

Stellenwert der Tumormarker

16. Interdisziplinäre Forum

der Bundesärztekammer,

Januar 1992, Köln

Obgleich sich die ersten Hoffnungen auf höchste diagnostische Spezifität (bei gesunden Personen und benignen Erkrankungen nicht nachweisbar) und diagnostische Sensitivität (bei Tumoren immer nachweisbar) für die sogenannten Tumormarker nicht erfüllt haben, wachsen seit den letzten 20 Jahren sowohl die Zahl der angebotenen Tumormarkerteste als auch die Untersuchungszahlen (W. Wilmanns; München). Es war deshalb eine Standortbestimmung angezeigt, um eine ärztliche Strategie für ihren sinnvollen Einsatz zu demonstrieren. Bei dem Einsatz von Tumormarkern muß in jedem Einzelfall geprüft werden, ob der Patient von der Tumormarkerbestimmung profitiert, das heißt, ob der in Frage kommende

Tumormarker Hilfe leisten kann in der Früherkennung oder/und Diagnostik oder/und Prognosefindung oder/und Therapiewirksamkeitskontrolle oder/und in der klinisch sinnvollen Verlaufsbeurteilung. Ist keine dieser Auskünfte möglich oder bedeutungsvoll, so ist die Untersuchung überflüssig und verursacht einen erheblichen finanziellen Aufwand für die Allgemeinheit und unter Umständen eine erhebliche psychische Belastung für das Individuum. Sinnlos ist zum Beispiel die Tumormarkerbestimmung bei nicht therapierbaren Patienten (A. Fateh-Moghadam, R. Lamerz; München). In den folgenden Beiträgen wurde versucht, die Möglichkeiten und Grenzen der Tumormarkerbestimmung und -interpretation aufzuzeigen.

Probengefäßen (SCC) sowie die Medikamenten-Interaktion auf die Werte zu berücksichtigen.

Heterophile Antikörper, zum Beispiel Humane Anti-Maus-Ig-Antikörper (HAMA) können teilweise zu stark erhöhten und seltener auch zu deutlich erniedrigten Tumormarkerwerten führen. HAMAs entstehen nicht nur nach Immunszintigraphie oder Immuntherapie, sondern auch nach sogenannter Frischzellenbehandlung.

Tumormarkerwerte sind zum Teil stark methodenabhängig. Mit Kits verschiedener Herstellerfirmen können im gleichen Serum völlig unterschiedliche Werte gemessen werden. Durch den Wechsel der Methodik können Remissionen und Progressionen vorgetäuscht werden. Dem in der Nachsorge tätigen Arzt muß bekannt sein, mit welchem Kit der Marker bestimmt worden ist.

Die meisten Tumormarker sind wegen der geringen diagnostischen Sensitivität und Spezifität sowie wegen des geringen Vorhersagewertes für das Screening asymptomatischer Personen nicht (Ausnahme PSA bei über 50jährigen Männern) und für die Primärdiagnose selten geeignet (H. Caffier; Würzburg, A. Fateh-Moghadam, R. Lamerz, W. Wilmanns; München). Folgendes Rechenbeispiel zeigt, warum die Tumormarker für die Screeninguntersuchungen asymptomatischer Personen nicht brauchbar sind (H. U. Comberg; Hamburg): Bei einer angenommenen Spezifität von 90 Prozent und einer Sensitivität von 70 Prozent für CEA würde bei einer Durchuntersuchung einer Bevölkerungsgruppe von 10 000 Personen, bei denen eine Tumorerkrankung mit einer Häufigkeit von 0,6 Prozent auftritt, 42 richtig positiven Testergebnissen 994 falsch positive Testergebnissen gegenüberstehen. Bei diesen Patienten einen Tumor auszuschließen, bedeutet für das Individuum eine erhebliche psychische Belastung und für die Allgemeinheit einen enormen finanziellen Aufwand. Anders liegt die Situation bei Risikogruppen oder symptomatischen Patienten (zum Beispiel AFP bei Leberzirrhose und chronisch aggressiver Hepatitis, Calcitonin und CEA bei C-Zellkarzinom,

Allgemeine Kriterien

A. Fateh-Moghadam (München) forderte in seinem Eingangsreferat die Angaben über die Sensitivitäts- (die Prozentzahl der richtig positiven Testergebnisse) und Spezifitätswerte (die Prozentzahl der richtig negativen Testergebnisse) bei jedem Tumormarkertest. Die Sensitivitätsangabe allein reicht nicht aus. Die Sensitivität eines Tumormarkers muß bei einer 95prozentigen Spezifität gegenüber gesunden und benignen Erkrankungen mehr als 50 Prozent betragen. Wegen der Bedeutung der Tumormarkerwerte für die Verlaufsbeurteilung wird weiterhin eine Intraassayimpräzision unter 5 Prozent und eine Interassayimpräzision unter 10 Prozent gefordert.

Die Kenntnisse über die Einfluß- und Störgrößen sind bei der Bewertung eines Tumormarkerbefundes von entscheidender Bedeu-

tung, und zwar nicht nur für den Laborarzt, sondern auch für den unmittelbar behandelnden Arzt.

Die Tumormarkerkonzentration wird nicht nur vom Tumorverhalten beeinflusst, sondern auch von der Blutversorgung des Tumors, Tumormarkerkatabolismus, iatrogenen Einflüssen sowie von der Tagesrhythmik. Rektale Untersuchung, Cystoskopie, Endoskopie, Prostatabiopsie und Urinretention führen zum Beispiel zu einer länger andauernden Erhöhung der PSA-Werte. Eine Cholestase kann eine deutlich ausgeprägte Tumormarkererhöhung (zum Beispiel CA 19-9) hervorrufen.

Bei der Bewertung der Tumormarkerkonzentrationen ist der Einfluß von Probenlagerung, Zeitintervall zwischen Blutabnahme und Zentrifugation des Blutes (ein Zeitintervall über 60 Minuten führt zum Beispiel zu einem signifikanten Anstieg der NSE durch Freisetzung aus den Thrombozyten), Hämolyse (NSE), Ikterus (PSA), Hautkontakt mit den

AFP und HCG bei Keimzelltumoren, mIg und Bence-Jones-Protein beim Multiplen Myelom).

Nur PSA und Thyreoglobulin sind zur Tumorklassifikation geeignet (A. Fateh-Moghadam, R. Lamerz; München). Für die Prognosefindung ist die Bedeutung von CEA beim Colonkarzinom und Beta-2-Mikroglobulin beim Multiplen Myelom eindeutig belegt.

Der Hauptanwendungsbereich aller Tumormarker ist die Therapieeffizienzkontrolle und die Verlaufskontrolle. Dabei ist die Erfassung der Tumormarkerkinetik von Bedeutung und nicht die Erfassung des Einzelwertes. Die Tumormarker können bei richtiger Bewertung in bis zu 50 Prozent der Fälle ein bis sechs Monate früher als andere diagnostische, teils invasive Verfahren auf eine Änderung des Tumorverhaltens hinweisen. Zunehmende Tumormarkerwerte sind verdächtig auf ein Nichtansprechen des Tumorzustands auf die angewandte Therapie. Es kann somit häufig frühzeitig entschieden werden, ob der Patient von der Fortführung einer Chemotherapie profitiert.

Gastrointestinale Tumoren

Gastrointestinale Tumoren tragen nach Darstellung von R. Klapdor (Hamburg) mit etwa 30 Prozent zu Krebsmortalitätsstatistik bei. Die fehlende Möglichkeit der Screeninguntersuchung zur Früherkennung des Tumors ist der wesentliche Grund für die ungünstige Prognose. Eine solche Frühdiagnostik ist auch durch den Einsatz von sogenannten Tumormarkern zumeist nicht möglich. Tumormarker der ersten Wahl bei colorektalen Karzinomen ist das CEA, beim Pankreaskarzinom das CA 19-9, beim Magenkarzinom CA 72-4, beim Ösophaguskarzinom das SCC-Antigen und beim hepatozellulären Karzinom das AFP. Die simultane Bestimmung von mehr als zwei Tumormarkern führt zumeist zu keinem Sensitivitätsgewinn. In der Primärdiagnostik der Tumoren des Gastrointestinaltraktes haben die Tumormarker wegen der niedrigen

Sensitivität und der fehlenden Tumor- und Organspezifität eine nur untergeordnete Bedeutung. Deutlich erhöhtes CEA wird zum Beispiel bei Nikotinabusus und stark erhöhtes CA 19-9 bei Bauchspeicheldrüsenentzündungen gefunden. Als Screeningverfahren können sie nur bei Risikogruppen, wie zum Beispiel bei Patienten mit chronisch aggressiver Hepatitis oder Leberzirrhose (AFP) oder Poliposis coli oder langjähriger Colitis ulcerosa (CEA) angewandt werden. CA 19-9 kann auch zur Diagnostik eingesetzt werden. R. Klapdor fordert bei Oberbauchbeschwerden unbekannter Ursachen, die länger als zwei oder drei Wochen andauern, und bei einem Alter über 45 Jahre eine CA-19-9-Bestimmung.

In der Nachsorge haben die Tumormarker einen hohen Stellenwert. Der Tumormarker erlaubt vielfach über die bildgebenden, endoskopischen und klinischen Ergebnisse hinaus relevante Schlußfolgerungen zur Prognose, zur Rezidivdiagnostik und zum Ansprechen auf palliative Therapiemaßnahmen. Ein wichtiger prognostischer Parameter ist der postoperative Abfall eines präoperativ erhöhten Tumormarkers. Von prognostischer Bedeutung ist der erneute Anstieg eines Tumormarkers nach Tumorresektion und die Anstiegssteilheit (Anstieg pro Zeiteinheit). Durch die Tumormarkerbestimmung ist häufig eine frühzeitigere Feststellung eines Rezidivs möglich als durch die Klinik und bildgebende Verfahren. Entscheidend ist dabei nicht die Einzelbestimmung, sondern die Kinetik. Den Tumormarkern kommt zweifellos eine große Bedeutung für die Therapieeffizienzkontrolle zu. Die eindeutige Diagnose eines „stabilen“ Verlaufs ist nur durch die Kombination von Tumormarkern und bildgebenden Verfahren möglich.

In der Nachsorge sollte der gleiche Tumormarker bestimmt werden, der präoperativ sensitiv war. Ein Tumormarker der zweiten und dritten Wahl käme nur dann in Frage, wenn Diskrepanzen zwischen der Klinik und den bildgebenden Verfahren einerseits und den bis dahin eingesetzten Tumormarkern andererseits bestehen.

Gynäkologische Tumoren einschließlich Mammakarzinom

Mit CA 125, CA 15-3 und SCC stehen nach H. Caffier (Würzburg) in der gynäkologischen Onkologie, zum Teil zusammen mit CEA, gute Marker zur Therapieeffizienzbeurteilung und Verlaufskontrolle bei Ovarial-, Mamma- und Zervixkarzinom zur Verfügung, nicht jedoch zur Früherkennung. Beim Ovarialkarzinom hat sich der Einsatz von CA 125, bei gynäkologischen Plattenepithelkarzinomen (Zervix) das SCC gut bewährt. Für alle diese Tumormarker gilt, daß deren Einsatz nur dann sinnvoll ist, wenn noch therapeutische Möglichkeiten vorhanden sind. Mit deren Hilfe können Rezidive frühzeitig erkannt werden. Von besonderer Bedeutung ist auch bei gynäkologischen Tumoren die Kinetik des Markerverlaufes. Von geringerer Bedeutung ist die Interpretation mit festen Grenzwerten. Die Kombination von mehreren Markern trägt nur wenig zur Verbesserung der Effizienz bei, außer bei Mammakarzinom (Ca 15-3 und CEA). Obsolet sind die Markerkombinationen der gleichen Kategorie (zum Beispiel CA 15-3 und MCA beim Mammakarzinom).

Der Stellenwert zur Prognosefindung ist unterschiedlich. Beim Ovarialkarzinom besteht eine gute Korrelation der postoperativen CA-125-Spiegel zum Ausmaß der operativen Sanierung. Nicht abfallende Werte postoperativ oder unter Chemotherapie sind ein zuverlässiger Indikator für bestehende Tumoraktivität (ungünstige Prognose, kurze Überlebenszeit). Eine besondere Bedeutung kommt CA 125 für die sogenannten second-look-Operationen zu, die zum Nachweis der Komplettremission durchgeführt werden. Bei erhöhter Markerkonzentration kann auf diesen invasiven diagnostischen Eingriff verzichtet werden, da angenommen werden kann, daß ein Tumorrest vorliegt.

Auch beim Zervixkarzinom bedeutet ein hoher posttherapeutischer SCC-Wert eine schlechte Pro-

gnose. Nicht abfallende Tumormarkerwerte deuten auf ein Nichtansprechen der Therapie hin.

Problematisch ist jedoch die direkte Ableitung therapeutischer Konsequenzen aus einer alleinigen Markererhöhung – ohne klinisch verifizierbare Tumorprogression (Rezidiv, Metastasen).

Keimzelltumoren

Nach *K. Mann* (München) können die onkofetalen Antigene beim Keimzelltumoren geradezu beispielhaft als Tumormarker dienen, da sie mit der Entstehung und mit dem Wachstum dieser Tumoren streng korrelieren. Die klinisch relevanten Marker sind humanes Choriongonadotropin (hCG) und Alphafetoprotein (AFP). Bei malignen Hodentumoren sind die Tumormarker für die Differentialdiagnose wichtig. Reine Seminome, Dysgerminome und differenzierte Teratome sind immer AFP-negativ. Ein erhöhter AFP-Spiegel schließt ein reines Seminoma aus. Die reinen sogenannten Dottersacktumoren sind immer AFP-positiv.

Non-Hodgkin-Lymphome einschließlich Multiples Myelom

Bei den Non-Hodgkin-Lymphomen erwiesen sich nach *H. Deicher* (Hannover) in einer multivariaten Analyse zwei Tumormarker als beste Prognoseindikatoren, nämlich Desoxythymidinkinase (TK) und das Orosmuroid (Alphal-saures Glykoprotein). Für die Prognosefindung der Non-Hodgkin-Lymphome niedrigen Malignitätsgrades spielen neben TK und Haptoglobin das histologische Grading eine wichtige Rolle. Es wird deshalb die serielle Untersuchung von TK-Konzentrationen im Serum bei der Gesamtgruppe der NHL-Patienten empfohlen.

Der beste Parameter zur Abschätzung der Tumorzellmasse beim Multiplen Myelom stellt die quantitative Bestimmung des M-Gradienten

im Serum und/oder Bence-Jones-Protein im Urin dar (*H. Deicher*; Hannover, *R. Lamerz*; München). Bei etwa 5 Prozent der Patienten, besonders im späten Krankheitsstadium, beobachtet man jedoch eine Diskrepanz zwischen dem Verhalten des Myelomproteins einerseits und den beobachteten Veränderungen der Knochenläsionen andererseits.

Die histologische Klassifikation des Multiplen Myeloms nach *Bartl* besitzt grundlegende Bedeutung zur Beurteilung der Prognose. Das histologische Tumorzellgrading, die nach *Durie* und *Salmon* berechnete Tumorzellmasse und die Thrombozytenzahl seien die zuverlässigsten prognostischen Indikatoren. Die Beta-2-Mikroglobulinkonzentration im Serum besitzt sicher eine prognostische Bedeutung (*H. Deicher*, *A. Fateh-Moghadam*), zählt jedoch nicht zu den zuverlässigsten Parametern (*H. Deicher*; Hannover). Beim Multiplen Myelom stellt der Plasmazell-

20 Prozent der malignen Hodentumoren weisen erhöhte hCG-Spiegel auf. Das Hauptanwendungsgebiet der Markerbestimmung bei Keimzelltumoren ist ebenfalls die Therapieüberwachung und Verlaufskontrolle. Sehr hohe präoperative hCG-Spiegel und eine postoperativ verlängerte Abklingrate signalisieren schon frühzeitig eine schlechte Prognose.

Prinzipiell ist bei Keimzelltumoren unter Strahlen- oder Chemotherapie die kombinierte Bestimmung von AFP und hCG zu empfehlen. Bei gemischtzelliger Zusammensetzung (Kombinationstumoren) kann es zu diskordanten Verläufen kommen (etwa 20 Prozent). Während der Therapie kann ein histologischer Typenwandel auftreten. Es kann somit auch eine Markernormalisierung trotz Tumorresistenz beobachtet werden. Das Ansteigen der Konzentration eines oder mehrerer Marker ist das sichere Zeichen für eine Progression. Das Ansteigen kann oft Wochen bis Monate der klinischen Manifestation vorauslaufen und somit bei der Indikation zu ergänzenden Therapiemaßnahmen hilfreich sein.

Labeling-Index im Knochenmark als Maß für die Proliferation einen unabhängigen prognostischen Indikator dar, der zum Zeitpunkt der Diagnose und bei weiteren Kontrollbiopsien erhoben werden kann.

Lungentumoren

Ein wichtiger neuer Marker für das kleinzellige Bronchialkarzinom ist nach *K. Havemann* (Marburg) das NCAM, das sogenannte neuronale Zelladhäsionsmolekül. Der bisher am häufigsten verwendete Marker ist die neuronspezifische Enolase NSE.

Für das nichtkleinzellige Bronchialkarzinom käme das SCC-Antigen und das CEA in Frage. Die Bedeutung des Serummarkers läge in der Prognosefindung und der Therapieeffizienzbeurteilung sowie in der Früherkennung eines Rezidivs. Die Bedeutung der frühzeitigen Rezidiverkennung wird jedoch durch die mangelnden therapeutischen Möglichkeiten erheblich eingeschränkt. Der Abfall der Tumormarker nach dem ersten Chemotherapiezyklus ist ein prognostisch günstiges Zeichen und deutet eindeutig auf eine Verkleinerung des Tumors hin. Der Wert der Markerbestimmung für die Prognose ist bei dem nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) jedoch weit weniger eindeutig.

In der folgenden Diskussion wurden die in den einzelnen Referaten festgelegten Richtlinien im allgemeinen bestätigt oder konkretisiert. *R. Kreienberg* (Ulmer) betonte, daß in der gynäkologischen Onkologie die Bestimmung von mehreren Markern obsolet ist. Das Hauptanwendungsgebiet ist die Überwachung der Primärtherapie bei gynäkologischen Tumoren, Nachsorge beim Mammakarzinom (das letztere mit zwei Markern: CEA und CA 15-3) und die Überwachung der Sekundärtherapie bei metastasierenden Karzinomen. Hier könnten aggressive Therapieformen vermieden und den Patienten zu einer besseren Lebensqualität verholfen werden. Nur im Zusammenhang mit der Anamnese und der klinischen Untersuchung haben die Tumormarker ihre Bedeutung. Der

niedergelassene Arzt, der den Tumormarktpatienten betreut, muß über den Tumormarker informiert sein, und zwar sowohl über ihre Bedeutung als auch über ihre Fehlerquellen.

R. Lamerz (München) erwähnt, daß Marker wie Akute-Phase-Proteine nicht als Tumormarker im engeren Sinne betrachtet werden dürfen.

Innerhalb dieses Symposiums gelang es, die Möglichkeiten und Grenzen der Tumormarkerbestimmung aufzuzeigen. Es wurde auch klar, daß die Interpretation der Befunde methodische und klinische Kenntnisse voraussetzt und somit eine enge Kooperation zwischen dem Laborarzt und dem behandelnden Arzt erfordert. Es bleibt weiterhin die Aufgabe des unmittelbar behan-

delnden Arztes, die Tumormarktwerte und ihre Interpretation in den Gesamtbefund der Patienten und deren Behandlung einzuordnen.

Professor Dr. med.
Ahmad Fateh-Moghadam
Institut für Klinische Chemie,
Bereich Protein- und Immun-
chemie, Ludwig-Maximilians-
Universität München

Professor Dr. med.
Wolfgang Wilmanns
Medizinische Klinik III
Klinikum Großhadern,
Ludwig-Maximilians-Universität
München
Marchioninistraße 15
W-8000 München 70

wirkungen dieser Abmagerungsdiät wie Müdigkeit, Schwindel, Obstipation, Durchfall, Übelkeit, Kopfschmerzen und Kälteintoleranz lassen sich einfach beherrschen, daneben muß mit dem Auftreten von Gallensteinen und der Auslösung eines Gichtanfalls gerechnet werden. W

Anderson, J. W., C. C. Hamilton, V. Brinkman-Kaplan: Benefits and Risks of an Intensive Very-Low-Calorie Diet Program for Severe Obesity. *Am. J. Gastroenterol.* 87: 6–14 1992.

Metabolic Research Group, University of Kentucky College of Medicine, Lexington, Kentucky, USA.

Sumatriptan bei akuter Migräne

Während eines Migräneanfalls nimmt die Ausscheidung von 5-Hydroxyindol-Essigsäure als Hauptbauprodukt des Serotonins im Urin zu, gleichzeitig kommt es zu einem Abfall des 5-Hydroxytryptamins der Blutplättchen. Sumatriptan, ein 5-HT₁-Agonist, hat sich in klinischen Versuchen nach parenteraler, oraler und intranasaler Applikation als wirksam bei Migräneattacken erwiesen. In einer randomisierten placebokontrollierten Doppelblind-Crossoverstudie an 61 Patienten wurde die Wirksamkeit der Substanz bei akuter Migräne analysiert.

Insgesamt konnten 41 Protokolle mit vier Attacken ausgewertet werden, von denen zwei mit 100 mg Sumatriptan und zwei mit Placebo behandelt worden waren. Die Ansprechrate der Wirksubstanz hinsichtlich Rückgang der Kopfschmerzen von mäßig bis schwer auf mild bis fehlend innerhalb von zwei Stunden betrug 51 Prozent, unter Placebo 10 Prozent. Von 28 Patienten, die frei von Kopfschmerzen nach zwei Stunden waren, erlitten elf (39 Prozent) ein Rezidiv innerhalb 24 Stunden. Signifikante Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. W

Goadsby, P. J.; A. S. Zagami; G. A. Donnan; G. Symington; A. Anthony; P. F. Bladin; J. W. Lance: Oral sumatriptan in acute migraine. *Lancet* 2 (1991) 782–783.

Dept. of Neurology, The Prince Henry and Prince of Wales Hospitals, Sydney.

Herzinfarkte während des Golfkrieges

Die Raketenangriffe des Iraks auf Israel boten die einmalige Gelegenheit, die Auswirkungen von Angst, dabei ums Leben zu kommen, auf akute Myokardinfarkte in der Zivilbevölkerung zu studieren. Während der ersten Tage des Golfkrieges ließ sich ein starker Anstieg an plötzlichen Todesfällen infolge Myokardinfarkts in der entsprechenden bedrohten Region nachweisen. In der Anfangsphase des Krieges kam es insbesondere zu Vorderwandinfark-

ten, die einer Lysetherapie unterzogen wurden. Trotz anhaltender Bedrohung durch Raketenüberfälle nahm die Inzidenz an Herzinfarkten jedoch rasch wieder ab und entsprach dann der einer historischen Kontrollperiode. W

Meisel, S. R.; I. Kutz; K. I. Dayan; H. Pautzner; I. Chetboun; Y. Arbel; D. David: Effect of Iraqi missile war on incidence of acute myocardial infarction and sudden death in Israeli civilians. *Lancet* (1991) 160–161.

Department of Cardiology, Meir General Hospital, Sapir Medical Center affiliated to the Tel-Aviv University Sackler School of Medicine and Psychiatric Service, Sapir Medical Center and Shalvatah Psychiatric Hospital, Kfar Saba, Israel.

Very-Low-Calorie Diet (VLCD) bei Adipositas

VLCD-Programme gewinnen in den Vereinigten Staaten zunehmend an Bedeutung, wobei die Kalorienzufuhr auf 400 bis 800 Kalorien pro Tag bei 45 bis 100 g Proteinzufuhr beschränkt ist. Diese Diät führt zu einem durchschnittlichen Gewichtsverlust von 1 bis 2,3 kg pro Woche, wenn der Patient entsprechend motiviert ist. Der typische VLCD-Patient hat eine durchschnittliche Körpermasse von 36 kg/m², ist 40 Jahre alt und zu 70 Prozent weiblichen Ge-

schlechts. Bei 50 Prozent dieser Patienten läßt sich ein Hypertonus, bei 41 Prozent eine Hyperlipidämie und bei 14 Prozent ein Diabetes mellitus oder eine Glukoseintoleranz nachweisen. Wird die Diät konsequent eingehalten, läßt sich ein Gewichtsverlust von 21 kg in 16 Wochen erzielen. Parallel dazu fallen der Blutdruck um 8 bis 13 Prozent, das Cholesterin um 5 bis 15 Prozent, LDL um 5 bis 20 Prozent und die Triglyceride um 15 bis 50 Prozent. Eine entsprechende Schulung vorausgesetzt, sind auch nach zwei Jahren noch 56 Prozent des erzielten Gewichtsverlustes nachweisbar. Neben-