wenige Tage später wurde mir dann gesagt, dass sich durch die gesamten Untersuchungen keinerlei Organauffälligkeiten gezeigt hätten. Man könne sich aber vorstellen, dass ein Gallenstein durch den Gallengang gedrungen und dann abgegangen sei.

Diese Erklärung klang für mich plausibel, vor allem auch deshalb, weil sich die Schmerzen nach wenigen Tagen zurückgebildet hatten. Bei der Entlassung aus dem Krankenhaus gab man mir aber den Rat, den Gallengang nach zwei Monaten noch einmal auf seinen Durchmesser hin untersuchen zu lassen.

Nach meiner Rückkehr aus dem Krankenhaus kehrte bald wieder der Alltag bei mir ein. Ich hatte meine Aufgaben in meiner Familie mit den Kindern und fuhr wieder dreimal in der Woche zu meiner Forschungsarbeit nach Bremen. Es ging mir wieder gut und bald hatte ich "diesen kleinen Zwischenfall" vergessen. Die Arbeit im Labor wurde mehr, denn wir alle traten jetzt in die Phase der Auswertung ein. Mit viel Elan war ich wieder in Familie und Beruf engagiert.

Den Rat des Arztes befolgend, ging ich am 10. Dezember 1984 wieder in das Krankenhaus in Buchholz, um mir einen Termin für die Ultraschallaufnahme des Gallenganges zu holen. "Eine Routineuntersuchung", dachte ich, "der Gallengang wird jetzt sicher wieder seinen normalen Durchmesser erreicht haben".

Auf dem Flur traf ich den Oberarzt der Abteilung für Inneres. Er erkannte mich gleich, und ich trug ihm mein Anliegen vor. Er fragte mich, ob ich jetzt Zeit hätte, dann könne er die Untersuchung sofort durchführen. Ich willigte ein.

Während der Untersuchung sprach der Arzt gar nicht mit mir. Sein Blick hing wie magnetisiert am Bildschirm. Ich spürte, dass er irgendetwas sah, was ihn beunruhigte. Nach einiger Zeit wandte er sich mir dann mit ernster Miene zu und teilte mir mit, dass sich der Gallengang seit der letzten

Untersuchung weiter verbreitert habe und ich gleich am nächsten Tag wieder auf die Station für innere Krankheiten kommen solle.

Zwei Tage später wurde ich wieder stationär aufgenommen und alle Untersuchungen wurden erneut durchgeführt. Ein Ergebnis erhielt ich nicht, wohl aber die Empfehlung, erneut eine ERCP in Hamburg durchführen zu lassen, wobei diesmal zehn Gewebeproben aus meiner Bauchspeicheldrüse entnommen werden sollten. Ich willigte ein, und schon am nächsten Tag war ich zu dieser Untersuchung wieder in demselben Krankenhaus wie drei Monate zuvor.

Durch eine leichte Schlafnarkose merkte ich nichts von dem Eingriff und war am Abend wieder in meinem Bett im Buchholzer Krankenhaus.

Jetzt begann die Zeit des Wartens. Jedes Mal, wenn sich die Tür des Krankenzimmers öffnete, dachte ich: "Jetzt kommt ein Arzt mit dem Ergebnis der ERCP zu dir". Es vergingen vier Tage, und das Warten wurde langsam unerträglich. Am fünften Tag wurde ich aus meinem Zimmer herausgerufen, um bei dem Chefarzt der Station vorstellig zu werden. Noch nichts allzu Böses ahnend folgte ich dem Stationsarzt. Im Besprechungszimmer standen schon der Chefarzt und der Oberarzt und warteten auf mich. Plötzlich hatte ich kein gutes Gefühl mehr, denn ich spürte, dass die Nachricht, die ich jetzt erhalten würde, keine gute sein würde. Und so war es auch!

Mit verschränkten Armen sagte mir der Chefarzt wörtlich: "Wir wollen nicht lange um die Sache herumreden, Sie haben Krebs der Bauchspeicheldrüse". Diese Aussage traf mich wie ein Pfeil ins Herz. Ich dachte an Tod, meine Kinder, die noch lange nicht erwachsen waren, an meinen Mann und an meine so geliebte Arbeit an der Universität. Alles vorbei, das kann nicht wahr sein!

Als ich mich dann nach kurzer Zeit doch wieder gefangen hatte und den Chefarzt fragte, ob es noch eine Hilfe gäbe, nickte er und sagte: "Am 17.12. kommen Sie in das Marienkrankenhaus nach Hamburg, am 19.12. werden Sie dort nach Whipple operiert." "Was ist das für eine Operation", fragte ich und konnte es kaum glauben, als mir all die Organe genannt wurden, die entfernt werden sollten. Dieser Tag wollte für mich nicht enden. Ich weinte und weinte und fand keine Ruhe mehr.

Am 17.12.84 brachte mich ein Krankenwagen zum Marienkrankenhaus nach Hamburg. Ich lag in dem Wagen allein. Durch das halbdurchsichtige Fenster sah ich, wie es draußen schneite. Mich überkam ein absolutes Gefühl der Einsamkeit, des Verlassenseins auf dieser Fahrt ins Ungewisse.

Am 19. Dezember war es dann soweit. Schon früh morgens wurde ich nach einer Vorbereitungszeit in den Operationssaal gebracht. Mir war jetzt alles egal. Die Hauptsache war für mich, dass das Warten auf Hilfe bald zu Ende war. Die Operation dauerte 9 Stunden. Danach kam ich zunächst auf die Intensivstation, nach drei weiteren Tagen in ein Einzelzimmer.

Mir ging es mehrere Tage sehr schlecht. Schläuche führten aus meinem Körper heraus, ich hatte starke Schmerzen im Wundbereich und viel Übelkeit. Das Essen ließ ich meistens stehen. So verbrachte ich die Zeit bis zum 10. Januar 1985 im Marienkrankenhaus. Alle Schwestern betreuten mich dort liebevoll und sprachen mir Mut und Hoffnung zu. Das tat sehr gut. Dr. van Ackeren, der mich operiert hatte, sagte wenige Tage nach der Operation zu mir: "Wenn Sie an nichts anderem sterben, können Sie jetzt neunzig Jahre alt werden". Wir alle lachten bei der Visite über seine Worte, ich etwas ungläubig, die anderen zustimmend.

Am 11. Januar 1985 war ich wieder im Buchholzer Krankenhaus nahe meiner Familie und in gewohnter Umgebung. Ich wurde auch hier sehr gut behandelt und bestens versorgt, was meiner langsamen Erholung sehr zu Gute kam.

Am 18. Februar 1985 wurde ich zur Anschlussheilbehandlung in die Klinik Föhrenkamp nach Mölln gebracht. Wieder musste ich mich an eine neue Umgebung gewöhnen. Mein Mann kam mich zwar am Wochenende besuchen, aber die meiste Zeit war ich allein, d. h., nicht ganz. Ich traf Mitpatienten, die ebenfalls eine Krebsoperation hinter sich hatten und sich hier erholen wollten. Viele von ihnen brachen jedoch wegen Einsamkeit ihre Behandlung nach kurzer Zeit ab.

Mir gefiel es hier aber gut, und somit erholte ich mich vor allem psychisch etwas. Allerdings litt ich unter starker Übelkeit nach dem Essen. Man sagte mir ärztlicherseits dort, das sei das Dumpingsyndrom. Jede Woche wurden alle Patienten auf unserer Station gewogen. Ich hatte bis zum 4. April 20 kg an Gewicht abgenommen und wog jetzt noch 52 kg bei 1,72 m Größe.

Endlich war ich schlank, wie ich es mir immer gewünscht hatte, aber ich sah dabei elend aus, so dass mich dies nicht wirklich erfreuen konnte.

Es war wieder Frühling, und auch in mir wurde wieder ein Hauch von Lebenskraft wach. In Mölln wurde in den Schaufenstern gerade die neue Frühjahrsmode angeboten, und auch ich hatte Lust, mir etwas Schickes zu kaufen.

Bald jedoch kam die Zeit, dass ich die Föhrenkampklinik wieder verlassen musste. Der Alltag griff wieder nach mir. Zurück bei meiner Familie in Buchholz sah ich, dass hier alles beim Alten war. Die Kinder gingen zur Schule, unsere Haushaltshilfe kümmerte sich statt meiner um die täglichen Aufgaben, und mein Mann hatte inzwischen einen neuen Arbeitsplatz im Hamburger Werk seiner Firma bekommen.

Was bedeutete das für mich? Wieder mitmachen bei allen Aufgaben, die ich doch immer so super erfüllt hatte? Ich wollte es gern, aber es ging nicht. Schon morgens saß ich wie gelähmt in meinem Sessel und sah, wie alles auch ohne mich funktionierte. Ich litt weiterhin unter Übelkeit und verfiel mit der Zeit immer mehr der Grübelei über Krankheit und Tod. Hatte sich meine Familie doch so sehr gefreut, dass ich die schwere Operation bestens überstanden hatte, wurde ich ihr bald - das spürte ich - zu einer psychischen Belastung. Ich selbst hatte immer weniger Zuversicht zu überleben. Mein Hausarzt riet mir, beim Versorgungsamt einen Antrag auf Schwerbehinderung zu stellen. Ich folgte seinem Rat und erhielt nach sechs Wochen einen Ausweis mit dem amtlichen Vermerk: "MdE 100 %". Damit hatte ich das Gefühl, einen Zustand erreicht zu haben, der für mich Ausweglosigkeit bedeutete

Ein Lichtblick war für mich der Anruf meines Professors aus der Universität und die Frage, wann ich wieder im Labor sein würde. Es sei gerade ein ganz neues Gerät gekommen, „computergesteuert“!

Für einen Moment fühlte ich Kraft und sagte für die nächste Woche mein Kommen zu. Alle Kollegen freuten sich mich wiederzusehen und stellten mir "mein neues Gerät, computer-gesteuert" vor.

Ich dachte: Das schaffst du, da arbeitest du dich ein. Dreimal pro Woche fuhr ich wieder zur Universität nach Bremen. Ich wollte doch wieder zu unserem Team dazugehören. Schweißgebadet versuchte ich, die Labor-

arbeit zu verrichten und mein neues, computergesteuertes Gerät zu verstehen. War es mir doch vorher alles ganz leicht gefallen, jetzt war es anders! Bald stand ich am Fenster im Labor unseres biologischen Fachbereiches und wusste, dass heute wohl mein letzter Tag hier gewesen sein würde. Ich fuhr nach Hause und kehrte auch nicht mehr dorthin zurück. Meine Gesundheit, die Verantwortung für meine Kinder und das Zusammensein mit meinem Mann waren mir doch wichtiger als alles andere.

Es war wieder Spätsommer im Jahr 1985. Noch immer hatte ich keine körperliche Kraft, mich irgendwie länger zu betätigen, auch im geistigen Bereich spürte ich eine deutliche Beeinträchtigung. Informationen, gelesen oder gehört, konnte ich schlecht behalten und damit auch kaum wiedergeben. Ich dachte an die lange Narkose und fand darin eine Erklärung für diesen Zustand, aber keine Zufriedenheit.

Jetzt wusste ich, dass ich professioneller Hilfe bedurfte, um überhaupt wieder in das aktive Leben zurückkehren zu können.

Wenige Tage später rief ich dann hilfesuchend beim Krebsinformationsdienst (KID) in Heidelberg an. Hier hörte ich das erste Mal vom AdP (Arbeitskreis der Pankreatektomierten), einer Selbsthilfeorganisation für Menschen, die an der Bauchspeicheldrüse operiert worden sind. Ich nahm sofort mit der Geschäftsstelle in Dormagen (heute Bonn) Kontakt auf und besuchte noch im selben Jahr das bundesweite Treffen in Heidelberg.

Am Vorabend des eigentlichen Treffens wurde hier Patienten die Möglichkeit gegeben, sich mit ihren Problemen, Ängsten und Sorgen vorzustellen. Ich nahm allen Mut zusammen, bat um das Mikrofon und erzählte alles, was mich nach der Operation so tief hatte stürzen lassen. Ich fand reges Gehör, Mitgefühl und Verständnis für meine Situation sowohl bei anderen Betroffenen als auch bei den beratenden Ärzten.

Sie alle machten mir Mut, nicht an meiner Lage zu verzweifeln, gleichwohl aber den momentanen Zustand anzunehmen - weil erfahrungsgemäß die Erholung nach einer solch schweren Operation Zeit benötige - und den Kontakt zu Gleichbetroffenen im AdP zu erhalten.

Hierin sah ich die Lösung meines Problems! Ich hatte meinem Körper einfach zu wenig Zeit und Geduld gegeben, um sich zu erholen!

Erleichtert durch dieses Wissen nahm ich jetzt begierig den Austausch mit Gleichbetroffenen an und war ebenfalls bereit, über ihre Probleme, die von der Sache her oft doch nur wenig von den meinen abwichen, zu sprechen. Teilweise hatten auch sie sehr unter dem Verlust des Arbeitsplatzes, ihrer eigenen Kraftlosigkeit, die man in der medizinischen Fachsprache auch "Fatigue" nennt und tiefen depressiven Gefühlen gelitten und taten es zeitweise immer noch. Häufig waren die Probleme aber auch ganz anders gelagert. Patienten wussten, dass sie Metastasen hatten und suchten Rat und Hilfe bei den anwesenden Ärzten, aber auch bei Gleichbetroffenen, die hier von ihren Behandlungserfahrungen berichteten.

Da es 1986 noch nicht so viele Regionalgruppen des AdP in der Bundesrepublik gab, mussten die Betroffenen oft lange Anfahrtswege auf sich nehmen, um Mitbetroffenen zu begegnen und mit ihnen zu sprechen.

Für mich brachte der erste Austausch mit Gleichbetroffenen auf dem Bundestreffen in Heidelberg 1986 eine derartige Wende in der Sicht der Verarbeitung meiner Krankheit, dass ich noch an demselben Abend als Mitglied dem AdP beitrat und mich bereits ein Jahr später in der Lage sah, selbst eine Regionalgruppe des AdP im norddeutschen Raum zu übernehmen. Dadurch wurde nun auch eine flächendeckende, wohnortnahe Betreuung von Pankreatektomierten in Norddeutschland möglich.Eine neue Selbsthilfegruppe war entstanden. Hiefür erfolgte bald ein Eintrag in der Datenbank von ZISS im Landkreis Harburg (Zentrale Informationsstelle Selbsthilfe - Selbsthilfekontaktstelle) und KISS in Hamburg.

Hoffnungslosigkeit, Zweifel am Sinn des Lebens, Angst vor der Zukunft, aber auch Fragen nach weiteren Therapiemöglichkeiten, Ernährungsberatung, Kuraufenthalte oder soziale Probleme konnten jetzt auch hier in einer Gruppe von Gleichbetroffenen diskutiert werden. Es entwickelte sich in der Gruppe ein "Wir-Gefühl", das niemanden mehr alleine ließ.

Heute gehören zu meiner Regionalgruppe ca. 70 betroffene Personen, die an der Bauchspeicheldrüse erkrankt, teilweise schon operiert sind oder in Behandlung stehen. Wir treffen uns viermal im Jahr bei mir zu Hause in Buchholz.
Die terminliche Bekanntgabe erfolgt durch persönliches Anschreiben der Betroffenen, die schon dem AdP beigetreten sind oder durch Veröffentlichung im Internet unter www.adp-bonn.de.

Wenn ich von "wir" spreche, so meine ich damit Herrn Prof. Dr. med. Klapdor, eine erfahrene Krankenschwester, eine engagierte Ernährungsberaterin, meinen Mann und mich. Wir alle helfen jedem Einzelnen, einen Weg aus seiner jeweiligen Krise zu finden, ihm Mut und Hoffnung zu machen, erprobte Wege mit uns zu gehen. Herr Prof. Klapdor berichtet über Möglichkeiten einer Operation und/oder Chemotherapie, beantwortet sensibel alle Fragen auch von Angehörigen, die selbstverständlich bei unseren Treffen willkommen sind. Es werden Empfehlungen über Port-Ernährung und Enzymtherapie sowie auch parenterale Heimernährung ausgesprochen und die Patienten psychisch gestützt. Meinem Telefon ist ein Patiententelefon des AdP angeschlossen, das von Betroffenen Tag und Nacht angewählt werden kann. Hierüber werde ich keine ärztlichen Behandlungskonzepte preisgeben, wohl aber geduldig Verständnis für alle mir zugetragenen Sorgen zeigen.

Durch meine Arbeit in und mit dem AdP habe ich selbst wieder einen Lebensinhalt gefunden, der mir Kraft gibt, Mitbetroffene auf ihrem Weg zu begleiten. Ich habe im Jahre 1987 sogar noch ein Lehrerstudium begonnen und auch beendet und bin noch heute mit einigen Stunden im Schuldienst tätig.

Somit wünsche ich mir für jeden Mitbetroffenen durch das Leitbild des AdP "Einer trage des anderen Last" einen ganz persönlichen Weg der Hoffnung und Lebenskraft zu finden und zu erhalten.

M. B., Januar 2007

ERFAHRUNGSBERICHT EINES BETROFFENEN

K.-O. M., Hamburg

" Gut schaust Du aus!
- Danke! Werds meinem
Krebs weitersagen.
Wird ihn ärgern."

Diese Zeilen des leider im Sommer 2006 an Krebs verstorbenen Dichters Robert Gernhard spiegeln meine Haltung im Kampf gegen den Krebs hervorragend wider. Ich will ihn mit meinem gesunden Aussehen, denn "gut schaust Du aus" meint ja: "gesund schaust Du aus", ärgern. Ich will ihn mit einer möglichst guten körperlichen Verfassung bekämpfen, nicht er soll mich fertig machen, ich will ihn fertig machen. Und wenn es mir nicht gelingen sollte, ihn zu erledigen, dann will ich ihn wenigsten klein kriegen.

Am 13. Juni 2004 bin ich bei Fernsehdreharbeiten – ich arbeite als freiberuflicher Journalist für einen norddeutschen Fernsehsender – mit schweren kolikartigen Schmerzen im Oberbauch zusammengebrochen und noch am gleichen Tag in die Notaufnahme des UKE in Hamburg eingeliefert worden.
Diagnose: Eine schwere Entzündung im Bereich der Bauchspeicheldrüse. Da sei aber noch mehr, vermuteten die Ärzte. Nach 10 Tagen und einigen Gewebeproben aus dem Pankreas und der Leber stand fest: Ein ca. 5cm großer bösartiger Tumor im Kopf der Bauchspeicheldrüse, keine Metastasen in der Leber, vermutlich auch nicht anderswo, also: operabel. Der Stationsarzt, ein junger, leider sehr unsensibler Mensch, eröffnete mir sogleich, dass meine Lebenserwartungen nicht allzu groß sein würden. Erschüttert durch die grausame Diagnose "Krebs" glaubten meine Familie und ich dem zunächst. Dann besorgten wir uns alles, was wir an Literatur über Krebs im Allgemeinen und Bauchspeicheldrüsenkrebs im Besonderen bekommen konnten, lasen, dass 5% der Pankreaskarzinombefallenen eine Überlebenschance haben, und wir sagten uns: Warum soll ich nicht zu diesen 5 % gehören? Meine Familie stand mir bei wie nie zuvor in meinem Leben. Meine Frau hatte Gott sei Dank Ferien und konnte mich täglich besuchen. Meine Tochter kam aus Berlin nach Hamburg und meine beiden Söhne hatten mir ein Bild gemalt, Papa im grünen Garten in der Hängematte, und der Jüngste, damals 10 Jahre alt, hatte "gute Besserung" darunter geschrieben. Doppelt gemoppelt, das musste einfach hinhauen.

Am 6. Juli 2004 wurde ich operiert. Elfeinhalb Stunden lang. Die Bauchpeicheldrüse wurde komplett entfernt (totale Duodenopankreatektomie), zusätzlich der Zwölffingerdarm, die Milz usw. Tags darauf erlitt ich als OP-Folge eine Leberthrombose, eine weitere vierstündige Operation war die Folge. Danach erholte ich mich langsam. Circa eine Woche nach der OP bekam ich starke Schmerzen, wieder im Oberbauch. Nachdem ein etwas zu lässiger Stationsarzt meinte, ich würde zu viel in mich hineinhören, stellte ein zweiter, sorgfältiger diagnostizierender Kollege fest, dass ich an einem Gallenleck litt. Eine Narbe an den Gallenwegen hatte sich geöffnet und Gallenflüssigkeit lief in den Bauchraum. Mithilfe eines Katheters wurde mir eine Drainage nach außen gelegt, als neugieriger Fernsehmann wollte und konnte ich den Eingriff auf dem Monitor verfolgen. Noch vier Wochen nach meiner Entlassung musste ich mit einem Kunststoffbeutel herumaufen, in dem die Gallenflüssigkeit gesammelt wurde, bis die Wunde verheilt war.

Am 30. Juli wurde ich aus dem Krankenhaus entlassen. Den Ärzten der Chirurgie des UKE bin ich dankbar für das, was sie geleistet haben, mit dem die OP leitenden Oberarzt habe ich noch heute Kontakt. Trotzdem musste ich hier heraus, ich spürte, dass ich unter gesunde Menschen musste. Die nächsten vier Wochen verbrachte ich im Kreis meiner Familie und guter Freunde auf dem Land, in der Hängematte oder im Strandkorb. Um 25 Kilo leichter als vor der OP, was mir aber offensichtlich gut stand. "Gut schaust Du aus", hörte ich damals sehr häufig und seitdem immer wieder.

Nach vier Wochen "Schonzeit" sollte ich eigentlich für drei Wochen in eine Reha-Klinik. Aber ich wollte nicht. Ich wollte nicht schon wieder wochenlang unter Kranken sein. Ich wollte nicht schon wieder wochenlang im Trainingsanzug über neonröhrenbeleuchtete Flure schleichen, ich wollte keine Visiten, keine „strengen“ Schwestern. Nachdem mich eine Schwester viermal hintereinander morgens früh um viertel vor Sieben aus dem Schlaf geklingelt hatte, wann ich denn nun endlich käme, stand mein Entschluss fest: Gar nicht! Ich wollte unter gesunden Menschen sein, nicht immer nur tagein, tagaus mich mit meiner Krankheit beschäftigen, ich wollte so schnell wie möglich wieder arbeiten, soweit es irgend möglich war, ein normales Leben führen. Als mich die strenge Schwester zum fünften Mal aus dem Schlaf klingelte, sagte ich ab.

Durch den Verlust der Bauchspeicheldrüse war ich 100prozentiger Diabetiker geworden. Im Krankenhaus hatte ich notdürftig gelernt, damit umzugehen, meine Verdauungsfermente zu den Mahlzeiten zu schlucken, BE-Einheiten zu berechnen, entsprechend Insulin zu spritzen. Das klappte mehr schlecht als recht. In der Reha-Klinik, so hatte man mir gesagt, sollte ich "eingestellt" werden, auch würde man dort lernen, "diabetikergerecht" Mahlzeiten zubereiten und sogar entsprechend kochen zu lernen. Auch wenn man mir versicherte, das habe nichts mit dem Krankenhausessen zu tun (auf das ich hier nicht näher eingehen will), ich wollte nicht "diabetikergerecht" kochen lernen. Ich erfuhr, dass es auch Diabetologen gibt, bei denen man lernen kann, den Diabetes auf normales Essen einzustellen, auf unterschiedliche Tagesabläufe, solche mit viel Bewegung und solche mit viel Ruhezeit. Das war für mich das Richtige, denn wenn ich wieder arbeiten würde, war klar, dass die Tage sehr unterschiedlich ablaufen würden. Auf Drehreisen würde ich wieder viel Bewegung haben (und damit viel Energie verbrauchen und wenig Insulin benötigen), oft unregelmäßig essen müssen und schon gar nicht Diabetikerkost erhalten. An anderen Tagen würde ich viel Ruhe haben und damit weniger Energie verbrauchen und mehr Insulin benötigen.

Meine medizinische Betreuung sah folgendermaßen aus: Mehrere Monate besuchte ich einmal wöchentlich eine diabetologische Praxis, hier lernte ich den Umgang mit dem Insulin. Die Nachsorge erfolgte bei einem Arzt, der mir als Pankreaskarzinom-Spezialist empfohlen worden war, und für den Rest war mein seit Jahren mit der Familie gut befreundeter Hausarzt zuständig.

Am 27. August 2004, also vier Wochen nach meiner Entlassung aus dem UKE, ing ich wieder an zu arbeiten. Meinen Arbeit- beziehungsweise Auftraggebern hatte ich schon vor der OP "reinen Wein" eingeschenkt, sie über meine Krebserkrankung informiert. Das hat sich im Nachhinein als sehr richtiger Schritt heraus gestellt. Zum einen habe ich eine vorher nie vermutete Unterstützung erhalten, zum anderen muss ich nichts verheimlichen. Das bedeutet: ein Stressfaktor weniger. So höre ich regelmäßig, wenn ich in den Fernsehsender oder die Produktionsfirma komme, dieses "Gut schaust Du aus!" Und ich antworte: "Danke! Werds meinem Krebs weitersagen. Wird ihn ärgern."

Mein Glück war und ist, dass ich mir meine Arbeitszeit fast völlig frei einteilen kann. Ich muss nicht morgens um 9 Uhr in irgendeinem Büro sitzen,

das ich vor 15 Uhr nicht verlassen darf. Wenn es mir nicht gut geht, kann ich die Termine auf später verschieben oder an anderen Tagen arbeiten. Das funktionierte alles so gut, dass ich übermütig wurde. Ende 2004 unternahm ich wieder die berufsbedingten zwei- oder dreitätigen Auslandsreisen, vor allem nach Südeuropa. Im Frühjahr 2005 unternahm ich regelmäßig fast dreimal pro Monat diese Reisen, ohne zu merken, dass dies meinen Körper viel zu sehr beanspruchte. Am 18. Juni saß ich in den südfranzösischen Bergen auf 1.800 Meter Höhe und bekam über 40 Grad Fieber. Das war nicht sehr witzig. Danach wurde ich vernünftiger. Ich musste erst lernen, auf meinen Körper zu hören, ich musste begreifen, dass ich einen Körper hatte, mit dem nicht mehr alles zu machen war, wenn man nur wollte.

Im Spätsommer 2005 kam der Rückschlag. Obwohl eine PET-CT-Untersuchung keinen Hinweis auf ein Rezidiv oder Metastasen ergeben hatte, blieb der Verdacht bestehen, dass etwas nicht in Ordnung sei. Die CA 19-9 Werte waren zu hoch. Die routinemäßige zweimonatliche MR-Untersuchung des Oberbauchs und eine im Herbst 2005 im Klinikum Großhansdorf durchgeführte Punktion ergaben schließlich die Gewissheit: einige, wenn auch wenige Metastasen in der Lunge.

"Weil Krankheit stets nach Heilung schrie,
erfand der Mensch die Therapie..."

Robert Gernhard

Wieder flossen viele Tränen in der Familie, aber aufgeben wollten wir nicht. Seit Herbst 2005 nehme ich an einer Chemotherapie teil. Die medizinische Umsicht, die immer freundlichen Schwestern und die überhaupt nicht einschüchternde Atmosphäre in der Praxis machten und machen es mir leicht, hier regelmäßig herzukommen. Zunächst wurde mir Gemcitabine verabreicht, seit dies im Februar 2006 nicht mehr wirkte, bekomme ich zweiwöchentlich Oxaliplatin und einmal wöchentlich 5-FU. Die üblichen Nebenwirkungen hatten sich bald eingestellt: Nicht wieder aufhörendes ständiges Kribbeln in den Fingern und den Fußspitzen, regelmäßig angegriffene Schleimhäute, vor allem im Mund, dann aber auch in Magen und Darm. Aber trotz alledem hatte ich wieder einmal Glück. Die Therapie schlug an, die größte Metastase hat sich bis Februar 2007 von 2,7 auf 1,4 cm verkleinert, die wenigen anderen werden ebenfalls "dezent", wie die Ärzte so nett sagen, kleiner.

"Wer immer von der Chemo spricht,
tut dies auf eigne Kappe.
Mein Fazit? Also: Sie ist nicht
von Gold. Und nicht von Pappe."

Robert Gernhard.

Meine Arbeit habe ich durch die Chemotherapie nicht unterbrochen. Im Gegenteil, zeitweilig arbeite ich mehr als zuvor. Ich merke, dass mir dieser "gesunde" Stress gut tut. Dies lenkt mich ab von meiner Krankheit, mit der ich mich nicht tagein tagaus befassen will. Und es stärkt den gesunden Teil meines Körpers. Unangenehmen Stress dagegen versuche ich zu vermeiden, von mir fern zu halten. Das hat inzwischen sogar mein Finanzamt verstanden und akzeptiert, dass meine Steuererklärungen nicht so regelmäßig und pünktlich kommen wie die für normale und gesunde Bürger gemachten Vorschriften dies vorsehen. Ja, man kann sogar von Behörden gewisse menschliche Regungen erzwingen. Man muss nur hartnäckig sein und darf sich von dem vielen eng bedruckten Papier, das einem zunächst in den Postkasten flattert, nicht einschüchtern lassen.

Medizinisch fühle ich mich rundum sehr gut und gewissenhaft versorgt. Aber ich bin ganz sicher, egal, wie der Verlauf meiner Krankheit sein wird, dass die Psyche, die innere Einstellung, die man gegenüber solch einer schweren Krankheit hat, ganz, ganz wichtig ist. Krebs kann zum Tod führen, muss es aber nicht.

Und wenn ich es doch nicht schaffe? Dann habe ich zumindest so lange wie irgend möglich so gelebt, wie ich es will, und nicht wie mein Krebs es mir aufzwingen will. "Die Hoffnung stirbt zuletzt" lautet eine Redewendung, bzw. ein Filmtitel, was nichts anderes bedeutet als: Die Hoffnung darf man nicht aufgeben.

K.-O. M., Januar 2007

ERFAHRUNGSBERICHT EINES BETROFFENEN

G. N., Köln

1. Diagnose, Operation und Behandlung

Bereits ein Jahr vor der Diagnose klagte ich über "Magenschmerzen" in Kombination mit Rückenschmerzen. Eine durchgeführte Magenspiegelung (8 Monate vor der endgültigen Diagnose) zeigte keinen Befund. Die Gewichtsabnahme in Kombination mit zunehmender Unverträglichkeit von unterschiedlichem Essen schien den diagnostizierenden Ärzten auf eine "Essensallergie" (Allgemeinarzt) bzw. psychischen Stress hinzudeuten. Die Hinzuziehung eines homöopathischen Arztes hatte außer Zeitverlust keinen diagnostischen Erfolg. Eine treffsichere Diagnose erfolgte durch einen Arzt (Gastroenterologe), der die Schmerzen als Oberbauchschmerzen einordnete und neben Magen- und Darmspiegelung eine Untersuchung des Bauchraumes mittels Sonographie durchführte. Dieses über den Tellerrand schauen - also Bauchraum statt Magen - führte dazu, dass ein MRT veranlasst wurde, als Grundlage der endgültigen Diagnose.
Die Diagnose lautete: Tumor im Mittelteil des Pankreas, kritisch zu operieren, da die Pfortader schon angegriffen und der Tumor bereits weit fortgeschritten war. Mit dem Befund wurde mir direkt auf meine Frage mitgeteilt, dass ohne Operation eine geringe Restlebenszeit zu erwarten sei.

Dann ging alles Schlag auf Schlag. Nach einem Vorgespräch mit dem Chirurgen am 10. März 05 wurde am 21. März 05 eine sogenannte Linksresektion (Entfernung von Mittelteil und Schwanz sowie Milz) durchgeführt. Neben dem Sonnengeflecht wurden auch sehr viele Lymphknoten entfernt.

Nach der Operation berappelte ich mich, nahm aber aufgrund von Durchfall aufgrund von Fettstühlen massiv ab. Ich hatte zwar Enzyme bekommen, aber ohne Information, wie und wie viele einzunehmen seien.

Nach einem Gespräch über den histologischen Befund, bei dem mir die Bedeutung des Lymphknotenbefalls erläutert wurde, wurde ich quasi direkt zur Chemotherapie weitergeleitet. Sie sollte als adjuvante Chemotherapie (6x3 Tage stationär) mit anschließender Strahlentherapie durchgeführt werden. Nach Beendigung der Strahlentherapie beantragte mein Hausarzt eine Reha-Maßnahme, die im Januar/Februar 06 durchgeführt wurde.

Trotz Chemo- und Strahlentherapie stiegen seit Anfang 2006 (8 Monate nach der Operation) die Tumormarkerwerte an, ohne dass allerdings eine Lokalisierung eines Rezidivs mittels MRT bzw. CT noch PET gelang.

Auf Nachfrage, was denn die Ursache sein könnte, teilte mir der behandelnde Onkologe mit, ich hätte wahrscheinlich Lebermetastasen und könne höchstens noch mit einigen Monaten Lebenserwartung rechnen. Mein Weg führte mich dann zu einem Arzt, der viel Erfahrung mit Pankreaserkrankungen hat, zuerst als zweite Meinung, dann aber als behandelnder Arzt. Sein Name war oft in der Selbsthilfegruppe AdP genannt worden.

Im Sommer 06 konnte dann in einer PET-Untersuchung gezeigt werden, dass ein einzelner Lymphknoten und evtl. das Operationsgebiet befallen seien. Mit dem Ziel, möglichst viel Krebszellen operativ zu entfernen, nahm ich mit Professor Uhl in Bochum Kontakt auf, der am 12. Juli 06 dann mehrere Lymphknoten entfernte. Trotzdem stiegen die Tumormarkerwerte anschließend wieder an. Am 1. August 06 wurde eine Chemotherapie begonnen, die sich mit verschiedenen Zytostatika bis heute fortsetzt.

2. Wie hat sich mein Leben verändert?

Die Krankheitsphase - also von der Diagnose bis jetzt - lässt sich in zwei bzw. drei wesentliche Abschnitte einteilen.

2.1. Von der Diagnose bis zur Operation

Natürlich war die Diagnose ein Schlag vor den Kopf. Ich hatte mich seither, wenn man von dem Zeitraum der unklaren Beschwerden absieht, stets gesund und fit gefühlt. Die Botschaft der Diagnose lautete: Entweder man kann operieren, dann ist evtl. Heilung möglich, oder die Krankheit endet sehr schnell tödlich.
Unbeantwortet bleiben die Fragen:

- Warum tritt diese Krankheit auf?
- Was habe ich falsch gemacht?
- Wo ist meine Schuld bzw. warum gerade ich?

Sehr schnell wurde ich mit bedrückenden Aussagen über das Pankreaskarzinom konfrontiert (Blaue Hefte etc.)

- Pankreas CA ist eine der aggressivsten Krebsarten
- ohne OP keine Überlebenschance
- hohe Rückfallquote, geringe Heilungschancen
- relativ schlecht erforscht (Medikamente, Therapien)
- Lebenserwartung auch nach OP statistisch eher gering (kleiner 2 Jahre)

Ich war plötzlich mit einer Krankheit konfrontiert, die quasi ein Todesurteil bedeutete. Für mich war das sehr schwer - ich hatte seit dem Tod meines Vaters (Magenkrebs) es stets vermieden, mich mit dem Tod zu konfrontieren und stets gekniffen und alle Kontakte abgebrochen, wenn Verwandte oder andere Personen an einer tödlichen Krankheit litten. Das Weiterbestehen der Beziehung zu meiner heutigen Frau stand für mich ebenfalls in Frage. Wir waren zum Zeitpunkt der Diagnose einen Monat zusammen und ich wäre an ihrer Stelle wahrscheinlich - weil ich es nicht ausgehalten hätte - gegangen. Die Frage, übersteht die Beziehung die Krankheit, war für mich völlig offen.

Da ich leben wollte, setzte ich alle Hoffnung auf die Operation und war sehr erleichtert, als der Chirurg eine Operation für möglich hielt. Angst hatte ich vor der Operation, als er im Rahmen des Aufklärungsgesprächs die schlechtesten Varianten erläuterte.Trotzdem sah ich darin meine einzige Chance geheilt zu werden.

2.1.1. Von der Operation bis zum Rückfall

Als am Tag nach der Operation der Chirurg an meinem Bett auftauchte und mir mitteilte, dass er den Tumor komplett entfernen konnte, hatte ich ein großes Gefühl der Erleichterung, dem Tod von der Schippe gesprungen zu sein und den Weg zur Heilung eingeschlagen zu haben. Heilung hieß für mich: "Es geht so weiter wie bisher z. B. im Beruf. Die Lebensqualität und die Lebenserwartung sind nicht wesentlich eingeschränkt."

Erste Dämpfer kamen bereits im Krankenhaus. Die Fettstühle bzw. Durchfälle führten zu einer Gewichtsabnahme, die man von Tag zu Tag sehen konnte. Eine Beratung über Auswirkungen der Operation bezüglich

Verdauung gab es nicht. Ich erhielt Durchfallmittel und Opiumtropfen, es half aber nur eingeschränkt.

Ein zweiter Dämpfer kam bei der Besprechung des histologischen Befundes, der deutlich machte, dass der Lymphknotenbefall sehr stark war und deshalb ergänzend eine Chemotherapie erfolgen sollte. Im Klartext hieß das, mein Krebs war nicht allein mit Operation zu besiegen.

Da ich davon ausging, dass ich geheilt werden konnte, war es keine Frage, mich auf Chemo- und Strahlentherapie einzulassen. Im Eingangsgespräch zur Chemotherapie erhielt ich den nächsten Dämpfer mit der Bemerkung, dass die Rückfallrate von 80% auf 40% reduziert werden könne. Trotzdem wollte ich zu den 60% ohne Rückfall gehören. Ich hätte mich jeder beliebigen Prozedur unterzogen. Die Angst vor dem Tod war da und Tod stand als bedrohliches Szenario im Raum. Ich vermied es, darüber zu reden.

Neben den medizinischen Behandlungen setzte ich mich auch mit der psychischen Komponente für Entstehung und Heilung von Krebs auseinander. Dies geschah durch Beschäftigung mit den von Simonton veröffentlichten Thesen und der Erarbeitung spezieller Fragestellungen in einer Simonton-Gruppe. Ein wichtiger Aspekt meines Lebens, nämlich ein fast preußisches Pflichtbewusstsein gepaart mit Spaß am Beruf, ließen eigentlich keine andere Vorstellung als nach Heilung zurück in den Beruf zu. Ein Aspekt diese Pflichtbewusstseins, das mit hohen Anforderungen an sich selbst einhergeht, war der Glaubenssatz:

> ***Ich muss zerstörerisches Verhalten oder zerstörerische Umstände komplett ändern. Mache ich das nicht, muss ich mit einem Rezidiv rechnen. Oder: Tritt ein Rezidiv auf, dann habe ich mich nicht genügend geändert.***

Beide Aspekte veranlassten mich, mir einen Psychotherapeuten zu suchen, um die Problematik zu bearbeiten. Mir war klar, dass dieser Glaubenssatz eine Falle war, die mich unheimlich unter Druck setzte und aus der ich nicht alleine rauskam. Ich strebte ebenfalls an, für die anvisierte Reha eine Klinik mit psychoonkologischer Abteilung zu finden. In der ausgewählten Klinik wurde dann im Rahmen einer "Angstgruppe" meine Todesangst bearbeitet und in Teilen aufgelöst.

2.3 Vom Rückfall/ Rezidiv bis heute

Ab Beginn des Jahres 06 stiegen die Tumormarkerwerte. Da die entsprechende Kontrolluntersuchung einen Tag vor dem Beginn der Reha lag und die Werte nicht direkt zur Verfügung standen, erfuhr ich die exakten Werte erst, als ich aus der Reha zurück kam. Die stark angestiegenen Tumormarkerwerte zusammen mit einer fehlenden Information, wo ein Rezidiv sitzt, führte zu panischen Ängsten.
Die Welt um mich herum wurde schwarz. Auch die PET Untersuchung brachte nicht die geringste Klarheit.

Eine Besprechung mit dem Onkologen über die gewonnenen Ergebnisse und seine Aussage: "Sie haben wahrscheinlich Metastasen in der Leber und eine Lebenserwartung von wenigen Monaten" verstärkten noch das Gefühl der schwarzen Welt. Das Gefühl meiner Hilflosigkeit und des Versagens jeglicher medizinischer Hilfe bedrückten mich sehr. Die Aussage des Onkologen, die nicht auf einer diagnostischen Erkenntnis aufbauten, sondern nur auf statistischen Zahlen beruhte, zerstörte mein Vertrauen zu dem Onkologen nachhaltig.
Es war mir klar, ich muss den Arzt wechseln. Ich erwarte von einem Arzt, dass er sagt: "Ich werde tun, was in meinen Kräften steht". Meine Aufgabe ist es aktiv zu kämpfen und meine Möglichkeiten zu nutzen (Ernährung, Sport, Erholung, Psyche, etc.).

Mein neuer Arzt, der mir bei dem ersten Gespräch vermittelte, dass er seine Aufgabe sehr ernst nehme und für seine Patienten das Menschenmögliche tun werde, weckte auch neue Widerstandsgeister. Ich begann mich mit der Frage: "Was bedeutet ein Rezidiv für mich?" auseinander zu setzen.

Die erste wichtige Erkenntnis war, ein Rezidiv ist gefährlich und begrenzt die Lebenserwartung. Rezidive können meist nur mit einer Chemotherapie behandelt werden. Damit ist die Chance einer endgültigen Heilung gering. Die statistische Lebenserwartung ist deutlich kleiner als die eines Gesunden.

Wie bewerte ich nun die verschiedenen Aspekte neu?

- Bezüglich der **Krankheit** ist es wichtig, optimale Bedingungen zu schaffen. Also optimale Behandlung, geeignete Ernährung,

sorg-ältige Behandlung des Diabetes, unterstützende Medikamente zur Reduzierung des Fett- und Eiweißabbaus aufgrund von Tumorbotenstoffen, körperliche Fitness und Integration der Chemotherapie in den Alltag. So habe ich in den Herbstferien mit meiner Frau eine Woche Urlaub mit dem Wohnmobil an der Ostsee gemacht. Diese Urlaubswoche war eingerahmt von zwei Chemotherapieterminen. Es macht keinen Sinn zu warten, bis die Chemotherapie zu Ende ist. Das hätte für mich bedeutet, dass ich von August 06 bis heute keinen Urlaub mehr gemacht hätte.

- Das **Lebensgefühl** wird durch verschiedene Faktoren bestimmt. Ich schiebe nichts mehr auf die lange Bank. Wenn sich eine Gelegenheit ergibt, etwas Neues zu erleben oder zu sehen, wie z. B. ein schönes Konzert oder ähnliches, dann gönne ich mir das.
- **Interessen**, wie meinen über lange Jahre gehegten Wunsch, sich etwas näher mit Psychologie zu beschäftigen, gehe ich nach. Ich bin seit einem Semester als Psychologie-Gasthörer in Köln eingeschrieben und besuchte in meinem ersten Semester eine Vorlesung und ein Seminar.
- Die **Beziehung** zu meiner Frau wird intensiver. Wir machen soviel es geht gemeinsam und ich kann sie teilweise in ihren beruflichen Aktivitäten unterstützen. Die Krankheit ist schon immer wieder Thema, aber nicht Mittelpunkt unserer Gemeinsamkeiten. Nachdem wir während der sehr schwarzen Zeit, in der nicht klar war, wo sich ein Rezidiv bzw. aktive Krebszellen befinden, geheiratet hatten, haben wir vor wenigen Tagen ein wunderschönes Fest mit unseren Freunden gefeiert.
- Die **Psychotherapie**, in der ich mich seit Herbst 05 befinde, gibt mir die Gelegenheit, alle Ängste (auch tiefe und verborgene) anzusprechen. Insofern stellt sie einen geschützten Raum dar. Die positive Unterstützung des Therapeuten bei der Verarbeitung von Schwierigkeiten stellt für mich einen wichtigen Kraftquell dar.
- Als vor einigen Monaten mein altes Auto den Geist aufgab, habe ich mir nicht einen vernünftigen Diesel-Kombi-PKW gekauft, sondern getreu dem **Lustprinzip:** " Es ist manchmal vernünftig, unvernünftig zu sein", ein Kabriolett.
- Die Entscheidung, nicht mehr in den **Beruf** zurückzugehen, traf

ich unter verschiedenen Gesichtspunkten. Die restliche Lebenszeit bei Auftreten eines Rezidivs ist zu kostbar, um sie mit ca. 50% Routinefragestellungen zu verbraten. Gleichzeitig verhindert die Berufstätigkeit, wenn sie durch Projekte mit hohem Zeit- und Erfolgsdruck geprägt ist, dass sowohl unterstützende Maßnahmen zur Bewältigung der Krankheit, wie Sport und geeignete Ernährung, unter den Tisch fallen und auch die Durchführung von Kontrolluntersuchungen oder Chemotherapie sehr schnell aufgrund von Projektdruck zu kurz kommen.

- **Tod und Sterben** werden angesichts der Endlichkeit des Lebens auch Thema. Ich kann diesem Thema nicht mehr ausweichen. Die Beschäftigung mit der Endlichkeit nimmt dem Tod – vor allem wenn das Leben erfüllt ist – die Bedrohlichkeit. Hermann Hesse beschreibt in seinem Gedicht "Stufen" das Leben als eine Abfolge von Stufen. Etwa so: " Der Weltgeist will uns Stufe um Stufe heben." Eine dieser Stufen ist der Tod bzw. das Sterben. Diese Stufen führen nicht nach unten, sondern nach oben. Wichtig für mich ist zu wissen, dass die Annäherung an den Tod nicht irgendwo in völliger Einsamkeit stattfinden muss, sondern auch geprägt ist von den Kontakten und den Verbindungen mit Freunden, die in letzter Zeit deutlich intensiver wurden.

Ich glaube auch, dass dieses intensive Leben, das ich in der letzten Zeit führe, das sehr viel Spaß macht und ein Gefühl der Zufriedenheit bewirkt, mir sehr viel mehr die Chance gibt, von einem erfüllten Leben zu sprechen, als wenn ich dauernd darüber nachdenken und jammern würde, dass ich nicht alt würde. Leben im Sinne von genießen beschreibt eine Qualität, während Zeit - also 80 Jahre oder so zu werden - nur eine quantitative Größe ist.

Nichts auf die lange Bank schieben und den eigenen Interessen nach meinen Vorstellungen vom Sinn des Lebens nachgehen, vermittelt mir ein Gefühl noch nie so intensiv gelebt zu haben. Diese Intensität gibt meinem Leben einen neuen Sinn.

Für mich lässt sich das so zusammenfassen:

- Ich habe Freude am Leben

- Die Krankheit ist da und nimmt ihren Raum ein. Ob sie im Mittelpunkt steht und alles, also auch meinen Gemütszustand bestimmt, bestimme ich.
- Ich genieße jeden Tag.

So habe ich in den Herbstferien mit meiner Frau 1 Woche Urlaub mit dem Wohnmobil an der Ostsee gemacht. Die Urlaubswoche war eingerahmt von 2 Chemotherapie-Terminen. Es macht keinen Sinn zu warten, bis die Chemotherapie zu Ende ist.

G. N., Januar 2007

ERFAHRUNGSBERICHT EINES BETROFFENEN

H.S., Hamburg

Endlich Wochenende!

Am 27.Februar 2009 kam ich am Freitag gegen 15.00 Uhr von der Arbeit nach Hause. Ich arbeitete verantwortlich in einer Großhandlung für Unterhaltungselektronik im Einkauf und freute mich aufs Wochenende. Meine Frau war schon zu Haus und hatte das gemeinsame Mittagessen vorbereitet.
Nachdem sie mich begrüßt hatte, bemerkte sie verwundert: „Du siehst gelb im Gesicht aus!". Da sich auch am Wochenende die Gelbfärbung nicht legte, ging ich am Montagmorgen den 2. März zu meinem Hausarzt, um der Ursache auf den Grund zu gehen. Im Ultraschall war nichts zu sehen, aber die Laborwerte, die am Nachmittag feststanden, waren katastrophal.
Die Leberwerte waren dermaßen überhöht, dass mich die Ärzte am folgenden Tag in das Bethesda-Allgemeines Krankenhaus für weitere Diagnostik mit den Worten „Herr S., Sie sind schwer krank" einwiesen. Für mich sehr überraschend, es gab keinerlei Vorboten, die eine Krankheit angekündigt hatten.
Von jetzt an sollte sich mein Leben sozusagen über Nacht grundsätzlich verändern!
Ich ging nach Hause, packte einige Sachen zusammen, ging zu Fuß ins Krankenhaus und stellte mich in der Notaufnahme vor. Nach einigen Voruntersuchungen wurde ich auf Station gelegt. Noch am selben Tag wurden wieder einige Untersuchungen (CT, Sonografie) durchgeführt, wobei festgestellt wurde, dass dringender Verdacht auf einen Pankreaskopftumor bestand. Eine Raumforderung der Leber war auffällig (2,5x2,1 cm), und auch die Tumormarker zeigten ein deutlich erhöhtes CA 19-9. Somit bestätigte sich der CT-Befund. Da der Gallengang durch den Tumor eingeengt war, zeigte sich das Problem bei mir über die Haut durch die Gelbfärbung. Am 5. bzw. 6. März wurde durch Einlegen eines Stents der Gallengang wieder durchlässig gemacht. Insgesamt war ich vom 3.-9. März im Bethesda-Krankenhaus, und zusammenfassend bestand der hochgradige Verdacht auf ein Pankreaskopfkarzinoms mit „lymphogener und hepatischer Metastasierung".
Auf Empfehlung des Krankenhauses und dessen Rücksprache mit der Uniklinik Hamburg wurde ein Vorstellungstermin für mich am 10. März in

der Poliklinik zur weiteren Diagnostik und Therapie vereinbart. In Anbetracht meines sehr guten Allgemeinzustandes und der gegebenen Operationsmöglichkeit verzichtete man während der Diagnostik im Bethesda auf eine Gewebeentnahme.Mit der Behandlung und ärztlichen Kompetenz hatte ich das Gefühl , immer in guten Händen gewesen zu sein und war sehr gespannt, wie es weitergehen sollte.

Am 10. März fuhr ich nach Eppendorf ins Uni-Klinikum zur ausführlichen Aufklärung und Vorbereitung auf die schwere Operation, die für den 20. März verabredet wurde.

Meine Frau fuhr mich wie vereinbart am 19. März in die Klinik, wo wir erst einmal sehr, sehr lange warten mussten, und dann aber wieder nach Haus geschickt wurden, weil noch kein freies Bett zur Verfügung stand!

Das fing ja gut an!

Am nächsten Tag in aller Frühe fuhren wir wieder ins Krankenhaus, ich verabschiedete mich von meiner Frau (sie musste in ihre Praxis zur Arbeit), wurde dann auf Station gelegt und sollte mich für die Operation vorbereiten (waschen, rasieren, auch den Operationsbereich am Bauch). Dann ging alles sehr schnell, und ich machte mich auch mit der entsprechenden OP-Kleidung fertig.

Meine Gedanken überschlugen sich in dieser Zeit, ich wurde in den OP-Saal gefahren, bekam die Vollnarkose und fiel dann ich in den Tiefschlaf.
Irgendwann wachte ich auf der Intermediate Care Station, wo ich nach der OP überwacht wurde, wieder auf, und am 21. März wurde ich wieder auf Normalstation übernommen.

Die Operation wurde nach der klassischen Whipple-Methode durchgeführt und dauerte gut 6 Stunden, wobei der Kopf der Bauchspeicheldrüse , die Galle, ein Teil des Magens und des Zwölffingerdarmes sowie eine Metastase in der Leber entfernt wurden und alles im Bauchbereich wieder so zusammengefügt wurde, dass alles so funktionieren sollte wie vorher.
Die schwere Operation wurde von einem Oberarzt und zwei Assistenzärzten durchgeführt, denen ich sehr dankbar bin, dass alles während der OP ohne große Komplikationen ablief.
Drei Tage nach der Operation zeigte sich ein Wundinfekt, der eröffnet werden musste, weil aus der geklammerten Naht an zwei Stellen Wundsekret

austrat. Die Klammern mussten entfernt werden. Die Wunde wurde täglich mit Verbandmaterial versorgt und jedes Mal gereinigt. Ich hatte beim Säubern auf der rechten Seite so starke Schmerzen, dass mit zunehmender Versorgung auch eine Betäubungsspritze gegeben werden musste, weil ich den Schmerz sonst nicht aushalten konnte!

Man wollte mich so schnell wie möglich zur Reha schicken, aber aufgrund der Wundproblematik hätte meines Erachtens eine Rehabilitations-Behandlung von mir gar nicht aktiv durchgeführt werden können. So verschob ich den Termin auf spätere Zeit, wenn ich körperlich wieder in der Lage wäre, an Anwendungen teilzunehmen und nicht nur medizinisch betreut werden müßte!

Die Betreuung im UKE war sehr gut, ich konnte schnell wieder von Schonkost auf normale Kost umgestellt und rasch mobilisiert werden. Zu den Mahlzeiten bekam ich eine Normalration Kreon zur Unterstützung der Verdauung. Meine Frau hatte am 27. März Geburtstag, der besondere „50." wurde allerdings nicht groß gefeiert, sondern ein kleiner familiärer Kreis traf sich im Aufenthaltsraum des Krankenhauses zu Kaffee und Kuchen.
Am 6. April 2009 wurde ich aus dem Krankenhaus entlassen. Die Wundversorgung wurde von der Praxis meines Hausarztes, in der auch meine Frau arbeitet, übernommen, Verbandwechsel alle zwei Tage, die Wunde wuchs sehr langsam von unten wieder zu, die ganze Zeit des Heilens betrug neun Monate, die allerdings nur durch einen sekundären Wundverschluss am 16.10. abgeschlossen werden konnte! Es hätte sonst noch länger gedauert.

Zur weiteren onkologischen Behandlung wurde ich an eine Praxis mit onkologischer Erfahrung verwiesen. Das Erstgespräch fand gleich am nächsten Tag nach der Entlassung am 7. April statt. Das Gespräch war sehr intensiv, auch was meine Zukunft anbetraf. Da in der Praxis auch Ernährungsberatung stattfindet, hatte ich auch gleich ein Gespräch mit einer Ökotrophologin, wofür ich heute noch sehr dankbar bin!

Bevor die erste Chemotherapie begann, wurde mir im Krankenhaus Alten Eichen ein Port eingesetzt, damit nicht bei jeder Blutentnahme und Zufuhr der Chemotherapie die Vene „angezapft" werden musste. Das konnte über den Port mit einer speziellen Anschlussnadel jedes Mal ohne Venenanstich schonend erfolgen. Am 22. April bekam ich die erste Chemo mit

Gemzar. Zusätzlich als unterstützende Maßnahme eine Tablette Tarceva zur täglichen Einnahme, weil sich noch eine Metastase in der Leber befand. In fast wöchentlichem Abstand wurde ich per Taxi in die Praxis gefahren, um die Chemo zu erhalten. Parallel dazu wurde über Ernährung gesprochen. Ich versuchte für 6 Monate, das Ernährungsprogramm von Dr. Coy umzusetzen, der eine spezielle Ernährungsweise gegen Krebs anbietet, und es gab z.T. ganz besondere Lebensmittel, die mir während der Studienzeit kostenlos zur Verfügung gestellt wurden, die aber auch in ganz bestimmten Mengen zu essen waren, um den Kohlenhydratbedarf kontrolliert zu ermitteln und zu befolgen. Ich war froh, nach den 6 Monaten wieder einiges an „schmackhaften" Lebensmitteln essen zu dürfen, muss aber auch sagen, dass einige Richtlinien dieser Ernährungsstudie von mir auch heute noch zum Teil praktiziert werden und mir gut bekommen!

Die Chemo-Phase hatte bei mir Erfolg, so dass der Tumormarker CA 19-9 sich gegen Oktober 2009 auf den Normwert eingependelt hatte. Es wurden auch regelmäßige MRT-Untersuchungen durchgeführt, um zu prüfen, ob sich ggf. Metastasen neu gebildet haben. Das war erfreulicherweise nicht der Fall, die Lebermetastase war so gut wie abgebaut, und ich schmiedete schon – trotz meiner zunächst noch weiter laufenden Chemotherapie (bis März 2010) - Pläne, um nach dem Hamburger Modell wieder ins Berufsleben einsteigen zu können. Meine Firma wäre mit dieser Regelung auch einverstanden gewesen, alles wartete auf meine Rückkehr!

Im Januar 2010 bekam ich aber noch eine Sinterungsfraktur im 1. Lendenwirbel, nachdem ich meine Frau morgens hochgehoben hatte, weil wir uns so sehr über den positiven Verlauf meiner Genesung freuten, da die Lebermetastase zu dem Zeitpunkt erfreulicherweise nicht mehr nachweisbar war! Der Schmerz im Moment des Hochhebens war so stark, dass ich mich zunächst nicht bewegen konnte. Im Laufe des Tages ging es dann mit der Bewegung allmählich wieder besser, nach Besuch beim Orthopäden und nach einer Röntgenunteruntersuchung wurde die Knochensinterung festgestellt und mit einem Rückenkorsett (Spinomed) gemildert. Nach kurzer Zeit hatte ich keine Schmerzen mehr. Vorsorglich hatte ich mich auf Empfehlung meines Orthopäden einer Knochendichtemessung im März 2010 unterzogen, um auch meinen körperlichen Zustand auf Osteoporose zu überprüfen. Erfreulicherweise war der Befund negativ, zur Prophylaxe wurden allgemeine Maßnahmen, unter anderen Ernährung und Bewegung, Vitamin D-Einnahme usw. als sinnvoll erachtet und eine DXA-Kontrolle in 18 Monaten besprochen.

Im April 2010 holte ich die stationäre Reha-Maßnahme im Reha-Zentrum Mölln in der Klinik Föhrenkamp nach, die mir bereits im UKE empfohlen worden war. Ich blieb dort bis zum 10. Mai 2010 und hatte von 64 kg auf 72 kg bei einer Größe von 176 cm zugenommen, die Behandlung und medizinischen Maßnahmen hatten sich positiv bei mir ausgewirkt, die gute Verpflegung hatte auch dazu beigetragen.

Seit ca.September 2009 bemerkte ich bei mir in beiden Beinen Veränderungen. Ich hatte Taubheitsgefühle und Schmerzen beim Gehen von den Füßen bis zu den Knien. Das war beim Gehen sehr einschränkend für mich, und mein Bewegungsrhythmus wurde dadurch verlangsamt. Dazu bekam ich am rechten Fuß sehr schmerzhafte Entzündungen an den Zehen. Ich ging deshalb zum Hautarzt, wo ich in regelmäßigen Abständen mit Salben und Verbänden versorgt wurde. Bis auf den kleinen Zeh heilten die anderen Entzündungen an den Zehen mit der Zeit ab.

Ich war aber trotzdem dankbar, was mir bisher an medizinischer Betreuung und positiver Entwicklung zuteil geworden war und blickte zuversichtlich in die Zukunft.

Die regelmäßigen MRT-Kontrollen waren bis zum 15. Juli 2010 ohne große Probleme durchgeführt worden und im Ergebnis positiv, doch im Juli wurde ein neuer 10 mm großer metastasenverdächtiger Leberherd festgestellt, nachdem auch die Tumormarker wieder angestiegen waren! Da ich mich schon gedanklich aufs erneute Berufsleben ohne Chemo und andere Behandlungen eingestellt hatte, traf mich dieser Befund wie ein Schlag!

Die Chemo wurde wieder mit Gemzar und der Tablette (Erlotinib) aufgenommen, weil diese Medikamente während der ersten Chemophase so gut gewirkt hatten. Vom 2. Februar bis 2. März 2011 war ich erneut zur Reha in Mölln, die mir auch wieder gutgetan hatte. Dort wurde auch die Chemo weiter durchgeführt. Allerdings konnte ich durch die Probleme mit dem kleinen Zeh, die immer noch andauerten, an den Anwendungen, speziell im Wasser und in der Sauna während der Reha nicht teilnehmen, worüber ich sehr traurig war!
Die Entzündung am kleinen Zeh verschlimmerte sich zunehmend! Meine Hautärztin wies mich daraufhin ins UKE in die Klinik und Poliklinik für Dermatologie ein, um dort die weitere Behandlung vornehmen zu lassen. Da diese Entzündung und Nichtheilung evtl. auf den Wirkstoff Erlotinib in dem Medikament Tarceva zurückzuführen war, die orale Chemo hatten wir

im April 2011 abgesetzt, blieb ich vom 17.bis 29. Juni auf Station in der Dermatologie. Nach mehreren vergeblichen Versuchen, die immer weiter fortschreitende Entzündung in den Griff zu bekommen, holte man sich zusätzlichen Rat aus der chirurgischen Abteilung. Nach Begutachtung der Sachlage kamen die Chirurgen allerdings zu dem Ergebnis, dass nur noch eine Amputation des Kleinzehs helfen könnte, da der Knochen schon sichtbar und bereits in Mitleidenschaft gezogen war.

Am 1. Juli war ich zur Wiedervorstellung, Befundkontrolle und OP-Planung. Bei der Blutentnahme wurde festgestellt, dass der Creatininwert bei 2,30 lag und keine Betäubung zur OP bei diesem Wert erfolgen konnte! Auf Empfehlung wurde der Oberarzt in der Nephrologie mit zu Rate gezogen. Ich wurde sofort in die Aufnahme zum 4.7.2011 bestellt, weil ein nephrotisches Syndrom und akutes Nierenversagen hätte eintreten können!

Dort wurden dann diverse Untersuchungen, u.a. auch eine Nierenbiopsie zum Ausschluß einer Gemcitamine-Nebenwirkung, durchgeführt. Erfreulicherweise normalisierte sich der Kreatininwert während meines Aufenthaltes wieder, so dass einer Narkose und Amputation des Kleinzehs jetzt nichts mehr im Weg stand. Die Operation wurde am 14.7.2011 komplikationslos durchgeführt. Die Entscheidung der OP war auch gut so, denn ich habe bis heute keine Probleme mehr am Fuß!

Ich blieb noch bis zum 20. Juli im UKE. Während der Zeit und Behandlung wurden bei mir noch ein Diabetes und ein erhöhter Blutdruck festgestellt, die durch Insulin und Medikamente bis heute gut und problemlos eingestellt sind. Dies war zunächst temporär gedacht, hat sich aber als dauerhaft herausgestellt. Ich nehme dies trotzdem gern in Kauf, dafür dass ich gut leben kann.

Während des Aufenthaltes bemerkte ich im rechten Auge eine Sehverschlechterung, die aber nicht als Nebenwirkung von Gemzar aufgetreten war, ich hatte bereits vorher Probleme mit dem rechten Auge. Es wurde ein Makulaödem festgestellt und sollte durch 3-malige Injektion von Lucentis korrigiert werden. Diese Behandlungen wurden von meinem Augenarzt erfolgreich durchgeführt.

Am 22. September 2011 wurde bei mir außerdem eine Thrombose im rechten Unterschenkel bei der Nachuntersuchung der Kleinzehen-Amputation festgestellt. Durch verschriebene Kompressionsstrümpfe hatte

sich dieses Problem nach relativ kurzer Zeit, auch zusätzlich durch Heparin-Spritzen, erledigt.

Das rechte Auge sollte aber auch noch ein Problem für mich bleiben. Der Schleierblick ist trotz der Lucentis-Behandlung nur wenig verbessert worden. Mein Augenarzt schlug eine Laserbehandlung vor, um dadurch den Augendruck zu senken. Die erste Behandlung wurde in der Augenklinik Manhagen vom 6.-8. Dezember 2012, die 2. Behandlung vom 13.-15. Februar 2013 und die 3. Behandlung vom 13.-15.Mai 2013 durchgeführt.

Der Augenarzt und ich waren mit dem Ergebnis nicht zufrieden, der Augendruck, der wöchentlich überprüft wurde, schwankte trotz drucksenkender Tropfen und Tabletten, und auch das Sehvermögen war immer noch so, als wenn ich durch eine Milchglasscheibe blicken würde. Mein Augenarzt schickte mich daraufhin wieder in die Augenklinik des UKE. Am 10.6.2013 wurde ich dort ambulant behandelt, doch durch mehrere Untersuchungen stellte man fest, dass eine Operation unumgänglich war! Vom 9.-12.7. 2013 befand ich mich auf Station, und durch die Augenoperation (Goniopunktion) sollte der Augendruck sowie die Flüssigkeitsbewegung jetzt endlich verbessert werden! Der Eingriff war erfolgreich, und bis heute kann ich sagen, dass ich wieder besser sehen kann als vorher!

Zwischenzeitlich war im Dezember 2011 erneut eine Chemotherapie mit Gemcitabine (jetzt aber ohne Erlotinib) wegen des Wiederauftretens einer Lebermetastase und eines erneuten Anstiegs des Tumormarkers CA 19-9 eingeleitet worden. Wegen des erneut guten Ergebnisses und der guten Verträglichkeit (Karnofsky-Index 90-100 %) wurde diese in der Hoffnung auf eine dann länger anhaltende gute Wirkung bis Mitte 2013 durchgeführt.

Ich bekomme seit Juni 2013 keine Chemo mehr, weil CT und Tumormarker sich wieder normalisiert hatten. Inzwischen, und zwar kurze Zeit nach Beginn der Augenbehandlung, haben die letzten Blutkontrollen allerdings wieder einen Anstieg der Tumormarker gezeigt, und auch bei den letzten MRT-Aufnahmen ist sichtbar geworden, dass sich inzwischen zwei Metastasen auch wieder leicht vergrößert haben und dass eine erneute Chemotherapie erforderlich wird.

Im Moment ist unklar, welche Therapie angewendet werden soll. Auch die Frage, ob man Gemzar nach den drei bisher erfolgreichen Therapiephasen weitergeben oder eine andere Therapie verabreichen soll, ist bisher nicht beantwortet. In der Vergangenheit hatte ich mit Gemzar erfreulicherweise ein sehr gutes Behandlungsergebnis. Umso mehr vertraue ich darauf, dass ich bei allen Ärzten in besten Händen bin und ich die beste Betreuung und Behandlung erhalte, die es für mich geben kann. Den größten Anteil an meinem „2. Leben" nach der Pankreas Operation haben allerdings meine liebe Frau, meine Kinder und Enkelkinder, alle Verwandten, Freunde und Bekannte, die mich nach meinen OP's bis heute unterstützt und für mich gebetet haben

Da bereits vier Jahre seit der Pankreas-OP vergangen sind, bin ich trotzdem sehr zuversichtlich, weiter am Leben mit meiner Krankheit wie bisher teilnehmen zu können und freue mich noch auf die kommende Zeit, auch wenn mit Rückschlägen zu rechnen ist. Aber ich habe mich daran gewöhnt und darauf eingestellt. Mir stehen ja alle möglichen Hilfen und Helfer zur Verfügung.

Das Leben ist einfach zu schön und einmalig, um es aufzugeben!

H.S. Hamburg, im September 2013

.....und Patient P.B. meinte im Rahmen der ersten Vorstellung am 13.02.2007:

"Seitdem ich von meiner Krankheit weiß, habe ich eine Befundmappe angelegt. Damit sehe ich den Sinn meines Lebens immer vor mir. Solange ich kann, werde ich dafür leben."

Den Einband seiner Befundmappe zierten Bilder seiner Familie, seiner Kinder und Enkelkinder.

Kleines Stichwortverzeichnis

5- Fluorouracil (5-FU) 61
5-HIES 220

Abdomen- Übersicht 35
Absorbentien 147
Acetylsalicylsäure 160
ADEK 130
Aethanol Injektion 86,224
Alkohol 192
Amylase 27
Anämie 157,238
  Blutungsanämie 157
  hämolytisch 157
  Tumoranämie 157
  Vitamin B12 Mangel 157
Anschlussheilbehandlung 43,166
Antidepressiva 141
Antidiarrhoika 147
Antigen 37
Antikörper 37
Antisense- Nukleotide 80
Antizipation 161
Appetit- Anregung 116
Aprepitant 141
Ascites 148
Ascites- Punktion 149
Autoimmune Pankreatitis 13

Bauchspeicheldrüse
  Anatomie 1
  Diagnostik 3
  Funktion 2
  Tumore 5
  zystischer Tumor 225
Bauchwasser (Ascites) 148
Behinderungsgrad 168
Benzodiazepine 141
Best supportive care 51
β- Carotin 135
Bewegungstherapie 166
Biliodigestive Anastomose 40,150
Bioelektrische Impedanzanalyse. 105
Blutarmut 157
Blutzucker 3
Body- Mass- Index 106
Borderline- Tumor 226
Broviac-Katheter 203
Burnout-Syndrom 155

C- Peptid 4,220
C- reaktives Protein (CRP) 106
CA 125 27
CA 19-9 27
CA 72-4 27
Calcium 3
Cannabinoid THC 118
Capecitabine 62
Catumaxomab 84
CD 56 38
CEA 27
Cetuximab 84
Chemotherapie 60,104
  adjuvant 42,69
  geschlossene Systeme 73
  intraperitoneal 150
  lokoregional 69,75
  Nebenwirkungen 60,71
  neoadjuvant 70
  palliativ 61
  Zubereitung 72
Cholangitis 44
Cholecysto- Cholangiographie 35
Cholezystokinin- Analoga 92
Chromogranin A 38,220
Clinical Benefit Response 54
Codein 160

Computertomographie (CT) .. 19,232
Angio- CT 20
Copenhagen Burnout Inventory (CBI)..... 155
CR - komplette Rückbildung..... 52
Cyberknife 59
Cytologie 36

Dendritische Zellen..... 83
Diabetes mellitus 2,118,137,192
Diagnostik..... 15
Diarrhoe / Durchfall..... 118
Dimenhydrinat..... 141
Dolasetron..... 141
Domperidon 141
DOTATOC 34
Down-Staging..... 57,70
Dreistufenpyramide 160
Ductales Pankreaskarzinom..... 4
Duktales Progressionsmodell..... 37
Durchbruchschmerzen 161

ECOG- Leistungsstatus 107
Effizienz orientierte sequenzielle Poly- Chemotherapie (EOSPC) 65
Enterale Ernährung 125
Epidermal growth factor (EGF).... 78
Erbrechen..... 140,239
akut..... 141
antizipatorisch 142
cholinerg..... 142
verzögert..... 142
ERCP 22,233
Erlotinib..... 62
Ernährung 99
Anamnese..... 105
Protokoll..... 105
Erwerbsfähigkeit..... 168
EUS..... 23
Evorolismus 223
Exkretorische Pankreasinsuffizienz 2

Faktor AF2..... 85
Farbdoppler-Sonographie 18
Farnesyltransferasehemmer 80
Fatigue-Syndrom..... 153
Fettlösliche Vitamine..... 3,115,130
Fettstuhl 45
Fluor-18-Desoxyglucose..... 31
Flutamid..... 92
FOLFIRINOX..... 63
Frantz- Tumor 227
Frühdumping..... 44

Gallenstein 235
Gallenwegsentzündung..... 44
Gastrin..... 220
Gastroenterostomie 40,50
Gelbsucht 10
Gemcitabine..... 61
Gentherapie..... 95
Gestagene..... 117
Glucagon..... 3,139,221

Haarausfall (Alopezie)..... 244
Haloperidol 141
Hämochromatose 4
Hämolytisch- urämisches- Syndrom 252
Hand-Fuß-Syndrom 249
Hautnekrose 236
HbA1c..... 3
Hickmann- Katheter..... 203
Histologie..... 36
Hormontherapie 92
Hospiz..... 171
Hungerstoffwechsel 100
Hyperthermie 93
Ganzkörper-..... 93
regionale HT..... 93

Immunantwort
humoral ... 82
zellulär ... 82
Immunhistochemie ... 36
Immunsystem
spezifisch ... 82
unspezifisch ... 81
Impfung ... 42
Infusionspumpe ... 122
Insulin ... 3,221
Internalisierte Drainage ... 90
Interne Drainage ... 90
Interventionelle Endoskopie ... 89
Intraduktal- papillär- muzinöse Neoplasie (IPMN) ... 227
Hauptgang- Typ ... 227
Seitengang- Typ ... 227
Irinotecan ... 61

Kaffee ... 192
Karnowsky-Index ... 107,253
Katheter-Jejunostomie ... 91
Kausch-Whipple-Operation ... 40
Klinische Studien ... 175
Ko-Analgetika ... 160
Kontrollierter Therapie- Ansatz ... 55
Körperliche Aktivität ... 118
Kortikosteroide ... 141
Krebsdiät ... 128
Kryotherapie ... 86,224
Kunsttherapie ... 166
Kur ... 167

Labortest ... 3
Laparoskopie - diagnostisch ... 26
Laparoskopische Operation ... 47
Laser- induzierte Thermotherapie (LITT) ... 86,224
Lebensqualität ... 51
Lebermetastasen
lokale Therapie ... 86
lokoregionale Therapie ... 69,232
Leberwerte ... 27
Leberzyste ... 235
Leukopenie ... 238
Linksresektion ... 40
Lipase ... 27
Loperamid ... 146

Magen- Darm- Passage ... 35
Magensäuressekretionshemmer ... 111
Magnet- Resonanz- Tomographie (MRT) ... 19
MR-Angiographie ... 21
MR-CP ... 21,232
Malabsorption ... 103
Maldigestion ... 102
pankreaopriv ... 103
Maligner Ascites ... 84
Mangelernährung ... 102
Behandlung ... 108
Diagnostik ... 105
Matrix-Metalloproteinasen (MMP) ... 78
MCT-Fette ... 114
Metastasen ... 5
Metastasenchirurgie ... 88
Metoclopramid ... 141
Mini-Endoskop ... 22
Mistel ... 84
Mitomycin-C ... 62
Monoklonale Antikörper ... 82
Morphin ... 160
MR - Minor response ... 52
Mucositis ... 240
Mucoviszidose ... 4
Multimodale Therapie ... 65

N-Butylscopolamin ... 147
Nab-Paclitaxel ... 63

Nach der Uhr 161
Nahrungsergänzungsprodukte 119
Narbenbruch 43
Neuroendokriner Tumor (NET)4,219
funktionell aktiv 219
funktionell inaktiv 219
Neuropathie - Oxaliplatin assoziiert 250
Neutronenbestrahlung 59,88
Nichtsteroidale Antirheumatika.. 117
NSE 38,220

Oberarmumfang 106
Obstipation 243
Octeotrid 34
Ödeme 248
Omega-3-Fettsäuren 117
Ondansetron 141
Onkogene 95
Opium-Tropfen 146
Overall Survival 51
Oxaliplatin 61

Palliative Operation 50
Palliativmedizin 171
Palliativstation 171
PanIN Ia 37
PanIN Ib 37
PanIN II 37
PanIN III 37
Pankreas
endokrin 1
exokrin 1
Pankreas divisum 4
Pankreaselastase 3
Pankreasenzyme
Substitution 108
Pankreasfunktionstest 3
Pankreaskarzinom
Beschwerden 10
Diagnostik 15
familiär 193
Metastasen 12
S3- Leitlinie 42,58,62,64,68,190,196
Therapie 39
Pankreatiko- Jejunostomie 41
Pankreatisches Polypeptid (PP) .. 220
Pankreatitis
akut 4
chronisch 4
Pap I - V 229
Papillenkarzinom 5
Paracetamol 160
Paraneoplastisches Syndrom 11
Parenterale Ernährung 122
Passagestörung 103
PD - progressive Erkrankung 52
Pellets 110
periampulläre Karzinom 5
Peridural-Anästhesie 163
Peripher-venöser- Zugang 202
Peritonealkarzinose 148
Perkutane endoskopische Gastrostomie 90
Perkutane transhepatische Gallengangsdrainage (PTCD)... 90
PET 31
Physiotherapie 166
PICC-Katheter 203
Pleuraerguss 151
Pleurodese 151
Plexus coeliacus Blockade 163
Pneumonitis 246
Polyphenole 136
Port 122
Druckstellen 209
Implantation 205
Indikation 202
Katheterverschluss 212

Komplikationen 209
lokale Infektion 209
Lungenembolie 214
Paravasat 210
Pflege 208
Venenthrombose 213
Portsysteme 202
Post- ERCP- Pankreatitis 22
Postcibale Asynchronie 46
Postoperative Beschwerden 44
PR - partielle Rückbildung 52
Progression free Survival (PfS) 51
Progressionsfreies Überleben 51
Prokinetika 117
Protonenbestrahlung 59,88
PRRT 224
Pseudopapillärer Tumor 227
Pseudostabiler Verlauf 53
Pseudotumor 13
Pseudozyste 225
Psychoonkologie 166
Pyloruserhaltende Whipple-Operation 40

Quality of Life 51

R- Klassifikation 9
Radio- Chemotherapie
adjuvant 56
intraoperativ 57
neoadjuvant 57
palliativ 56
Radiochirurgie 88
Radiofrequenz- Thermoablation (RFA) 86
Radiotherapie
selektiv- intern (SIRT) 58
Rash 62,79,251
Rauchen 192
Re- Staging 70
Rechtliche Aspekte 168
Remission 28
Rendezvous-Technik 90
Resektabilität 42
Resezierende Operationen 39
Rezidiv-Operation 48
Risikofaktoren 192
Rückenschmerzen 11

Schlüsselloch- Operation 47
Schmerzbestrahlung 163
Schmerzskala 164
Schmerztherapie 159
WHO- Stufenschema 160
Schwerionentherapie 59,88
SD - stabiler Verlauf 52
Sekundäre Stoffwechselstörung 2
Selektive interne Radiotherapie (SIRT) 224
Selen 135
Sensitivitätstestung 55,65
Serumbank 183
Sicherheitswerkbank 73
Skelettszintigramm 33
Somatostatin- Analoga ... 34, 146,222
Soziale Aspekte 168
Spätdumping 44
Splenektomie 42
Spontanheilung 98
Sporttherapie 166,169,192
Spurenelemente 134
Stent 41,87,233
Steroide 117
Stoffwechseladaptierte Ernährung 128
Stomatitis 240
Strahlentherapie 56,104
konventionell 58
Stress 155
Studien 177

Phase- Studien 177
präklinisch 177
Sunitinib 223
Supportive Maßnahmen 166
Symptomatische Therapie 51
Synaptophysin 38
Syndrom der blinden Schlinge 44
Syndrom der zuführenden Schlinge 44

Tamoxifen 92
Targeted Therapie 78
Tätowierung 22
Taxane 62
Therapie 39
Therapieantwort- Kriterien 52
Therapiestudien 66
Thrombophlebitis migrans 11
Thrombose 203
Thrombozytämie 238
Thymusextrakt 85,96
Tilidin 160
TNM- Klassifikation 8
totale Duodenopankreatektomie ... 40
Trabedersen 80
Training 118
Tramadol 160
Transarterielle Chemoembolisation 76
Trizepshautfaltendicke 106
Tumor Response 51
Tumorantwort 51
Tumorboard 174
Tumorerschöpfungs- Syndrom ... 153
Tumorkonferenz 174
Tumormarker 27,185
adjuvante Therapie 188
EOSPC 189
ideal 185
palliative Therapie 188
postoperativ 186
präoperativ 185
Rezidivdiagnostik 188
Tumornekrosefaktor alpha (TNFa) 81
Tumorprädispositionssyndrom 193
Tumorschmerzen 159
Tumorstadium 8
Tumorsuppressorgene 95
Tumortherapie
medikamentös 51
palliativ 51
Tumorvakzinen 83
Tyrosinkinaseinhibitoren 78

Übelkeit 140
Überlebenszeit 51
Ultraschall 18
Farbdoppler 18
Kontrastmittel 18
Unkonventionelle Behandlungsmethoden 96
Unterzuckerung 138
Urokinase 213

Vascular endothelial growth factor (VEGF) 78
Verdauungsstörungen 2
VIP 220
Vitamin 134
Vitamin A 135
Vitamin B12 115,158
Vitamin C 134
Vitamin D 131,254
Vitamin E 135
Vorsorge 199

Zellgifte 60
Zentral- venöser- Zugang 203
Zielparameter 178
Zink 135

Zirkulierende Tumorzellen 55,65
Zweitlinientherapie 64
Zweitmeinung 43,72,174
Zystadenom
muzinös 226
serös 226
Zytokeratine 37