

# Evidenztabelle der S3-Leitlinie Klinische Ernährung in der Onkologie

Version 1.0 – Januar 2026

AWMF-Registernummer: 073 - 006OL

## Evidenztabelle

# Inhalt

<b>1</b>	<b>Informationen zu dieser Leitlinie.....</b>	<b>4</b>
1.1	Herausgeber .....	4
1.2	Federführende Fachgesellschaft(en).....	4
1.3	Finanzierung der Leitlinie .....	4
1.4	Kontakt.....	4
1.5	Zitierweise .....	4
1.6	Abkürzungsverzeichnis .....	5
<b>2</b>	<b>Evidenztabellen .....</b>	<b>8</b>
	Kapitel 4: Screening auf Mangelernährung, Ernährungsassessment, Ernährungstherapie und Bedarf an Energie und Nährstoffen .....	8
	Kapitel 4.1: Screening auf Mangelernährung und Ernährungsassessment.....	8
	Kapitel 4.1.1: Screening auf Mangelernährung .....	8
	Kapitel 4.2: Ernährungstherapie bei Patienten mit einer onkologischen Erkrankung .....	15
	Kapitel 4.3: Energie- und Nährstoffbedarf.....	55
	Kapitel 4.3.1: Energiebedarf.....	55
	Kapitel 4.3.2: Proteinbedarf .....	61
	Kapitel 4.3.3: Wahl des Energiesubstrates .....	65
	Kapitel 5: Ernährungstherapie während Tumorthherapie .....	69
	Kapitel 5.1: Ernährungstherapie während Radiotherapie oder medikamentöser Tumorthherapie .....	69
	Kapitel 5.2: Ernährungstherapie bei operativer Tumorthherapie .....	101
	Kapitel 5.2.1: Indikation .....	101
	Kapitel 5.2.2: Prähabilitation .....	111
	Kapitel 5.2.3: Präoperative Ernährung .....	116
	Kapitel 5.2.4: Postoperative Ernährung.....	124
	Kapitel 6: Pharmakologische Substanzen zur Verbesserung des Ernährungszustandes bei Personen mit fortgeschrittener Tumorerkrankung.....	136

Kapitel 6.1: Androgene gegen Gewichts- und Muskelverlust.....	136
Kapitel 6.2: Kortikosteroide gegen Gewichtsverlust und Appetitlosigkeit .....	145
Kapitel 6.3: Progestine gegen Gewichtsverlust und Appetitlosigkeit.....	153
Kapitel 7: Besondere Ernährungsformen und spezifische Diäten .....	163
Kapitel 7.1: Vegetarische und vegane Ernährung .....	163
Kapitel 7.2: Sogenannte Krebsdiäten .....	166
Kapitel 7.2.1: Fasten .....	166
Kapitel 7.2.2: Ketogene Diäten (Migration aus KAM–Leitlinie) .....	173
Kapitel 8: Spezielle Situationen .....	186
Kapitel 8.1: Ernährung bei anhaltender Neutropenie und / oder schwerer Immunsuppression.....	186
Kapitel 8.1.2: Neutropenie–Diät / Keimarme Ernährung .....	186
2.1 Evidenztabelle ohne Empfehlungsverknüpfung .....	197
2.1.1 A9_Energie- und Nährstoffbedarf: Vitamine und Spurenelementen .....	197
<b>3 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>202</b>

# 1 Informationen zu dieser Leitlinie

## 1.1 Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH).

## 1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)

### DGEM

Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)



### DGHO

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)



### DKG\_PRIo

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) vertreten durch die Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie (PRiO)



## 1.3 Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

## 1.4 Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie  
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e. V.  
Kuno-Fischer-Straße 8  
14057 Berlin

[leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de](mailto:leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de)

[www.leitlinienprogramm-onkologie.de](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de)

## 1.5 Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Klinische Ernährung in der Onkologie, Langversion 1.00, 2026, AWMF-Registernummer: 073 - 006OL; Zugriff am [tt.mm.jjjj]

## 1.6 Abkürzungsverzeichnis

**Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis**

Abkürzung	Erläuterung
ADT	Androgen deprivation therapy
AG	Arbeitsgruppe
AML	Akute myeloische Leukämie
ASPEN	American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
AWMF-IMWi	AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement
BMI	Body-Mass-Index
CDC	Centers for Disease Control
CH	Charrière (Maßeinheit für den Außendurchmesser von Kathetern, Kanülen, Sonden, Tuben)
E-SPN	frühzeitige ("early") parenterale Supplementierung
e.V.	Registered association
EE	Enterale Ernährung
EK	Expertenkonsens
ERAS	Enhanced Recovery After Surgery
ESMO	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie / European Society of Medical Oncology
ESPEN	Europäische Gesellschaft für klinische Ernährung und Stoffwechsel
FNKJ / FKJ	Feinnadelkatheterjejunostomie
GLIM	Global Leadership Initiative on Malnutrition
G-NCP	German-Nutrition Care Process
GJT	Gastrojejunostomische Sonde
GVHD	Graft-versus-Host-Erkrankung / graft-versus-host-disease

Abkürzung	Erläuterung
HEE	Heimentrale Ernährung
HIV	Humanes Immunschwäche-Virus / Human Immunodeficiency Virus
HPE	Heimparenterale Ernährung
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistungen
IN	Immunonutrition
JT	Jejunostomie
kcal	Kilokalorien
KI	Konfidenzintervall
KMT	Knochenmarkstransplantation
KRINKO	Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
L-SPN	Späte („late“) parenterale Supplementierung
LBM	Körpermagermasse ( = Körpergewicht minus Fettspeichermasse), lean body mass
LTTT	low dose liver-targeted testosterone therapy
NJT	Nasojejunale Sonde
REE	Ruheenergieverbrauch / resting energy expenditure
MA	Metaanalyse
MD	Mittelwertdifferenz / mean difference
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MIO	Maligne gastrointestinale Obstruktion
µL	Mikroliter
MNA	Mini Nutritional Assessment
MNA-SF	Mini Nutritional Assessment Short Form
MUST	Malnutrition Universal Screening Tool

## 1.6 Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Erläuterung</b>
NRS-2002	Nutritional Risk Screening
ONS	Orale Nahrungssupplementation; orale Nahrungssupplemente; orale Trinknahrung Oral Nutritional Supplement
OR	Quotenverhältnis / Odds-Ratio
PBSCT	Transplantation peripherer Blutstammzellen / peripheral blood stem cell transplantation
PE	Parenterale Ernährung
PEG	Perkutane Endoskopische Gastrostomie
PEJ	Perkutane endoskopische Jejunostomie
PGA-SGA	Patient-Generated Subjective Global Assessment
PICO	Population Intervention Comparison Outcome
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
QoL	Lebensqualität / Quality of Life
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie / Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz / risk difference
RKI	Robert-Koch-Institut
RoB	Risiko für Bias / risk of bias
RR	Relatives Risiko
SGA	Subjective global assessment
SMD	Standardisierte Mittelwertsdifferenz / standardized mean difference
SMI	Skelettmuskelindex
SR	Systematischer Review / Systematic review
TPE	Totale parenterale Ernährung
WMD	Gewichtete mittlere Differenz / weighted mean difference

## 2 Evidenztabellen

Der Evidenzgrad (Level of Evidence; LoE) wurde in allen aktuellen Evidenzarbeiten nach Oxford 2011 eingeschätzt und in den Evidenzarbeiten der Vorgängerleitlinie von 2015 nach den Evidenzhärtegraden des ÄZQ bewertet.

### Kapitel 4: Screening auf Mangelernährung, Ernährungsassessment, Ernährungstherapie und Bedarf an Energie und Nährstoffen

#### Kapitel 4.1: Screening auf Mangelernährung und Ernährungsassessment

##### Kapitel 4.1.1: Screening auf Mangelernährung

###### Verknüpfte Empfehlungen:

###### Empfehlung 4.3:

Zur Erfassung des Risikos für eine Mangelernährung **sollen** validierte Screeningtools eingesetzt werden.

Literaturreferenzen: [\[1\]](#), [\[2\]](#), [\[3\]](#), [\[4\]](#), [\[5\]](#), [\[6\]](#), [\[7\]](#)

Tool	Screening	Assessment	Setting	Patientgroup	Patients	Outcome	Level of Evidence
Kondrup et al., 2003: Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials							
Nutrition Risk Screening 2002 (NRS-2002)	X		inpatient and outpatient	different	8944 patients (128 RCT, including 29 studies with cancer patients)	predictive validity: ratio (true positive/false positive) of 1.7 (95% CI: 2.3-1.2)	3

**Kondrup et al., 2003:** In dieser Studie wurde ein Tool zur Bewertung des Ernährungsrisikos beschrieben. Insgesamt wurden 128 RCTs identifiziert und eingeschlossen. Aus diesen Datensätzen wurde der Schweregrad der Krankheit und der Mangelernährung als fehlend, leicht, mäßig oder schwer definiert, in numerische Werte umgerechnet und die Patienten der Studien entsprechend eingeteilt. Anschließend wurde untersucht, ob die Wirkung einer ernährungsbedingten Intervention auf den klinischen Verlauf positiv war oder nicht. Das NRS-2002 war in der Lage Patienten zu identifizieren, die von ernährungsunterstützenden Maßnahmen profitieren könnten.

Tool	Screening	Assessment	Setting	Patientgroup	Patients	Outcome	Level of Evidence
------	-----------	------------	---------	--------------	----------	---------	-------------------

**Boleo-Tome et al., 2012:** Validation of the Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) in cancer

<b>Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)</b>	X		outpatient	oncological; radiotherapy	450 cancer patients (different types and stages) (60% male, 40% female; mean age: 62 years)	<p><b>Prevalence of nutritional risk (MUST): 31%</b></p> <p><b>Prevalence of nutritional risk (PG-SGA): 29%</b></p> <p><b>MUST vs. PG-SGA patients at risk:</b> 0.80 sensitivity, 0.89 specificity, 0.87 positive predictive value, 1.0 negative predictive value</p> <p><b>MUST vs. PG-SGA patients likely to be at risk:</b> 0.85 sensitivity, 0.91 specificity, 0.90 positive predictive value, 1.0 negative predictive value --&gt;high validity for early screening</p>	3
---	---	--	------------	---------------------------	---	--	---

**Boleo-Tome et al., 2012:** In dieser Studie wurde das Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) für Tumorpatienten unter Strahlentherapie validiert. Es wurden 450 Patienten eingeschlossen. Die Ergebnisse des MUST wurden mit den Ergebnissen des Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA), einem bereits validierten und etablierten Tool, verglichen. Dabei konnte das MUST erfolgreich Patienten mit einem Risiko für eine Mangelernährung ermitteln (hohe Sensitivität und Spezifität). Das MUST ist eine schnelle und einfache Methode, die von Gesundheitsfachkräften durchgeführt werden kann, um Patienten mit einer Mangelernährung zu identifizieren.

Tool	Screening	Assessment	Setting	Patientgroup	Patients	Outcome	Level of Evidence
<b>Ferguson et al., 1999:</b> Validation of a malnutrition screening tool for patients receiving radiotherapy							
Malnutrition Screening Tool (MST)	X		outpatient	oncological; radiotherapy	106 cancer patients (different cancer types)  (43% male, 57% female; mean age: 59.9 years)	<b>Prevalence of risk of malnutrition (MUST):</b> 28%  <b>Prevalence of risk of malnutrition (SGA):</b> 11%  <b>MST vs. SGA:</b> sensitivity of 100%; specificity of 81%; positive predictive value was 0.4; negative predictive value was 1.0	3

**Ferguson et al., 1999:** In dieser Studie wurde das Malnutrition Screening Tool (MST) an 106 Tumorpatienten unter Strahlentherapie getestet. Dabei wurde das MST mit dem Subjective Global Assessment (SGA), einem bereits validierten und etablierten Tool, verglichen. Die Patienten wurden unabhängig voneinander sowohl mit Hilfe des SGA als „gut ernährt“ oder „mangelernährt“, bzw., mit Hilfe des MST als „Risiko für eine Mangelernährung vorhanden“ oder „kein Risiko für eine Mangelernährung vorhanden“ eingestuft. Das MST konnte mit einer sehr hohen Sensitivität und einer hohen Spezifität Patienten mit einem Risiko für eine Mangelernährung identifizieren. Als Fazit dieser Studie kann gesagt werden, dass das MST ein einfaches, schnelles und valides Instrument ist, das zur Identifizierung von Patienten mit einem Risiko einer Mangelernährung in der ambulanten Strahlentherapie geeignet ist.

Tool	Screening	Assessment	Setting	Patientgroup	Patients	Outcome	Level of Evidence
<b>Detsky et al., 1987:</b> What is Subjective Global Assessment for Nutritional Status							
<b>Subjective Global Assessment (SGA)</b>	X	(X)*	inpatient	gastrointestinal surgical patients	202 hospitalized patients (major GI surgery)  (mean age: 52.7 years)	high degree of interobserver agreement: kappa = 0.78, 95% CI 0.624 to 0.944, p<0.001);  Interrater Reproducibility (Observer Agreement) (n = 109): Kappa = 0.784 (SE = 0.08, 95% CI 0.624 to 0.944)	3

\* dient als Tool zur Ergänzung des ausführlichen ernährungstherapeutischen Assessments

**Detsky et al., 1987:** In dieser Studie wurde das Subjective Global Assessment (SGA) validiert und die Übereinstimmung zwischen verschiedenen untersuchenden Gesundheitsfachkräften ermittelt. Dafür wurde das SGA bei 202 stationären Patienten vor einer großen gastrointestinalen Operation angewendet. Es wurde eine hohe Übereinstimmung in der SGA-Einschätzung der Gesundheitsfachkräfte festgestellt. Außerdem waren die Ergebnisse der Untersuchung und die Technik des SGA reproduzierbar. Daher kann das SGA als zuverlässige und valide Methode zur Beurteilung des Ernährungszustands eingesetzt werden.

Tool	Screening	Assessment	Setting	Patientgroup	Patients	Outcome	Level of Evidence
<b>Erickson et al., 2019:</b> Tri-country translation, cultural adaptation, and validity confirmation of the Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment							
<b>Patient-Generated Subjective</b>	X	(X)*	Inpatient and outpatient	oncological	103 cancer patients (inpatients + outpatients);	<b>Patients:</b> comprehensibility and difficulty (S-CI = 0.90, S-DI = 0.90)  <b>HCP:</b> content validity (S-CVI = 0.90); comprehensibility (S-CI = 0.87); professional	3

Tool	Screening	Assessment	Setting	Patientgroup	Patients	Outcome	Level of Evidence
<b>Global Assessment (PG-SGA)</b>					104 health-care professionals (HCP)	component (S-DI = 0.72); physical exam (I-DI=0.29-0.75) à a high-quality validation of the German language version of the PG-SGA	

\* dient als Tool zur Ergänzung des ausführlichen ernährungstherapeutischen Assessments

**Erickson et al., 2019:** In dieser Studie wurde der Prozess der Übersetzung des Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) ins Deutsche beschrieben und die übersetzte Version wurde validiert. Der Übersetzungs- und kulturelle Anpassungsprozess wurde dabei nach den zehn Schritten der Prinzipien der International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research's (ISPOR's) durchgeführt. Die Verständlichkeit und Schwierigkeit der Übersetzung wurden dabei von 103 Tumorpatienten und 104 Gesundheitsfachkräften bewertet. Die Teilnehmer wurden aus allen drei deutschsprachigen Ländern (Deutschland, Österreich und Schweiz) rekrutiert. Die Patienten beurteilten die Verständlichkeit der Übersetzung als ausgezeichnet. Die von den Gesundheitsfachkräften wahrgenommene Inhaltsvalidität war ebenfalls ausgezeichnet, während die von den Gesundheitsfachkräften wahrgenommene Verständlichkeit im hohen akzeptablen Bereich lag. Der professionelle Teil des PG-SGA wurde als unterhalb des akzeptablen Bereichs wahrgenommen, wobei die körperliche Untersuchung als am schwierigsten bewertet wurde. Dieser Prozess führte insgesamt zu einer qualitativ hochwertigen Validierung der deutschen Version des PG-SGA, die international vergleichbar, verständlich und einfach auszufüllen ist.

Tool	Screening	Assessment	Setting	Patientgroup	Patients	Outcome	Level of Evidence
<b>Mini Nutritional Assessment (long Version) (MNA)</b>	X	(X)*	inpatient	geriatric	<b>Development:</b> 105 frail elderly patients + 50 healthy elderly patients (53 male; 102 female) <b>Setting thresholds:</b> 120 frail elderly patients (36 male; 84	sensitivity 96%, specificity 98%, predictive value 97%; predictive of mortality and hospital cost	3

Tool	Screening	Assessment	Setting	Patientgroup	Patients	Outcome	Level of Evidence
					female) + 30 healthy elderly patients  <b>Evaluation:</b> 347 healthy elderly (140 male; 207 female)		

**Rubenstein et al., 2001:** Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF)

<b>Mini Nutritional Assessment Short Form (MNA-SF)</b>	X	X	inpatient and outpatient	geriatric	881 elderly participants (39% male, 61% female; mean age: 76.4 years)	<b>Prevalence “at risk”:</b> 25.5% <b>Prevalence “undernourished”:</b> 11.2% <b>MNA-SF (cutpoint <math>\geq 11</math>) vs. full MNA</b> correlation MNA-SF with total MNA score: $r = 0.945$ , $p < 0.0001$ sensitivity 97.9%; specificity 100%; diagnostic accuracy 98.7% (predicting malnutrition)	3
--	---	---	--------------------------	-----------	--	---	---

\* dient als Tool zur Ergänzung des ausführlichen ernährungstherapeutischen Assessments

**Vellas et al., 1999:** In dieser Untersuchung wurde der dreistufige Prozess zu Validierung des Mini Nutritional Assessments (MNA) bei älteren Menschen beschrieben. Es wurden die Ergebnisse des MNA mit den Ergebnissen einer ausführlichen Ernährungsuntersuchung durch Ärzte verglichen. Dabei berücksichtigten die Ärzte Informationen zur Ernährung, anthropometrische Daten wie Gewicht und Größe sowie Laborergebnisse. Es konnten eine sehr hohe Sensitivität, Spezifität und ein guter Vorhersagewert erreicht werden. Der MNA war in der Lage Menschen mit einem Risiko für eine Mangelernährung zu identifizieren (bei einem MNA-Score zwischen 17 und 23,5 Punkten), bevor schwerwiegende Veränderungen des Gewichts oder der Albuminwerte auftraten.

**Rubenstein et al., 2001:** In dieser Studie wurde das Mini Nutritional Assessment Short Form (MNA-SF) als Kurzform des MNA entwickelt und getestet. Dabei wurden die Daten von 991 älteren Menschen ausgewertet. Die Fragen für das MNA-SF wurden basierend auf ihrer Korrelation mit der Gesamtpunktzahl des MNA und dem klinischen Ernährungsstatus ausgewählt. Dabei wurden Faktoren wie interne Konsistenz, Zuverlässigkeit, Vollständigkeit und Benutzerfreundlichkeit der Fragen berücksichtigt. Bei einem Punktwert von  $\geq 11$  (entspricht „normal“) konnte eine sehr hohe Sensitivität, Spezifität und Diagnosegenauigkeit erreicht werden. Das Fazit der Studie ist, dass das MNA-SF geeignet ist, um Patienten mit einer Mangelernährung zu identifizieren.

## Kapitel 4.2: Ernährungstherapie bei Patienten mit einer onkologischen Erkrankung

### Verknüpfte Empfehlungen:

#### Empfehlung 4.6:

Patienten mit einer onkologischen Erkrankung mit einem auffälligen Mangelernährungsscreening **sollen** nach einem Ernährungsassessment individuelle ernährungstherapeutische Beratungen durch qualifizierte Ernährungsfachkräfte zur Steigerung und Optimierung der oralen Nahrungsaufnahme erhalten. Dies inkludiert auch eine Anreicherung der Speisen und/oder das Angebot oraler Trinknahrungen.

Literaturreferenzen: [\[8\]](#), [\[9\]](#), [\[10\]](#), [\[11\]](#), [\[12\]](#), [\[13\]](#), [\[14\]](#), [\[15\]](#), [\[16\]](#), [\[17\]](#), [\[18\]](#), [\[19\]](#), [\[20\]](#)

### Evidenztabelle der DGEM-Vorgängerleitlinie "Klinische Ernährung in der Onkologie" (Arends et al. 2015)

Reference	Level of Evidence	Trial design	Patients n	Patients characteristics	Intervention/methods	outcome	results
Isenring et al., 2004 [128]: Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy	Ib	randomised, controlled	60 IG: intensive nutrition intervention (NI; n=29); CG: usual care (UC; n=31)	patients with head, GI and neck cancer	Patients were randomised to receive intensive, individualised nutrition counselling by a dietitian using a standard protocol and oral supplements if required, or the usual practice. The usual care (UC) group received education by the nurses, provision of the resource 'Understanding Nutrition - a booklet from the Queensland Cancer	impact of early and intensive nutrition intervention (NI) on a range of outcomes including body weight, body composition, nutritional status, global QoL and physical function compared to usual practice in oncology outpatients receiving radiotherapy to	The NI group maintained body weight over 12 weeks (mean change=-0.4kg) compared with those receiving UC who had a significantly greater deterioration in weight (mean change=-4.7kg) (P<0.001). Changes in fat-free mass (FFM) over time were clinically significant with the NI group resulting in a mean gain of 0.5kg and the UC group a mean loss of 1.4kg FFM over 12 weeks, but this difference did not reach statistical significance (P=0.195). Those receiving NI had a significantly smaller deterioration in

Reference	Level of Evidence	Trial design	Patients n	Patients characteristics	Intervention/methods	outcome	results
py to the gastrointestinal or head and neck area.					Fund' and oral nutrition supplement samples. Compared to the NI group, those receiving UC received less nutrition assessment, no individualization of nutrition advice and less follow-up.	the GI or head and neck area.	nutritional status as measured by PG-SGA score than those receiving UC (P=0.02). The NI group also had a significantly smaller decrease and faster recovery in global QoL (P=0.009) and in physical function (P=0.012) over time compared with the UC group.
Ravasco et al., 2005 [129]: Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck	Ib	randomised, controlled	75; group 1: 25, group 2: 25, group 3: 25	patients with head and neck cancer, who were referred for radiotherapy (RT)	group 1: patients who received dietary counseling with regular foods; group 2: patients who maintained usual diet plus supplements; group 3: patients who maintained intake ad lib.; nutritional intake (determined by diet history) and status (determined by Ottery's Subjective Global Assessment), and QOL were evaluated at baseline, at the end of RT, and at 3 months	effect of dietary counseling or oral supplements on outcome for patients with cancer; nutritional outcome, morbidity, and quality of life (QOL), during and 3 months after radiotherapy	energy and protein intake after RT increased in both groups 1 and 2 (P≤0.05; P≤0.006); both energy and protein intake decreased significantly in group 3 (P≤0.01); at 3 months, group 1 maintained intakes, whereas groups 2 and 3 returned to or below baseline levels; RT toxicity was not significantly different between groups, with a trend for reduced symptomatology in group 1 versus group 2/group 3 (P<0.07); at 3 months, the reduction of incidence/severity of grade 1+2 anorexia, nausea/vomiting, xerostomia, and dysgeusia was different: 90% of the patients improved in group 1 versus 67% in group 2 versus 51% in group 3 (P<0.0001); after RT, QOL function scores

Reference	Level of Evidence	Trial design	Patients n	Patients characteristics	Intervention/methods	outcome	results
cancer undergoing radiotherapy							improved ( $P<0.003$ ) proportionally with improved nutritional intake and status in group 1/group 2 ( $P<0.05$ ) and worsened in group 3 ( $P<0.05$ ); at 3 months, patients in group 1 maintained or improved overall QOL, whereas patients in groups 2 and 3 maintained or worsened overall QOL
Ravasco et al., 2005 [130]: Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer	Ib	randomized, controlled	111; 3 groups (each N=37)	colorectal cancer (CRC) patients	colorectal cancer outpatients referred for radiotherapy, stratified by staging, were randomly assigned:  group 1: dietary counseling (regular foods);  group 2: protein supplements;  group 3: ad libitum intake.  Nutritional intake (diet history), status (Ottery's Subjective Global Assessment), and QoL were evaluated at baseline, at the	impact of dietary counseling or nutritional supplements on outcomes in cancer patients: nutritional, morbidity, and quality of life (QoL) during and 3 months after radiotherapy.	At radiotherapy completion, energy intake increased in G1/G2 ( $P\leq 0.04$ ), G1 more than G2 ( $P=0.001$ ), and decreased in G3 ( $P<0.01$ ). Protein intake increased in G1/G2 ( $P\leq 0.007$ ), G1 less than G2 (not significant), and decreased in G3 ( $P<0.01$ ). At 3 months, G1 maintained nutritional intake and G2/G3 returned to baseline. After radiotherapy and at 3 months, rates of anorexia, nausea, vomiting, and diarrhea were higher in G3 ( $P<0.05$ ). At radiotherapy completion, in G1 all QoL function scores improved proportionally to adequate intake or nutritional status ( $P<0.05$ ); whereas in G2 only three of six function scores improved proportionally to protein intake ( $P=0.04$ ), and in G3 all scores worsened ( $P<0.05$ ). At 3 months,

Reference	Level of Evidence	Trial design	Patients n	Patients characteristics	Intervention/methods	outcome	results
patients undergoing radiotherapy.					end, and 3 months after radiotherapy.		G1 patients maintained/improved function, symptoms, and single-item scores ( $P < 0.02$ ); in G2, only few function and symptom scales improved ( $P < 0.05$ ); in G3, QoL remained as poor as after radiotherapy. In G1/G2, respectively, improvement/deterioration of QoL correlated with better or poorer intake or nutritional status ( $P < 0.003$ ).
van den Berg et al., 2010 [131]: Comparison of the effect of individual dietary counselling and of standard nutritional care on weight	IIb	quasiexperimental study	38	patients with head and neck cancer	individually adjusted counselling by a dietitian compared to standard nutritional care (SC).	the effect of individual dietary counselling (IDC) and of standard nutritional care on weight loss in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy.	A significant decrease in weight loss was found 2 months after the treatment ( $P = 0.03$ ) for IDC compared with SC. Malnutrition in patients with IDC decreased over time, while malnutrition increased in patients with SC ( $P = 0.02$ ).

Reference	Level of Evidence	Trial design	Patients n	Patients characteristics	Intervention/methods	outcome	results
loss in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy.							
Lighthart-Melis et al., 2013 [132]:  Dietician-delivered intensive nutritional support is associated with a decrease in severe postoperative	Ila	controlled clinical study	65; CG: 37, IG: 28	patients with esophageal cancer	IG: All patients who received surgery in the first year after the start of dietician-delivered intensive nutritional support (INS);  CG: consisted of patients who received surgery during the 3 years before the start of INS.	effect of dietician-delivered intensive nutritional support (INS) on postoperative outcome in patients with esophageal cancer.	The adjusted odds ratio for developing serious complications after surgery of INS compared with the control group was 0.23 (95% CI: 0.053-0.97; P=0.045). Benefit was mainly observed in patients who received neoadjuvant therapy before esophagectomy (n=35). The INS program furthermore resulted in a relative preoperative weight gain in comparison with the control group of +4.8% (P=0.009, adjusted) in these neoadjuvant-treated patients.

Reference	Level of Evidence	Trial design	Patients n	Patients characteristics	Intervention/methods	outcome	results
complications after surgery in patients with esophageal cancer.							
Poulsen et al., 2014 [133]: Randomized trial of the effects of individual nutritional counseling in cancer patients.	Ib	prospective, randomized controlled	61; G1: 32, G2: 29)	patients in radiotherapy and/or chemotherapy for gynecologic-, gastric-, or esophageal cancer	The basic regimen, applied to both groups, included measurement of body weight, 24-h dietary recall interview, micronutrient status and quality of life. In addition G1 received intensive, individual dietary counseling one hour per week and, if the patient accepted, a daily oral nutritional supplement containing 2531 kJ, 33.8 g protein and 2.2 g EPA	the effect of intensive, individual dietary counseling of patients in radiotherapy and/or chemotherapy for gynecologic-, gastric-, or esophageal cancer	At the end of the treatment period, significantly fewer patients had lost weight in the intervention group (mean: 44% vs. 72%, $P < 0.05$ ), and the fulfillment of estimated energy requirements was better during treatment (mean: 107% vs. 95%, $P < 0.05$ ). A significant positive effect was observed on the fulfillment of protein requirement, both during the treatment period (mean: 92% vs. 71%, $P < 0.001$ ) and at follow-up (mean: 86% vs. 71%, $P < 0.05$ ). The intervention had no significant effects on patients' quality of life, incidence of treatment-related side effects or appearance of micronutrient deficiencies.

Reference	Level of Evidence	Trial design	Patients n	Patients characteristics	Intervention/methods	outcome	results
Ravasco et al., 2012 [135]: Individualized nutrition intervention is of major benefit to colorectal cancer patients: long-term follow-up of a randomized controlled trial of nutritional therapy.	Ib	prospective randomized controlled	111; 3 groups (each n=37)	colorectal cancer ambulatory patients submitted to neoadjuvant radiotherapy	Group 1: received 6 weekly individualized nutritional counseling and education sessions using regular foods; Group 2: received 2 cans/d of a high-protein dietary supplement (20 g protein/can) and consumed their usual diet of regular foods; Group 3: consumed their usual diet of regular foods.	The objective was to perform long-term follow-up in survivors of that clinical trial to specifically evaluate survival, late toxicity, QoL, and nutritional variables.	The median follow-up time was 6.5 y (range: 4.9–8.1 y). Nutritional deterioration was higher (P<0.001) in group 3/2 than in group 1. Adequate nutritional status was maintained in 91% of group 1 patients but not in any of the group 3 patients (P<0.002). Intakes in group 1 were similar to reference values, and the patients adhered to the prescribed recommendations. Intakes in groups 2 and 3 were lower than recommended intakes: group 3 ≈ group 2 group 2 > group 1 (P<0.01). Late radiotherapy toxicity was higher in group 3 (65%) and group 2 (59%) than in group 1 (9%): group 3 ≈ group 2 > group 1 (P<0.001). QoL was worse in groups 3 and 2 than in group 1: group 3 ≈ group 2 < group 1 (P<0.002). Worse radiotherapy toxicity, QoL, and mortality were associated with deteriorated nutritional status and intake (P<0.001). Likewise, depleted intake, nutritional status, and QoL predicted shorter survival and late toxicity (HR: 8.25; 95% CI: 2.74, 1.47; P<0.001).

Reference	Level of Evidence	Trial design	Patients n	Patients characteristics	Intervention/methods	outcome	results
Baldwin et al., 2011 [136]:  Simple nutritional intervention in patients with advanced cancers of the gastrointestinal tract, nonsmall cell lung cancers or mesothelioma and weight loss receiving chemotherapy: a randomise	Ib	randomised, controlled	358; group 1 (CG): 96, group 2: 90, group 3: 86, group 4: 86	patients, who receive palliative chemotherapy for gastrointestinal and non-small cell lung cancers or mesothelioma	group 1: no intervention group 2: dietary advice alone group 3: nutritional supplement alone group 4: dietary advice + nutritional supplement before the start of chemotherapy	effect of dietary advice and/or oral nutritional supplements on survival, nutritional endpoints and quality of life in patients with weight loss	one-year survival was 38.6% (95% CI 33.3-43.9); no differences in survival, weight or quality of life between groups were seen

Reference	Level of Evidence	Trial design	Patients n	Patients characteristics	Intervention/methods	outcome	results
d controlled trial.							

## Aktuelle Suche und Evidenzaufarbeitung 2024

LoE / Study type	Characteristics: SR/MA	Characteristics : Primary studies & patients	Study arms (intervention - control)	Endpoints	Main results	Adverse Events / Side effects	Funding / Conflict of interest (COI)	Methodological comments
------------------	------------------------	--	-------------------------------------	-----------	--------------	-------------------------------	--------------------------------------	-------------------------

**De van der Schueren M et al., 2018:** Systematic review and meta-analysis of the evidence for oral nutritional intervention on nutritional and clinical outcomes during chemo(radio)therapy: current evidence and guidance for design of future trials

Level 1 SR + MA	11 RCTs (N = 1350)  PubMed, Scopus, Proquest  <u>Search:</u>  Until 22.07.2016	Cancer patients under chemo(radio)therapy  <b>Sample size:</b> N = 13 - 358  <b>Inclusion:</b> Receiving chemo(radio)therapy treatment and nutritional intervention for >4 weeks  <b>Exclusion:</b> (Par)enteral nutrition,	<b>Intervention:</b> Dietary counseling (DC) and/or oral nutritional supplements (ONS; which may be enriched in protein and n-3 PUFAs  --> not relevant here)  <b>Control:</b>	<b>nutritional status:</b> 1. nutritional intake 2. compliance 3. body weight (BW) response 4. lean body mass (LBM)  <b>clinical outcomes:</b> 5. QoL	<b>1. DC and/or high-energy ONS:</b> significant increase in energy intake (4 studies); significant increase in protein intake (2 studies)  <b>2. DC and/or high-energy ONS:</b> generally poor (2 studies)  <b>3. DC and/or high energy ONS:</b> improvement in BW (only 1 study)  Meta-Analysis: oral nutritional intervention: significant improvement in BW	NI	<b>SR:</b> „This work was supported by Danone Nutricia Research who provided editorial support for this review (no grant number applies).“  The authors received various honoraria from companies.	<b>SR assessment:</b> good quality
--------------------	--	--	---	--	---	----	---	---------------------------------------

LoE / Study type	Characteristics: SR/MA	Characteristics : Primary studies & patients	Study arms (intervention - control)	Endpoints	Main results	Adverse Events / Side effects	Funding / Conflict of interest (COI)	Methodological comments
		vitamin mixes, fish oil capsules, supplementation with single macronutrients, intervention with pharmaceutical intervention  <b>Intervention time:</b> 4 weeks - 12 months	Usual care/isocaloric ONS	6. circulating C-reactive protein (CRP) levels 7. tumor response 8. treatment related toxicities 9. survival	compared with controls (MD 1.31 kg, 95% CI 0.24–2.38, P=0.02)  Subgroup MA: including high-energy ONS for some patients (N=3) or with high-energy ONS alone (N=2): no significant impact on BW  high protein, n-3 PUFA-enriched ONS vs. Isocaloric: significant improvements in BW (-> not relevant here)  <b>4. DC and/or high-energy ONS:</b> 1 study no effect; 1 study significant improvement  <b>high-protein n-3 PUFA-enriched ONS:</b> FFM fell less in IG (1 study); gain of 1.9kg in IG vs. loss of 2kg in CG (1 study)  <b>5. DC and/or high-energy ONS:</b> no effect		Two authors are employees of Danone Nutricia Research  <b>Primary studies:</b> no information	

LoE / Study type	Characteristics: SR/MA	Characteristics : Primary studies & patients	Study arms (intervention - control)	Endpoints	Main results	Adverse Events / Side effects	Funding / Conflict of interest (COI)	Methodological comments
					<p><b>high-protein n-3 PUFA-enriched ONS:</b> significant improvement (1 study)</p> <p><b>6. high-protein n-3 PUFA-enriched ONS:</b> decrease of serum CRP (2 studies)</p> <p>7. no significant effect</p> <p><b>8. DC and/or high-energy ONS:</b> no effect (2 studies); less grade three to four infections (1 study)</p> <p><b>high-protein n-3 PUFA-enriched ONS:</b> no effect</p> <p><b>9. DC and/or high-energy ONS:</b> no effect on OS</p> <p><b>high-protein n-3 PUFA-enriched ONS:</b></p>			

LoE / Study type	Characteristics: SR/MA	Characteristics: Primary studies & patients	Study arms (intervention - control)	Endpoints	Main results	Adverse Events / Side effects	Funding / Conflict of interest (COI)	Methodological comments
					better progression free survival (after adjustment; 1 study)			

**De van der Schueren M et al., 2018:** In dieser systematischen Übersichtsarbeit wurde die Wirkung von oralen Ernährungsinterventionen auf eine Reihe von ernährungsbezogenen und klinischen Ergebnissen bei Patienten mit einer onkologischen Erkrankung unter (Radio-)Chemotherapie untersucht. Zusätzlich wurden eine Meta-Analyse mit 11 randomisierten, kontrollierten Studien durchgeführt, um die Gesamtwirkung oraler Ernährungsmaßnahmen zu ermitteln. In diesen Studien wurden verschiedene Ernährungsinterventionen bei Patienten mit einer onkologischen Erkrankung unter (Radio-)Chemotherapie untersucht: Ernährungstherapie alleine, Ernährungstherapie mit oralen Nahrungssupplementen (ONS; =“Trinknahrung“) oder ONS alleine. Dabei wurden Endpunkte zum Ernährungsstatus (Körpergewicht, Nahrungsaufnahme, Körperzusammensetzung) und klinische Endpunkte (Lebensqualität, Entzündungsmarker, Tumoransprechen, therapiebedingte Toxizität und Überleben) untersucht. Alle Ernährungsinterventionen zeigten statistisch bedeutsame positive Effekte auf die Energie- und Proteinaufnahme und das Körpergewicht während der (Radio-)Chemotherapie. Aufgrund der Heterogenität der Studien konnte die Meta-Analyse nur für den Endpunkt Körpergewicht durchgeführt werden. Als Kritikpunkt ist zu nennen, dass die Studien eine hohe Heterogenität aufwiesen (verschiedene Krebsarten, Therapieart, etc.). Das erschwert die Vergleichbarkeit der Studien. Zusammenfassend ist trotzdem zu sagen, dass die systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse eine gute Qualität aufweist. Die Autoren schlussfolgern, dass eine Ernährungsintervention unter (Radio-)Chemotherapie positive Effekte auf das Körpergewicht hat, weitere Studien in diesem Feld jedoch notwendig sind.

LoE/Study type	Characteristics: SR/MA	Characteristics: Primary studies & patients	Study arms (intervention control)	Endpoints	Main results	Adverse Events / Side effects	Funding / Conflict of interest (COI)	Methodological comments
----------------	------------------------	---	-----------------------------------	-----------	--------------	-------------------------------	--------------------------------------	-------------------------

**F. Zhang et al., 2020:** The effects of dietary advice on malnutrition in Cancer patients: a systematic review and meta-analysis

LoE/Study type	Characteristics : SR/MA	Characteristics : Primary studies & patients	Study arms (intervention control)	Endpoints	Main results	Adverse Events / Side effects	Funding / Conflict of interest (COI)	Methodological comments
Level 1 SR & MA	<p>SR: 8 RCTs (N = 865)</p> <p>MA: 6 RCTs (N = 737)</p> <p><b>Databases:</b> PubMed, Embase, The Cochrane library, CINAHL, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Chinese Biomedical Literature Database (CBM), WanFang Database</p> <p><b>Search:</b> Until 12/2018</p>	<p>patients with cancers of the head and neck, breast, lung, gastrointestinal cancers, gynecological cancer, leukemia, and lymphoma (all received therapy)</p> <p>4 studies included patients with malnutrition</p> <p>2 studies included patients at risk of malnutrition</p> <p>2 studies included well-nourished and</p>	Dietary advice provided by dietitians (7 studies) and by nurses (1 study)	<p><b>Primary outcomes:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. QoL</li> <li>2. Mortality</li> </ol> <p><b>Secondary Outcomes:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Energy Intake</li> <li>4. Body Weight</li> </ol>	<p>1. dietary advice provided by dietitians could improve QoL (WMD = 37.92, 95%CI: 23.14 to 52.70, p &lt; 0.00001)</p> <p>2. no change of mortality rate in malnourished patients (RR = 1.11, 95%CI = 0.95 to 1.29, p = 0.20)</p> <p>3. improvement of energy intake in cancer patients with neoadjuvant therapy (WMD = 230.23 kcal, 95%CI = 171.49 to 288.98 kcal, p &lt; 0.00001)</p> <p>4. dietary counseling given by dietitians had no effect on body weight (WMD =</p>	NI	<p><b>SR:</b> The authors declare that they have no conflict of interests. Funding: NI</p> <p><b>Primary studies:</b> NI</p>	<p><b>SR assessment:</b> good quality</p> <p><b>Quality primary studies:</b> no information</p>

LoE/Study type	Characteristics : SR/MA	Characteristics : Primary studies & patients	Study arms (intervention control)	Endpoints	Main results	Adverse Events / Side effects	Funding / Conflict of interest (COI)	Methodological comments
		malnourished patients			4.28 kg, 95%CI = -0.21 to 8.76 kg, p = 0.06)			

**Zhang et al., 2020:** In dieser systematischen Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse wurden die Auswirkungen einer Ernährungstherapie bei Patienten mit einer onkologischen Erkrankung mit Mangelernährung oder dem Risiko einer Mangelernährung untersucht. Dafür wurden 8 randomisierte, kontrollierte Studien eingeschlossen. Davon wurden 6 Studien in die Metaanalyse eingeschlossen. Es wurde untersucht, welche Effekte eine Ernährungstherapie durch Ernährungsfachkräfte auf Patienten mit einer onkologischen Erkrankung mit Mangelernährung oder dem Risiko einer Mangelernährung hat. Die Patienten der 8 Studien waren in zwei Gruppen eingeteilt: Die Interventionsgruppen erhielten Ernährungstherapie, die Kontrollgruppen erhielten keine Ernährungstherapie. Dabei wurden die Endpunkte Lebensqualität, Sterblichkeit, Energieaufnahme und Körpergewicht untersucht. Bei Patienten, die eine Ernährungstherapie durch Ernährungsfachkräfte erhielten, zeigte sich eine statistisch bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität und der Energieaufnahme. Als Kritikpunkt ist zu nennen, dass die Studien eine hohe Heterogenität aufwiesen (verschiedene Krebsarten, Therapieart, etc.). Das erschwert die Vergleichbarkeit der Studien. Zusammenfassend ist trotzdem zu sagen, dass die systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse eine gute Qualität aufweist. Die Autoren schlussfolgern, dass eine Ernährungstherapie durch Ernährungsfachkräfte die Energiezufuhr und die Lebensqualität von Patienten mit einer onkologischen Erkrankung mit Mangelernährung oder dem Risiko einer Mangelernährung verbessern konnte, aber keine Auswirkungen auf die Sterblichkeit und das Körpergewicht hatte.

LoE/Study type	Characteristics: SR/MA	Characteristics: Primary studies & patients	Study arms (intervention control)	Endpoints	Main results	Adverse Events / Side effects	Funding / Conflict of interest (COI)	Methodological comments

**J.L.C. Lee et al., 2016:** Nutrition intervention approaches to reduce malnutrition in oncology patients: a systematic review

LoE/Study type	Characteristics: SR/MA	Characteristics: Primary studies & patients	Study arms (intervention control)	Endpoints	Main results	Adverse Events / Side effects	Funding / Conflict of interest (COI)	Methodological comments
Level 1 SR	SR: 13 RCTs (N = 1226) <b>Database:</b> MEDLINE, CENTRAL, ASPEN Library, Academy of Nutrition and Dietetics Evidence Analysis Library <b>Search:</b> 1994-2014	Adult oncology patients (N = 33 - 358) <b>Inclusion:</b> All cancer types, all treatment types; ONS (to increase energy and protein intake) <b>Exclusion:</b> parenteral nutrition; ONS to modulate the immune system	<b>Intervention groups:</b> A. Nutritional counseling without ONS (n=4) B. Nutritional counseling with ONS (n=6) C. Only ONS (n=3) <i>D. (Tube feeding (n=3) à not relevant)</i>	nutrition status outcomes (e.g., BMI, PG-SGA, muscle mass) mortality treatment tolerance Quality of life (QoL)	<b>A. nutrition status outcomes</b> 4 publications: positive effects in terms of weight gain, BMI, PG-SGA; 1 found no significant difference in weight, BMI, triceps and scapular muscle mass change over 12 weeks 4 publications: significant improvement in energy and protein intake <b>mortality</b> 2 publications: 1 found improved survival; 1 found no difference <b>treatment tolerance</b> 3 publications: consistently associated with patients experiencing fewer and less severe RT toxicity symptoms <b>QoL:</b>	NI	<b>SR:</b> Funding: no information; The authors declare that they have no competing interests. <b>Primary studies:</b> No information	<b>SR assessment:</b> low quality

LoE/Study type	Characteristics: SR/MA	Characteristics: Primary studies & patients	Study arms (intervention control)	Endpoints	Main results	Adverse Events / Side effects	Funding / Conflict of interest (COI)	Methodological comments
					<p>5 publications: 4 found improvements in QoL function scores</p> <p><b>B. nutrition status outcomes</b></p> <p>5 publications: improvement in weight gain, weight maintenance, BMI gain, PG-SGA, fat free mass (FFM) maintenance</p> <p>3 publications: no difference in BMI; FFM loss; fat mass loss</p> <p>1 publication: increase in energy and protein intake</p> <p><b>mortality:</b></p> <p>no sign. difference</p> <p><b>treatment tolerance:</b></p> <p>-</p> <p><b>QoL:</b></p> <p>3 publications: 1 publication found improvements in maintenance of global QoL and physical function (2 found no sign. improvement)</p>			

LoE/Study type	Characteristics: SR/MA	Characteristics: Primary studies & patients	Study arms (intervention control)	Endpoints	Main results	Adverse Events / Side effects	Funding / Conflict of interest (COI)	Methodological comments
					<p><b>C.nutrition status outcomes</b></p> <p>4 publications: improvement (but only 1 statistically significant in terms of weight, BMI and PG-SGA)</p> <p><b>Mortality:</b></p> <p>1 publication: better survival; 1 publication: no difference</p> <p><b>treatment tolerance:</b></p> <p>-</p> <p><b>QoL:</b></p> <p>2 publications: significant short-term improvement; QoL change was associated with nutrition intake or status change in ONS patients</p> <p>1 publication: reduced incidence of anorexia, nausea, vomiting and diarrhoea</p> <p><i>D. Not relevant</i></p>			

**Lee et al., 2016:** In dieser systematischen Übersichtsarbeit wurde die Wirksamkeit verschiedener Ernährungsinterventionen auf den Ernährungszustand von Patienten mit einer onkologischen Erkrankung untersucht. Dafür wurden 13 Veröffentlichungen von 11 randomisierten, kontrollierten Studien eingeschlossen. In den Studien wurden verschiedene Ernährungsinterventionen bei Patienten mit einer onkologischen Erkrankung untersucht: Ernährungstherapie alleine, Ernährungstherapie mit oralen Nahrungssupplementen (ONS; =“Trinknahrung“) oder ONS alleine. Es wurden die Endpunkte Ernährungszustand (Körpergewicht, BMI, Muskelmasse, Screening-Score), Mortalität, Infektionen und Lebensqualität betrachtet. Insbesondere konnten bei der Ernährungstherapie, mit oder ohne ONS, Verbesserungen im Ernährungsstatus (Gewichtszunahme und -erhalt, Verbesserung des BMI und des Screening-Scores) gezeigt werden. ONS allein war mit leichten, aber meist statistisch unbedeutenden, Verbesserungen des Ernährungsstatus (Gewichtszunahme, Verbesserung des BMI und des Screening-Scores) assoziiert, nur eine Studie zeigte statistisch bedeutsame Verbesserungen von ONS allein auf den BMI und Screening-Scores. Als Kritikpunkte sind zu nennen, dass keine qualitative Bewertung der eingeschlossenen Studien durchgeführt wurde. Außerdem waren die eingeschlossenen Studien sehr heterogen. Die Übersichtsarbeit weist insgesamt eine niedrige Qualität auf. Die Autoren schlussfolgern, dass eine Ernährungstherapie mit oder ohne ONS mit statistisch bedeutsameren Verbesserungen des Ernährungszustands verbunden war als andere Formen von Ernährungsmaßnahmen (z. B. ONS allein) oder keine Maßnahmen. Eine Ernährungstherapie mit oder ohne ONS erwies sich als die wirksamste Ernährungsintervention.

LoE /Study type	Characteristics: SR/MA	Characteristics: Primary studies & patients	Study arms (intervention control)	Endpoints	Main results	Adverse Events / Side effects	Funding / Conflict of interest (COI)	Methodological comments
-----------------	------------------------	---	-----------------------------------	-----------	--------------	-------------------------------	--------------------------------------	-------------------------

**H.A. Blackwood et al., 2020:** A systematic review examining nutrition support interventions in patients with incurable cancer

Level 1 SR	SR: 12 studies (8 RCT, 3 prospective observational, 1 post-hoc)	<b>Sample size:</b> N = 13 - 358  Patients with incurable cancer  <b>Inclusion criteria:</b> adult patients (> 18)	<b>Intervention group:</b>  Nutritional counseling with/without oral dietary intervention (3 studies)  Or	1. QoL (n=10)  2. Body composition (n=11)  3. Nutritional status (n=6)	1. QoL improvement in IG (n=6); no differences (n=4)  2. Body composition: improvement in IG (n=6) weight stability in IG (n=4) weight loss in IG (n=1)	No information	<b>SR:</b> This work was financially supported by the Nancie Massey Charitable Trust, MissMB Reekie's Charitable Trust	<b>SR assessment:</b> moderate quality  <b>Quality primary studies (bias assessment):</b> Low: n=7
---------------	---	---	---	--	---	----------------	--	--

LoE /Study type	Characteristics: SR/MA	Characteristics: Primary studies & patients	Study arms (intervention control)	Endpoints	Main results	Adverse Events / Side effects	Funding / Conflict of interest (COI)	Methodological comments
	(N = 1266) MEDLINE, Embase and CINAHL Search: 1990 - 2018	years) with incurable cancer <b>Exclusion criteria:</b> enteral/parenteral nutrition; selected nutritional compounds Intervention time: 3 weeks - 6 months	oral dietary interventions alone (4 studies) Or Multimodal therapy, e.g. dietary intervention and physical exercise (five studies) --> not relevant here <b>Control group:</b> Usual care/ isocaloric ONS	4. Nutritional intake (n=9)	3. Nutritional status: Improvement in IG (n=3) No differences (n=3) 4. Nutritional intake Improvement in IG (n=6); No differences (n=1) Unable to analyse (n=1) Reduction in IG (n=1)		and the P F Charitable Trust. <b>Col:</b> The authors declare no conflict of interest. <b>Primary studies:</b> no information	High: n=2 Unclear: n=3

**Blackwood et al., 2020:** In dieser systematischen Übersichtsarbeit wurde die Evidenz von Ernährungssupport auf zahlreiche Endpunkte bei Patienten mit einer unheilbaren onkologischen Erkrankung untersucht. Es wurden 12 Studien mit insgesamt 1266 Patienten mit einer unheilbaren Krebserkrankung eingeschlossen. Davon wurde in 3 Studien mit insgesamt 438 Patienten alleinig eine Ernährungstherapie (mit oder ohne ONS) und in 4 Studien mit insgesamt 611 Patienten alleinig eine orale diätetische Intervention durchgeführt. Einige der eingeschlossenen Studien konnten bei den Patienten mit einer Ernährungsintervention eine Gewichtszunahme oder Gewichtsstabilität, eine Verbesserung der Lebensqualität, der Nahrungsaufnahme (Protein und Energie) und des Ernährungsstatus zeigen. Die Autoren beurteilen die Evidenz als moderat und empfehlen weitere qualitativ hochwertige Studien. Als Kritikpunkt ist zu nennen, dass die Studien eine hohe Heterogenität aufwiesen (verschiedene Krebsarten, Stichprobengröße, Intervention etc.). Das erschwert die Vergleichbarkeit der Studien. Zusammenfassend ist zu sagen, dass die systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse eine moderate Qualität aufweist.

**Verknüpfte Empfehlungen:****Empfehlung 4.7:**

Patienten mit Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich **sollen** eine individuelle Ernährungstherapie und – bei unzureichender Nahrungsaufnahme – eine Eskalation nach dem Stufenschema Ernährung erhalten, um den Energie- und Nährstoffbedarf zu sichern, das Gewicht und die Lebensqualität zu verbessern und um eine Unterbrechung der Bestrahlung zu verhindern.

**Literaturreferenzen:** [\[8\]](#), [\[9\]](#), [\[10\]](#), [\[11\]](#), [\[15\]](#), [\[21\]](#), [\[22\]](#), [\[23\]](#), [\[24\]](#), [\[25\]](#), [\[26\]](#), [\[27\]](#), [\[28\]](#), [\[29\]](#), [\[30\]](#), [\[31\]](#), [\[32\]](#), [\[33\]](#), [\[34\]](#)

**Evidenztabelle der DGEM-Vorgängerleitlinie "Klinische Ernährung in der Onkologie" (Arends et al. 2015)**

Reference	Level of Evidence	Trial design	Patients n	Patients characteristics	Intervention/methods	outcome	results
Odelli et al., 2005 [42]: Nutrition support improves patient outcomes, treatment tolerance and admission characteristics in oesophageal cancer.	III	observational study	24	Patients with oesophageal cancer undergoing chemoradiation	Patients were assessed as at 'low', 'moderate' or 'severe' nutrition risk, and were provided with appropriate nutrition intervention ranging from preventative advice (low risk), oral nutrition support (moderate risk) to enteral feeding (severe risk).	a nutrition pathway (NP), involving the early then periodic nutrition assessment of all patients presenting to the multidisciplinary oesophageal clinic who were planned to receive definitive chemoradiation	Patients managed using the NP experienced less weight loss (mean weight change -4.2 kg±6.4 cf. - 8.9 kg±5.9, P=0.03), greater radiotherapy completion rates (92% cf. 50%, P=0.001), fewer patients had an unplanned hospital admission (46% cf. 75%, P=0.04), and those that did had a shorter length of stay (3.2 days ± 5.4 cf. 13.5 days ± 14.1, P=0.002).

Reference	Level of Evidence	Trial design	Patients n	Patients characteristics	Intervention/methods	outcome	results
Isenring et al., 2004 [128]: Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area.	Ib	randomised, controlled	60 IG: intensive nutrition intervention (NI; n=29); CG: usual care (UC; n=31)	patients with head, GI and neck cancer	Patients were randomised to receive intensive, individualised nutrition counselling by a dietitian using a standard protocol and oral supplements if required, or the usual practice. The usual care (UC) group received education by the nurses, provision of the resource 'Understanding Nutrition - a booklet from the Queensland Cancer Fund' and oral nutrition supplement samples. Compared to the NI group, those receiving UC received less nutrition assessment, no individualization of nutrition advice and less follow-up.	impact of early and intensive nutrition intervention (NI) on a range of outcomes including body weight, body composition, nutritional status, global QoL and physical function compared to usual practice in oncology outpatients receiving radiotherapy to the GI or head and neck area.	The NI group maintained body weight over 12 weeks (mean change=-0.4kg) compared with those receiving UC who had a significantly greater deterioration in weight (mean change=-4.7kg) (P<0.001). Changes in fat-free mass (FFM) over time were clinically significant with the NI group resulting in a mean gain of 0.5kg and the UC group a mean loss of 1.4kg FFM over 12 weeks, but this difference did not reach statistical significance (P=0.195). Those receiving NI had a significantly smaller deterioration in nutritional status as measured by PG-SGA score than those receiving UC (P=0.02). The NI group also had a significantly smaller decrease and faster recovery in global QoL (P=0.009) and in physical function (P=0.012) over time compared with the UC group.
Ravasco et al., 2005 [129]:	Ib	randomised,	75; group 1: 25,	patients with head and neck cancer, who were	group 1: patients who received dietary	effect of dietary counseling or oral supplements on	energy and protein intake after RT increased in both groups 1 and 2 (P≤0.05; P≤0.006); both energy and protein intake decreased

Reference	Level of Evidence	Trial design	Patients n	Patients characteristics	Intervention/methods	outcome	results
Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy		controlled	group 2: 25, group 3: 25	referred for radiotherapy (RT)	counseling with regular foods; group 2: patients who maintained usual diet plus supplements; group 3: patients who maintained intake ad lib.; nutritional intake (determined by diet history) and status (determined by Ottery's Subjective Global Assessment), and QOL were evaluated at baseline, at the end of RT, and at 3 months	outcome for patients with cancer; nutritional outcome, morbidity, and quality of life (QOL), during and 3 months after radiotherapy	significantly in group 3 ( $P \leq 0.01$ ); at 3 months, group 1 maintained intakes, whereas groups 2 and 3 returned to or below baseline levels; RT toxicity was not significantly different between groups, with a trend for reduced symptomatology in group 1 versus group 2/group 3 ( $P < 0.07$ ); at 3 months, the reduction of incidence/severity of grade 1+2 anorexia, nausea/vomiting, xerostomia, and dysgeusia was different: 90% of the patients improved in group 1 versus 67% in group 2 versus 51% in group 3 ( $P < 0.0001$ ); after RT, QOL function scores improved ( $P < 0.003$ ) proportionally with improved nutritional intake and status in group 1/group 2 ( $P < 0.05$ ) and worsened in group 3 ( $P < 0.05$ ); at 3 months, patients in group 1 maintained or improved overall QOL, whereas patients in groups 2 and 3 maintained or worsened overall QOL
Ravasco et al., 2005 [130]: Dietary counseling improves patient	Ib	randomized, controlled	111; 3 groups (each N=37)	colorectal cancer (CRC) patients	colorectal cancer outpatients referred for radiotherapy, stratified by staging, were randomly assigned:	impact of dietary counseling or nutritional supplements on outcomes in cancer patients: nutritional,	At radiotherapy completion, energy intake increased in G1/G2 ( $P \leq 0.04$ ), G1 more than G2 ( $P = 0.001$ ), and decreased in G3 ( $P < 0.01$ ). Protein intake increased in G1/G2 ( $P \leq 0.007$ ), G1 less than G2 (not significant), and decreased in G3 ( $P < 0.01$ ). At 3 months, G1 maintained nutritional intake and G2/G3

Reference	Level of Evidence	Trial design	Patients n	Patients characteristics	Intervention/methods	outcome	results
<p>outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy.</p>					<p>group 1: dietary counseling (regular foods);</p> <p>group 2: protein supplements;</p> <p>group 3: ad libitum intake.</p> <p>Nutritional intake (diet history), status (Ottery's Subjective Global Assessment), and QoL were evaluated at baseline, at the end, and 3 months after radiotherapy.</p>	<p>morbidity, and quality of life (QoL) during and 3 months after radiotherapy.</p>	<p>returned to baseline. After radiotherapy and at 3 months, rates of anorexia, nausea, vomiting, and diarrhea were higher in G3 (P&lt;0.05). At radiotherapy completion, in G1 all QoL function scores improved proportionally to adequate intake or nutritional status (P&lt;0.05); whereas in G2 only three of six function scores improved proportionally to protein intake (P=0.04), and in G3 all scores worsened (P&lt;0.05). At 3 months, G1 patients maintained/improved function, symptoms, and single-item scores (P&lt;0.02); in G2, only few function and symptom scales improved (P&lt;0.05); in G3, QoL remained as poor as after radiotherapy. In G1/G2, respectively, improvement/deterioration of QoL correlated with better or poorer intake or nutritional status (P&lt;0.003).</p>
<p>van den Berg et al., 2010 [131]:</p> <p>Comparison of the effect of individual dietary</p>	IIb	quasiexperimental study	38	patients with head and neck cancer	individually adjusted counselling by a dietitian compared to standard nutritional care (SC).	the effect of individual dietary counselling (IDC) and of standard nutritional care on weight loss in patients with head and neck cancer	<p>A significant decrease in weight loss was found 2 months after the treatment (P=0.03) for IDC compared with SC. Malnutrition in patients with IDC decreased over time, while malnutrition increased in patients with SC (P=0.02).</p>

Reference	Level of Evidence	Trial design	Patients n	Patients characteristics	Intervention/methods	outcome	results
counselling and of standard nutritional care on weight loss in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy.						undergoing radiotherapy.	
Ravasco et al., 2012 [135]: Individualized nutrition intervention is of major benefit to colorectal cancer patients: long-term follow-up of a randomized controlled trial of	Ib	prospective randomized controlled	111; 3 groups (each n=37)	colorectal cancer ambulatory patients submitted to neoadjuvant radiotherapy	Group 1: received 6 weekly individualized nutritional counseling and education sessions using regular foods; Group 2: received 2 cans/d of a high-protein dietary supplement (20 g protein/can) and consumed their usual diet of regular foods; Group 3: consumed their usual diet of regular foods.	The objective was to perform long-term follow-up in survivors of that clinical trial to specifically evaluate survival, late toxicity, QoL, and nutritional variables.	The median follow-up time was 6.5 y (range: 4.9–8.1 y). Nutritional deterioration was higher (P<0.001) in group 3/2 than in group 1. Adequate nutritional status was maintained in 91% of group 1 patients but not in any of the group 3 patients (P<0.002). Intakes in group 1 were similar to reference values, and the patients adhered to the prescribed recommendations. Intakes in groups 2 and 3 were lower than recommended intakes: group 3 ≈ group 2 > group 1 (P<0.01). Late radiotherapy toxicity was higher in group 3 (65%) and group 2 (59%) than in group 1 (9%): group 3 ≈ group 2 > group 1 (P<0.001). QoL was worse in groups 3 and 2 than in group 1: group 3 ≈ group 2 < group 1 (P<0.002).

Reference	Level of Evidence	Trial design	Patients n	Patients characteristics	Intervention/methods	outcome	results
nutritional therapy.							Worse radiotherapy toxicity, QoL, and mortality were associated with deteriorated nutritional status and intake (P<0.001). Likewise, depleted intake, nutritional status, and QoL predicted shorter survival and late toxicity (HR: 8.25; 95% CI: 2.74, 1.47; P<0.001).
Nayel et al., 1992 [270]: Impact of nutritional supplementation on treatment delay and morbidity in patients with head and neck tumors treated with irradiation.	Ib	randomised, controlled	23; CG: 12; IG: 11	patients with head and neck cancer treated with irradiation	CG: radiotherapy alone (12 patients); IG: radiotherapy plus nutritional oral supplementation with high-protein nutritional powder of balanced nutrient content	impact of nutritional supplementation on treatment delay and morbidity	all patients who received nutritional supplementation experienced an increase in body weight and in triceps skin-fold thickness, whereas 58% of the other group had weight loss (p=0.001); all patients who received nutritional supplementation during radiotherapy had their course of irradiation without interruption
Paccagnella et al., 2010 [271]:	III	retrospective observational	66; each group 33	Patients with head and neck cancer (HNC) undergoing	IG: early nutritional intervention (nutrition intervention group, NG) before they were	the impact of an early intensive nutritional intervention on	NG patients lost less weight during chemoradiotherapy compared to CG patients (-4.6±4.1% vs -8.1± 4.8% of pre-treatment weight, P5 days) for toxicity (30.3% vs 63.6%,

Reference	Level of Evidence	Trial design	Patients n	Patients characteristics	Intervention/methods	outcome	results
Early nutritional intervention improves treatment tolerance and outcomes in head and neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy.		randomized controlled study		chemoradiotherapy	submitted to chemoradiotherapy; CG: received chemoradiotherapy without receiving a specifically designed early nutrition support programme.	nutritional status and outcomes	P<0.01); the mean number of days of radiation delayed for toxicity was 4.4±5.2 in NG vs 7.6±6.5 in CG (P<0.05); a linear correlation was found between percentage of weight lost from baseline to chemoradiotherapy completion and days of radiation delays (P<0.01). There were less patients who had an unplanned hospitalisation in the NG relative to the CG (16.1% vs 41.4%, P=0.03). In the NG, symptoms having an effect on the nutritional status developed early and were present in the nearly totality of patients at chemotherapy completion; 60.6% of NG patients needed tube feeding
Fietkau et al., 1991 [273]: Percutaneous endoscopically guided gastrostomy in patients with head and neck cancer.	III	observational study	212	patients with tumors in the head and neck region	nutritional status prior to, during, and following radiotherapy, was determined by body measurements and biochemical and immunological parameters.	nutritional status and subjective status	The PEG patients had significantly worse initial values in the Padilla quality of life index to assessing the subjective status than the orally fed patients. As with the objective indicators of nutritional status a significant deterioration was seen in the orally fed patients during radiotherapy, while the scores of the PEG patients remained constant.

Reference	Level of Evidence	Trial design	Patients n	Patients characteristics	Intervention/methods	outcome	results
<p>Tyldesley et al., 1996 [274]:</p> <p>The use of radiologically placed gastrostomy tubes in head and neck cancer patients receiving radiotherapy.</p>	Ila	controlled clinical study	34	Patients undergoing radiotherapy to the head and neck	<p>IG: patients had gastrostomy tubes inserted under radiologic guidance.</p> <p>(a) patients who had tubes inserted in anticipation of severe reactions</p> <p>(b) patients who developed severe radiation reactions necessitating nutritional support</p> <p>CG: matched for age, sex, irradiated volume, and radiation dose, who did not have gastrostomy tubes.</p>	Effect of gastrostomy tubes under radiologic guidance on the restrict oral intake and treatment interruptions.	In both the elective group and the nonelective group, patients maintained their weight at 95 to 97% of the pretreatment weight, at follow-up of 6 weeks and 3 months. This compared with an average weight loss in the control group of 9% at 6 weeks and 12% at 3 months. The length of hospitalization was a mean of 4.9 days in the elective group and 19 days in the nonelective group. Complications were low compared to those documented in the literature, but included two tube migrations, two aspirations, and one gastrointestinal bleed.
<p>Bozzetti et al., 1998 [275]:</p> <p>Nutritional support in patients with cancer of the</p>	III	observational study	50	esophageal cancer patients who were to be submitted to chemotherapy for	Twenty-nine dysphagic patients received nutrition via tube (37 kcal/kg/day + 2.0 g proteins/kg/day for 34 days), while 21 others who were not dysphagic	analyze the impact of the administration of enteral nutrition (EN) on the patient's nutritional status,	The dose of administered EN represented 86% of the planned support, and 70% of the nutritional therapy was administered in the home setting. Administration of EN support resulted in stable body weight and unchanged levels of visceral proteins, while SD patients had a decrease in body weight,

Reference	Level of Evidence	Trial design	Patients n	Patients characteristics	Intervention/methods	outcome	results
esophagus: impact on nutritional status, patient compliance to therapy, and survival.				two cycles plus radiotherapy	were given a standard oral diet (SD).	tolerance of chemotherapy and radiotherapy, and final oncological outcome.	total proteins and serum albumin ( $P < 0.01$ ). There was no difference between the two groups in terms of tolerance and response to cancer therapy, suitability for radical resection and median survival (9.5 months). EN in patients with cancer of the esophagus undergoing chemotherapy and radiotherapy is well tolerated, feasible even in the home setting, prevents further nutritional deterioration and achieves the same oncological results in dysphagic patients as those achieved in non-dysphagic patients.
Lee et al., 1998 [276]: Prophylactic gastrostomy tubes in patients undergoing intensive irradiation for cancer of the head and neck.	Ila	controlled clinical study	88	patients treated for locally advanced head and neck cancer	Patients accelerated twice-a-day radiation ( $n = 59$ ) or concurrent chemoradiotherapy ( $n = 29$ ). Prophylactic gastrostomy tubes (PGTs) were placed in 36 (41%) of patients in anticipation of increased acute toxic effects from treatment. The remaining patients without PGTs served as a control group.	effect of PGTs on the rates of weight loss, unplanned interruptions, and hospitalization during high-intensity head and neck radiotherapy	Patients without PGTs lost an average 3.1 kg compared with 7.0 kg in the control group ( $P < 0.001$ ). There were significantly fewer hospitalizations for nutritional or dehydration issues in those with PGTs than in the control group (13% vs 34%; $P = 0.04$ , $\chi^2$ test). Among those with good performance status, no patient with a PGT required a treatment interruption, compared with 18% of patients without a PGT ( $P = 0.08$ ). Sixteen patients (31%) in the control group underwent therapeutic gastrostomy tube placement during or after radiation therapy. The use of PGTs significantly reduces weight loss and the rate

Reference	Level of Evidence	Trial design	Patients n	Patients characteristics	Intervention/methods	outcome	results
							of hospitalization for dehydration and complications of mucositis.
<p>Van den Berg et al., 2008 [277]:</p> <p>A prospective study on malnutrition and quality of life in patients with head and neck cancer.</p>	III	observational prospective, non-randomized study	47	patients with squamous cell carcinoma (SCC) of the oral, oropharyngeal and hypopharyngeal cavity	Bodyweight and QoL were monitored in 47 patients with SCC at diagnosis, end of treatment and six months after treatment.	the relation between malnutrition (P10% unintended weight loss within 6 months) and specific quality of life (QoL) parameters longitudinally	Significantly lower scores on the global QoL during treatment (p=0.01) and revalidation (p=0.02) were found for patients who had lost P10% compared to patients with <10% loss of weight within 6 month. Patients with radiotherapy and a treatment modality of radiotherapy with surgery or chemotherapy kept their unintended weight loss until the end of treatment. Patients with head and neck cancer treated with radiotherapy are specifically susceptible to malnutrition during treatment with no improvement in body weight or QoL.
<p>Isenring et al., 2007 [279]:</p> <p>Nutrition support using the American Dietetic Association medical nutrition therapy</p>	Ib	randomised, controlled	60; IG: 29, CG: 31	consecutive radiation oncology outpatients	<p>IG: nutrition intervention (nutrition counseling following the American Dietetic Association medical nutrition therapy protocol for radiation oncology);</p> <p>CG: standard practice (general nutrition talk and booklet)</p>	impact of nutrition intervention compared with standard practice on dietary intake	IG had a higher mean total energy (P=0.029) and protein intake (P<0.001) compared with the CG; mean intake per kilogram of body weight for the IG ranged from 28 to 31 kcal/kg/day compared with 25 to 29 kcal/kg/day for the CG (P=0.022); the IG had a higher mean protein intake (1.1 to 1.3 g/kg/day) compared with the CG (1.0 to 1.1 g/kg/day) (P=0.001); although the change in fiber intake between the groups was not

Reference	Level of Evidence	Trial design	Patients n	Patients characteristics	Intervention/methods	outcome	results
protocol for radiation oncology patients improves dietary intake compared with standard practice.							significant, there was a trend in the anticipated direction (P=0.083)
<p>Marcy et al., 2000 [285]:</p> <p>Systematic percutaneous fluoroscopic gastrostomy for concomitant radiochemotherapy of advanced head and neck cancer: optimization of therapy.</p>	III	retrospectively observational study	50	patients with advanced head and neck cancer	All patients were managed by percutaneous fluoroscopic gastrostomy (PFG)	describes the results achieved with PFG and its impact on the quality of life in terms of nutritional status	PFG feeding resulted in a mean increase in body weight of 2.5 kg within 3 weeks. Minor complications occurred, but no major complications were noted. The overall procedure-related mortality rate was nil.

Reference	Level of Evidence	Trial design	Patients n	Patients characteristics	Intervention/methods	outcome	results
Rabinovitch et al., 2006 [286]: Impact of nutrition support on treatment outcome in patients with locally advanced head and neck squamous cell cancer treated with definitive radiotherapy: a secondary analysis of RTOG trial 90-03.	III	observational study	1073	patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) undergoing definitive radiotherapy (XRT)	four definitive XRT fractionation schedules in patients with locally advanced HNSCC were evaluated, which prospectively collected data on nutrition support (NS) delivered before treatment (BNS), during treatment (TNS), and after definitive XRT	relationship between nutrition support (NS) on host toxicity and cancer outcome	patients receiving BNS experienced significantly less weight loss by the end of treatment and less grade 3 to 4 mucositis than patients not receiving BNS; patients receiving BNS had a poorer 5-year actuarial locoregional control rate than patients receiving TNS or no NS (29%, 55%, and 57%, respectively, $P < 0.0001$ ) and a poorer 5-year overall survival rate (16%, 36%, and 49%, respectively, $P < 0.0001$ ); patients receiving BNS were significantly more likely to have a higher T classification, N status, and overall American Joint Committee on Cancer (AJCC) stage and initial presentation with greater pretreatment weight loss, and a poorer Karnofsky Performance Status (KPS) than patients not receiving BNS; after adjusting for the impact of these prognostic factors through a recursive partition analysis, a multivariate analysis with a stratified Cox model found that BNS was still a highly significant independent prognostic factor for increased locoregional failure (HR, 1.47; 95% CI, 1.21-1.79; $P < 0.0001$ ) and death (HR, 1.41; 95% CI, 1.19-1.67; $P < 0.0001$ )



## Aktuelle Suche und Evidenzaufarbeitung 2024

LoE / Study type	Characteristics: SR/MA	Characteristics: Primary studies & patients	Study arms (intervention control)	Endpoints	Main results	Adverse Events / Side effects	Funding / Conflict of interest (COI)	Methodological comments
------------------	------------------------	---	-----------------------------------	-----------	--------------	-------------------------------	--------------------------------------	-------------------------

### A. Bye et al., 2020: Exercise and Nutrition Interventions in Patients with Head and Neck Cancer during Curative Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis

Level 1 SR & MA	SR: 13RCTs (N = 858) MA: 11 MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Cochrane Library Search: Until 31 October 2018 (Update Medline until 3 June 2019)	<b>Sample size:</b> N = 15 - 159  Head and Neck Cancer (HNC) patients during cancer treatment (RT/CT/CRT)  <b>Inclusion criteria:</b> Adults diagnosed with HNC, receiving RT with curative intent ( $\pm$ concomitant CT)  <b>Exclusion criteria:</b> Patients <18 years of age, cancer with another origin,	<b>A:</b> Physical exercise  --> not relevant here  <b>B: nutrition (mainly: individualized dietary counseling with or without ONS)</b>  <b>C:</b> combination of exercise and nutrition  --> not relevant here	Nutritional status (validated assessment  instruments, e.g., SGA or PG- SGA),  body composition (body weight, BMI, muscle mass or lean body mass, fat mass)  and/or objectively  measured physical	<b>Nutritional status:</b>  no effect  <b>Body composition (body weight):</b>  improvement (SMD 0.42 (95CI 0.23-0.62), $p <$ 0.001)  This meta-analysis found significantly positive effects of nutrition and physical exercise interventions alone in favor of the treatment groups.	NI	<b>SR:</b>  "The present manuscript is conducted as part of a PhD thesis funded by the Norwegian Extra Foundation for Health and Rehabilitation."  The authors declare no conflict of interest.  <b>Primary studies:</b>	<b>SR assessment:</b>  good quality  <b>Quality primary studies:</b> 3 studies low quality; 6 studies moderate quality, 4 studies high quality
--------------------	--	--	--	---	---	----	---	---

LoE / Study type	Characteristics: SR/MA	Characteristics: Primary studies & patients	Study arms (intervention control)	Endpoints	Main results	Adverse Events / Side effects	Funding / Conflict of interest (COI)	Methodological comments
		surgery as only treatment <b>Countries:</b> Canada, USA, China, Italy, Australia, Portugal, France, India, Norway		functioning (walk test, handgrip strength, physical or performance battery)			No information given	

**Bye et al., 2020:** In dieser systematischen Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse wurden die Auswirkungen von Ernährungs- und Bewegungsmaßnahmen sowie einer Kombination dieser Maßnahmen während der Strahlentherapie bei Patienten mit einem Kopf-Hals-Tumor während Radio-(Chemo)-Therapie untersucht. Für die vorliegende Leitlinie wurde nur die Intervention der Ernährungstherapie mit/ohne ONS betrachtet (7 Studien). Interventionen mit körperlicher Aktivität sind hier nicht relevant. Es wurden 13 RCT mit insgesamt 858 Patienten eingeschlossen, 11 davon wurden in der Meta-Analyse untersucht. Dabei wurden die Endpunkte Ernährungsstatus (u.a. SGA, PG-SGA), Körperzusammensetzung (u.a. Körpergewicht, BMI, Muskelmasse, Fettmasse) und objektiv gemessene körperliche Funktion (u.a. Handkraft, Gehtest) betrachtet. Die Meta-Analyse konnte statistisch bedeutsame positive Effekte auf die Körperzusammensetzung bei den Patienten mit einer Ernährungsintervention (im Vergleich zur Kontrollgruppe) aufzeigen. Als Kritikpunkt ist zu nennen, dass die Studien eine hohe Heterogenität aufwiesen (verschiedene Messmethoden, exakte Art der Intervention). Das erschwert die Vergleichbarkeit der Studien. Zusammenfassend ist trotzdem zu sagen, dass die systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse eine gute Qualität aufweist.

LoE/Study type	Characteristics: SR	Characteristics : Primary studies & patients	Study arms (intervention control)	Endpoints	Main results	Adverse Events / Side effects	Funding / Conflict of interest (COI)	Methodological comments
----------------	---------------------	--	-----------------------------------	-----------	--------------	-------------------------------	--------------------------------------	-------------------------

**L. Tunzi et al., 2021:** Optimal frequency of individualised nutrition counselling in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy: A systematic review

Level 1 SR	SR: 4 RCTs (five papers; N = 500) Pubmed, EMBASE, Cinahl and Scopus Search: until 04/2020	HNC patients currently receiving, or had received definitive or adjuvant treatment (RT or CRT) > 18 years <b>Sample size:</b> N = 58 - 307 Finland, Australia, Portugal	IG (intervention): receiving INC from a dietitian, either pre-, peri- or post-treatment CG (control): usual care / intake ad libitum	1. nutritional status (PG-SGA) 2. dietary intake 3. weight change (%) 4. treatment interruptions 5. unplanned hospital admissions 6. quality of life 7. complications/morbidity	1. IG significantly lower PG-SGA scores at the end of RT ( $p$ 's < 0.05); higher proportion of patients in IG assessed as well-nourished at end of treatment ( $p \leq 0.001$ ) 2. weekly INC: IG significant greater energy and protein intake More patients in IG were weight stable (24% vs. 11%); 1 study: no difference 3. weekly INC: significant difference in weight change between IG and CG ( $p < 0.001$ and $p = 0.03$ ) 4. 1 trial: IG 8% vs. CG 14% ( $p = 0.04$ ); 1 trial: no significant difference	NI	<b>Col:</b> "The authors have no conflicts of interest." <b>Funding:</b> NI <b>Primary studies:</b> NI	<b>SR assessment:</b> good quality <b>Quality primary studies:</b> See table 1 in fulltext.
---------------	---	--	---	---	---	----	---	---

LoE/Study type	Characteristics: SR	Characteristics : Primary studies & patients	Study arms (intervention control)	Endpoints	Main results	Adverse Events / Side effects	Funding / Conflict of interest (COI)	Methodological comments
					<p>5. IG fewer unplanned hospital admissions compared to CG (100 vs. 130, <math>p = 0.07</math>; 23% reduction)</p> <p>6. significant improvements in QOL scores from baseline to after RT for IG; significant deterioration in scores for CG</p> <p>7. IG improvements. Clinically but not statistically significant (<math>p &lt; 0.07</math>)</p>			

**Tunzi et al., 2021:** In dieser systematischen Übersichtsarbeit wurde die optimale Häufigkeit der individuellen Ernährungstherapie vor, während und nach der Behandlung (Bestrahlung) von Patienten mit einem Kopf-Hals-Tumor untersucht. Es wurden 4 RCT (5 Publikationen) mit insgesamt 500 Patienten eingeschlossen. In der in diesem SR gab es jedoch keine RCTs, die eine Ernährungstherapie vor Therapiebeginn anboten. Die Interventionsgruppen erhielten eine Ernährungstherapie durch eine Ernährungsfachkraft in verschiedenen Zeitabständen vor, während und nach der Bestrahlung. Die Kontrollgruppen erhielten die übliche Versorgung. Es wurden die Endpunkte Mangelernährung (PG-SGA), Lebensqualität, Gewichtsverlust, Therapieunterbrechung, ungeplante Krankenhausaufenthalte und Nahrungsaufnahme untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass eine wöchentliche individuelle Ernährungstherapie während der Bestrahlung und eine vierzehntägige individuelle Ernährungstherapie nach der Bestrahlung bei Patienten mit einem Kopf-Hals-Tumor in allen untersuchten Bereichen positive Auswirkungen haben. Die Ernährungstherapie konnte zahlreiche patientenrelevante Endpunkte, wie Lebensqualität, Ernährungsstatus, Therapieunterbrechung, Symptombelastung und Nahrungsaufnahme, verbessern. Als Kritikpunkt ist zu nennen, dass keine Studien eingeschlossen werden konnten, die Ernährungstherapie vor Therapiebeginn anboten. Daher können nur die Zeiträume während und nach der Bestrahlung betrachtet werden. Zusammenfassend ist zu sagen, dass die systematische Übersichtsarbeit eine gute Qualität aufweist.

LoE / Study type	Characteristics: SR/MA	Characteristics: Primary studies & patients	Study arms (intervention - control)	Endpoints	Main results	Adverse Events / Side effects	Funding / Conflict of interest (COI)	Methodological comments
------------------	------------------------	---	-------------------------------------	-----------	--------------	-------------------------------	--------------------------------------	-------------------------

C. Leis et al., 2023: Systematic Review of Nutrition Interventions to Improve Short Term Outcomes in Head and Neck Cancer Patients

Level 1 SR	7 RCTs (N = 762) PubMed, Web of Science, Embase <u>Search:</u> 2006- 01.08.202 2	Head and neck cancer (HNC) patients  <b>Sample size:</b> N = 41 - 307  <b>Inclusion:</b> HNC patients during treatment (radiotherapy (RT) or chemoradiotherapy (CRT) + surgery)  <b>Exclusion:</b> other malignancies than HNC; participants did not receive radiation treatment; no nutrition intervention; measure nutrition ongoing or follow-up time of > 1 year	<b>RD intervention with ONS (3 RCT)</b>  <b>RD intervention with Motivational Interviewing (MI) (2 RCT)</b>  <b>Non-RD intervention (2 RCT)</b>  <i>--&gt; not relevant here</i>  <b>Intervention time:</b> 2-12 months	lean mass/weight maintenance (3 studies)  QOL (2 studies)  nutrient intake adequacy (1 study)  treatment tolerance (2 studies)	<b>RD intervention with ONS:</b>  <u>NC with 2 ONS/d vs. only NC:</u>  less change in body weight (p = 0.006)  higher QOL scores (p < 0.01)  increased protein-calorie intake (p < 0.001)  <u>NC with 1 ONS/d vs. only NC:</u>  no difference in body weight  no difference in QOL scores  <b>RD intervention with MI:</b>  <u>MI and cognitive behavioral therapy vs. control:</u>	No informati on	<b>SR:</b>  "Research reported in this publication was supported by the National Cancer Institute  Cancer Center Support Grant P30 CA168524".  The authors declare no conflict of interest.  <b>Primary studies:</b> no information	<b>SR assessment:</b>  moderate quality  <b>Quality primary studies:</b>  RoB: 4 RCTs „low risk“, 3 RTCs „some concerns“
---------------	---	--	--	--	--	-----------------------	---	--

LoE / Study type	Characteristics: SR/MA	Characteristics: Primary studies & patients	Study arms (intervention - control)	Endpoints	Main results	Adverse Events / Side effects	Funding / Conflict of interest (COI)	Methodological comments
		<p><b>Countries:</b></p> <p>Norway, Italy, China, Australia, Denmark, Finland, Canada</p>			<p>significantly lower PG-SGA scores (p = 0.03)</p> <p>less percent weight loss (p = 0.03)</p> <p>fewer interruptions in RT treatment (p = 0.04)</p> <p>significantly better QOL (p &lt; 0.01)</p> <p><u>intensive nutrition counseling (INC) to ondemand nutrition counseling (ODC):</u></p> <p>Post-treatment follow-up: no significant difference in nutrition status (including weight) between groups</p> <p>median PG-SGA scores: significantly increased in both groups during treatment (p &lt; 0.001)</p>			

LoE / Study type	Characteristics: SR/MA	Characteristics: Primary studies & patients	Study arms (intervention - control)	Endpoints	Main results	Adverse Events / Side effects	Funding / Conflict of interest (COI)	Methodological comments
					INC group weight loss at greater rate than ODC group  treatment tolerance: INC and ODC had similar rates of chemotherapy completion			

**Leis et al., 2023:** In dieser systematischen Übersichtsarbeit wurden die Auswirkungen einer Ernährungsinterventionen bei Patienten mit einem Kopf-Hals-Tumor untersucht. Es wurden 7 RCT mit insgesamt 762 Patienten mit einem Kopf-Hals-Tumor eingeschlossen. Dabei wurden unterschiedliche Ernährungsinterventionen durchgeführt: Ernährungsbetreuung inkl. Trinknahrung durch eine Ernährungsfachkraft, Ernährungsbetreuung mit motivierender Gesprächsführung durch eine Ernährungsfachkraft oder Ernährungs- und Lebensstilintervention ohne eine Ernährungsfachkraft (diese Intervention ist hier jedoch nicht relevant und werden nicht betrachtet). Die Kontrollgruppen erhielten die Routinebehandlung. Es wurden die Endpunkte Ernährungsstatus (z.B. Gewichtsverlust, Nährstoffaufnahme, BMI, Körperzusammensetzung), Lebensqualität und Therapieerträglichkeit untersucht. Im Vergleich zur Kontrollgruppe führten die Ernährungsinterventionen zu positiven Auswirkungen auf die Magermasse und Gewichtserhaltung (3 Studien), die Lebensqualität (2 Studien), eine angemessene Nährstoffaufnahme (eine Studie) und Therapieerträglichkeit (2 Studien). Als Kritikpunkt ist zu nennen, dass die eingeschlossenen Studien eine hohe Heterogenität aufwiesen (verschiedene Interventionen, Interventionsdauer, Outcomes etc.). Das erschwert die Vergleichbarkeit der Studien. Zusammenfassend ist zu sagen, dass die systematische Übersichtsarbeit eine moderate Qualität aufweist. Die Autoren schlussfolgern, dass eine Ernährungsbetreuung durch eine Ernährungsfachkraft zu einer Verbesserung des Ernährungsstatus und der Lebensqualität führt.

## Kapitel 4.3: Energie- und Nährstoffbedarf

### Kapitel 4.3.1: Energiebedarf

#### Verknüpfte Empfehlungen:

#### Empfehlung 4.8:

Der Gesamtenergiebedarf von Patienten mit einer onkologischen Erkrankung kann anhand gängiger Formeln nur geschätzt werden. Er ist abhängig vom Erkrankungsstadium und der individuellen Situation.

Er unterscheidet sich nicht systematisch von dem gesunder Menschen (cave Gewicht!). Die Energiezufuhr **sollte** zwischen 25 und 30 kcal/kg Körpergewicht pro Tag liegen.

**Literaturreferenzen:** [\[35\]](#), [\[36\]](#), [\[37\]](#), [\[38\]](#), [\[39\]](#), [\[40\]](#), [\[41\]](#), [\[42\]](#), [\[43\]](#), [\[44\]](#), [\[45\]](#), [\[46\]](#), [\[47\]](#)

Informationen zur Quelle	
Text der Original-Empfehlung (ggf. Nr. Seite, Link)	B2 - 1: We recommend, that total energy expenditure of cancer patients, if not measured individually, be assumed to be similar to healthy subjects and generally ranging between 25 and 30 kcal/kg/day.
Quell-Leitlinie (Titel, Versionsnummer, Zitation, ggf. Link,)	Arends et al. (2017): ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clinical nutrition 36(1): 11-48. <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015">http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015</a>
AGREE II-Bewertung Domäne3 + 6	Domäne 3: 79% Domäne 6: 86%

Informationen zur Quelle	
Informationen zur Evidenzgrundlage in der Quell-Leitlinie	
PICO-Fragestellung in der Quell-Leitlinie	<p><b>Die Leitlinie gibt nur generelle PICO für die Fragestellungen an:</b></p> <p><b>Population:</b> The populations of interest were defined by multiplication of the following matrices: cancer type; condition; treatment of cancer; nutritional status; age groups. Cancer type: hematological, acute leukemia and bone marrow transplantation (BMT); hematological, all others; solid: lung, GI, head and neck cancer, other.</p> <p>Condition: palliative, curative, survivor, terminal; functional capacity.</p> <p>Treatment of cancer: chemotherapy or radiotherapy: by intensity (causes nausea/anorexia); radiotherapy to head and neck; radiotherapy to GI; surgery.</p> <p>Nutritional status: malnourished/not malnourished; anorexia.</p> <p>Age groups: 18 years or older.</p> <p><b>Interventions:</b> psychosocial support, screening, enteral nutrition, parenteral nutrition, increase calorie intake, increase protein intake, glutamine, immunonutrition, N3-fatty acids, ONS.</p> <p><b>Outcomes:</b> Primary: overall survival, disease-free survival, quality-of-life, performance status, completion of therapy, complications/LOS. Secondary in order of importance: weight change, body weight, body mass index, other.</p>
Datum der Recherche	01.01.2006 – 30.06.2013 (Updaterecherche: 1. Januar 2013 - 1. Februar 2024)
Anzahl der Studien, Studientyp, Referenzierung	<p>12 Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 11 Beobachtungsstudien: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Knox LS, Crosby LO, Feurer ID, Buzby GP, Miller CL, Mullen JL. Energy expenditure in malnourished cancer patients. Ann Surg 1983;197: 152e61.</li> </ul> </li> </ul>

### Informationen zur Quelle

- Dempsey DT, Feurer ID, Knox LS, Crosby LO, Buzby GP, Mullen JL. Energy expenditure in malnourished gastrointestinal cancer patients. *Cancer* 1984;53: 1265e73.
- Bosaeus I, Daneryd P, Svanberg E, Lundholm K. Dietary intake, resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. *Int J Cancer* 2001;93: 380e3.
- Cao DX, Wu GH, Zhang B, Quan YJ, Wei J, Jin H, et al. Resting energy expenditure and body composition in patients with newly detected cancer. *Clin Nutr* 2010;29: 72e7.
- Hansell DT, Davies JW, Burns HJ. Effects of hepatic metastases on resting energy expenditure in patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 1986;73: 659e62.
- Fredrix EW, Soeters PB, Wouters EF, Deerenberg IM, von Meyenfeldt MF, Saris WH. Effect of different tumor types on resting energy expenditure. *Cancer Res* 1991;51: 6138e41.
- Gibney E, Elia M, Jebb SA, Murgatroyd P, Jennings G. Total energy expenditure in patients with small-cell lung cancer: results of a validated study using the bicarbonate-urea method. *Metabolism* 1997;46: 1412e7.
- Staal-van den Brekel AJ, Schols AM, Dentener MA, ten Velde GP, Buurman WA, Wouters EF. The effects of treatment with chemotherapy on 40 J. Arends et al. / *Clinical Nutrition* 36 (2017) 11e48 energy metabolism and inflammatory mediators in small-cell lung carcinoma. *Br J Cancer* 1997;76: 1630e5.
- Silver HJ, Dietrich MS, Murphy BA. Changes in body mass, energy balance, physical function, and inflammatory state in patients with locally advanced head and neck cancer treated with concurrent chemoradiation after lowdose induction chemotherapy. *Head Neck* 2007;29: 893e900.
- Cereda E, Turrini M, Ciapanna D, Marbello L, Pietrobelli A, Corradi E. Assessing energy expenditure in cancer patients: a pilot validation of a new wearable device. *J Parenter Enter Nutr* 2007;31: 502e7.
- Bencini L, Di Leo A, Pozzessere D, Bozzetti F. Total energy expenditure in patients with advanced solid tumours: a preliminary report. *Nutr Ther Met* 2008;26: 45e7.
- 1 RCT
  - Moses AW, Slater C, Preston T, Barber MD, Fearon KC. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with N-3 fatty acids. *Br J Cancer* 2004;90: 996e1002.

Updaterecherche:

Informationen zur Quelle	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nguyen TY, Batterham MJ, Edwards C. Comparison of Resting Energy Expenditure Between Cancer Subjects and Healthy Controls: A Meta-Analysis. Nutr Cancer. 2016;68(3):374-87. doi: 10.1080/01635581.2016.1153667. Epub 2016 Mar 23. PMID: 27007947.</li> </ul>
Link zu Evidenztabellen/ zusammenfassenden Evidenzdarstellung einschließlich Angabe LoE/Quality of Evidence	<p>Appendix A. Supplementary data: Evidence tables</p> <p><a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561416301819?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561416301819?via%3Dihub</a></p>
Sofern nicht Oxford LoE- Klassifikation bzw. GRADE- Methodik in der Quell-LL angewendet wurde: Übertragung der Evidenzgraduierung	<p>Leitlinie gibt nur Evidenzgraduierung „low“ an</p> <p>LoE: 3</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 11 Beobachtungsstudien: LoE 3</li> <li>• 1 RCT: LoE 2</li> </ul>
Ggfs. Interpretation der Evidenz/ Evidence to decision	low
Informationen zum Umgang in der Ziel-Leitlinie	
Empfehlung wurde ...	<p><input checked="" type="checkbox"/> adoptiert (Keine Modifikation der Empfehlung; 1: 1-Übersetzung; ggf. Anpassung an ‚Leitliniensprache‘ in Dtl. (soll/sollte/kann))</p> <p><b>Wortlaut der Empfehlung:</b></p>

Informationen zur Quelle					
	<p>Der Gesamtenergiebedarf von onkologischen Patienten kann anhand gängiger Formeln nur geschätzt werden. Er ist abhängig vom Erkrankungsstadium und der individuellen Situation.</p> <p>Er unterscheidet sich nicht systematisch von dem gesunder Menschen (cave Gewicht!) und sollte zwischen 25 und 30 kcal/ pro kg Körpergewicht pro Tag liegen.</p>				
	<input type="checkbox"/> adaptiert				
	<table border="1"> <tr> <td style="width: 30%;">Welche Modifikationen der Empfehlung wurden vorgenommen?</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Begründung für Modifikation</td> <td></td> </tr> </table>	Welche Modifikationen der Empfehlung wurden vorgenommen?		Begründung für Modifikation	
	Welche Modifikationen der Empfehlung wurden vorgenommen?				
	Begründung für Modifikation				
<b>Wortlaut der Empfehlung:</b>					
Datum der Einschätzung	26.08.2024				

## Updaterecherche:

Study type	Characteristics SR/MA	Characteristics primary studies & patients	Endpoints	Main results	Funding/COI	Comment on methodology
<b>Nguyen et al., 2016:</b> Comparison of Resting Energy Expenditure Between Cancer Subjects and Healthy Controls: A Meta-Analysis						
MA	14 studies (cancer patients n = 1453; healthy control group n = 1145)  <u>Search:</u> earliest - <b>March 2014</b>	Adult humans with cancer, healthy control groups  <u>Disease:</u> Different cancer types and stages (I-IV) + healthy controls  <u>Countries:</u> No information	mean difference in REE (as kilojoules per kilogram fat-free mass)	average increase in REE of 9.66 kJ/kg FFM/day (95% confidence interval: 3.34, 15.98) in cancer patients;  Heterogeneity among cancer types P < 0.001	<b>MA:</b> According to publication: no COI; no information about funding;  <b>Primary studies:</b> No information about COI	<b>MA: Low quality</b>  <b>PRO:</b> good description of the included studies  <b>CONTRA:</b> no sensitivity analysis without outlier was made  Important findings were not reported and discussed adequately

**Nguyen et al., 2016:** In dieser Meta-Analyse (MA) wurden die mittleren Unterschiede des Ruhe-Energie-Umsatzes (resting energy expenditure; REE) zwischen erwachsenen Krebspatient:innen und gesunden Kontrollgruppen ermittelt. Dazu wurden 27 Studien eingeschlossen, die unterschiedliche Krebsarten und -stadien untersucht haben. Davon 14 Studien untersuchten gleichzeitig Krebspatient:innen (n=1453) und gesunde Menschen (n=1145). Diese MA konnte einen Anstieg der REE von 8-9% im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ermitteln. Jedoch gab es eine starke Heterogenität der REE zwischen den verschiedenen Krebsarten. Das lässt darauf schließen, dass die Veränderung der REE von der Tumorart abhängig sein kann. Die Autoren der MA wiesen auf weitere Punkte hin: Aufgrund der Ausschlusskriterien konnten nicht alle Krebsarten in die Untersuchung eingeschlossen werden. Außerdem wurden verschiedene Studien von gleichen Autoren eingeschlossen (2 Studien von Harvie; 3 Studien von Hansell; 5 Studien von Fredrix). Hier kann nicht eindeutig beurteilt werden, ob es eine Überschneidung, der in diesen Studien eingeschlossenen, Teilnehmenden gibt. Die Meta-Analyse selber weist starke methodische Mängel auf, weshalb sie mit „low quality“ bewertet wird.

## Kapitel 4.3.2: Proteinbedarf

### Verknüpfte Empfehlungen:

#### Empfehlung 4.9:

Die Proteinaufnahme von Patienten mit einer onkologischen Erkrankung **sollte** über 1 g/kg Körpergewicht pro Tag und wenn möglich bis 1,5 g/kg Körpergewicht pro Tag betragen.

**Literaturreferenzen:** [\[48\]](#), [\[49\]](#), [\[50\]](#), [\[51\]](#), [\[52\]](#), [\[53\]](#), [\[54\]](#), [\[55\]](#), [\[56\]](#)

Informationen zur Quelle	
Text der Original-Empfehlung (ggf. Nr. Seite, Link)	B2 - 2: We recommend that protein intake should be above 1 g/kg/day and, if possible up to 1.5 g/kg/day.
Quell-Leitlinie (Titel, Versionsnummer, Zitation, ggf. Link,)	Arends et al. (2017): ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clinical nutrition 36(1): 11-48. <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015">http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015</a>
AGREE II-Bewertung Domäne3 + 6	Domäne 3: 79% Domäne 6: 86%
Informationen zur Evidenzgrundlage in der Quell-Leitlinie	
PICO-Fragestellung in der QuellLeitlinie	<b>Die Leitlinie gibt nur generelle PICO für die Fragestellungen an:</b>

Informationen zur Quelle	
	<p><b>Population:</b> The populations of interest were defined by multiplication of the following matrices: cancer type; condition; treatment of cancer; nutritional status; age groups. Cancer type: hematological, acute leukemia and bone marrow transplantation (BMT); hematological, all others; solid: lung, GI, head and neck cancer, other.</p> <p>Condition: palliative, curative, survivor, terminal; functional capacity.</p> <p>Treatment of cancer: chemotherapy or radiotherapy: by intensity (causes nausea/anorexia); radiotherapy to head and neck; radiotherapy to GI; surgery.</p> <p>Nutritional status: malnourished/not malnourished; anorexia.</p> <p>Age groups: 18 years or older.</p> <p><b>Interventions:</b> psychosocial support, screening, enteral nutrition, parenteral nutrition, increase calorie intake, increase protein intake, glutamine, immunonutrition, N3-fatty acids, ONS.</p> <p><b>Outcomes:</b> Primary: overall survival, disease-free survival, quality-of-life, performance status, completion of therapy, complications/LOS. Secondary in order of importance: weight change, body weight, body mass index, other.</p>
Datum der Recherche	01.01.2006 – 30.06.2013 (Updaterecherche: 1. Januar 2013 - 1. Februar 2024)
Anzahl der Studien, Studientyp, Referenzierung	<p>9 Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 Beobachtungsstudien: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Eden E, Edstrom S, Bennegard K, Schersten T, Lundholm K. Glucose flux in relation to energy expenditure in malnourished patients with and without cancer during periods of fasting and feeding. <i>Cancer Res</i> 1984;44: 1718e24.</li> <li>○ Lindmark L, Bennegård K, Eden E, Svaninger G, Ternell M, Lundholm K. Thermic effect and substrate oxidation in response to intravenous nutrition in cancer patients who lose weight. <i>Ann Surg</i> 1986;204: 628e36.</li> <li>○ Pirat A, Tucker AM, Taylor KA, Jinnah R, Finch CG, Canada TD, et al. Comparison of measured versus predicted energy requirements in critically ill cancer patients. <i>Respir Care</i> 2009;54: 487e94.</li> </ul> </li> </ul>

Informationen zur Quelle	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Richards EW, Long CL, Nelson KM, Tohver OK, Pinkston JA, Navari RM, et al. Protein turnover in advanced lung cancer patients. <i>Metabolism</i> 1993;42: 291e6.</li> <li>○ MacDonald AJ, Johns N, Stephens NA, Greig C, Ross JA, Small AC, et al. Habitual myofibrillar protein synthesis is normal in patients with upper GI cancer cachexia. <i>Clin Cancer Res</i> 2015;21: 1734e40.</li> <li>○ Winter A, Macadams J, Chevalier S. Normal protein anabolic response to hyperaminoacidemia in insulin-resistant patients with lung cancer cachexia. <i>Clin Nutr</i> 2012;31: 765e73</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 RCT           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tayek JA, Bistrian BR, Hehir DJ, Martin R, Moldawer LL, Blackburn GL. Improved protein kinetics and albumin synthesis by branched chain aminoacid-enriched total parenteral nutrition in cancer cachexia. A prospective randomized crossover trial. <i>Cancer</i> 1986;58: 147e57.</li> <li>○ Hunter DC, Weintraub M, Blackburn GL, Bistrian BR. Branched chain amino acids as the protein component of parenteral nutrition in cancer cachexia. <i>Br J Surg</i> 1989;76: 149e53.</li> <li>○ Deutz NE, Safar A, Schutzler S, Memelink R, Ferrando A, Spencer H, et al. Muscle protein synthesis in cancer patients can be stimulated with a specially formulated medical food. <i>Clin Nutr</i> 2011;30: 759e68.</li> </ul> </li> </ul> <p>Updaterecherche: keine neuen Studien gefunden</p>
Link zu Evidenztabelle/ zusammenfassender Evidenzdarstellung einschließlich Angabe LoE/Quality of Evidence	<p>Appendix A. Supplementary data: Evidence tables</p> <p><a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561416301819?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561416301819?via%3Dihub</a></p>
Sofern nicht Oxford LoE- Klassifikation bzw. GRADE- Methodik in der Quell-LL angewendet wurde:	<p>Leitlinie gibt nur Evidenzgraduierung „moderate“ an</p> <p>LoE: 3</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 Beobachtungsstudien: LoE 3</li> </ul>

Informationen zur Quelle	
Übertragung der Evidenzgraduierung	<ul style="list-style-type: none"> <li>3 RCT: LoE 2</li> </ul>
Ggfs. Interpretation der Evidenz/ Evidence to decision	moderate
Informationen zum Umgang in der Ziel-Leitlinie	
Empfehlung wurde ...	<input checked="" type="checkbox"/> adoptiert (Keine Modifikation der Empfehlung; 1: 1-Übersetzung; ggf. Anpassung an ‚Leitliniensprache‘ in Dtl. (soll/sollte/kann)) <b>Wortlaut der Empfehlung:</b> Die Proteinaufnahme sollte über 1 g/kg KG pro Tag und wenn möglich bis 1,5 g/kg KG pro Tag betragen.
	<input type="checkbox"/> adaptiert
	Welche Modifikationen der Empfehlung wurden vorgenommen?
	Begründung für Modifikation
	<b>Wortlaut der Empfehlung:</b>
Datum der Einschätzung	26.08.2024

## Kapitel 4.3.3: Wahl des Energiesubstrates

### Verknüpfte Empfehlungen:

#### Empfehlung 4.10:

Bei Patienten mit einer onkologischen Erkrankung ist die Fettoxidation häufig erhöht. Aufgrund der Studienlage, kann dennoch keine Aussage zur Wahl des Energiesubstrats gemacht werden.

Informationen zur Quelle	
Text der Original-Empfehlung (ggf. Nr. Seite, Link)	B2 - 3: In weight-losing cancer patients with insulin resistance we recommend to increase the ratio of energy from fat to energy from carbohydrates. This is intended to increase the energy density of the diet and to reduce the glycemic load.
Quell-Leitlinie (Titel, Versionsnummer, Zitation, ggf. Link,)	Arends et al. (2017): ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clinical nutrition 36(1): 11-48. <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015">http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015</a>
AGREE II-Bewertung Domäne3 + 6	Domäne 3: 79% Domäne 6: 86%
Informationen zur Evidenzgrundlage in der Quell-Leitlinie	
PICO-Fragestellung in der Quell-Leitlinie	<p><b>Die Leitlinie gibt nur generelle PICO für die Fragestellungen an:</b></p> <p><b>Population:</b> The populations of interest were defined by multiplication of the following matrices: cancer type; condition; treatment of cancer; nutritional status; age groups. Cancer type: hematological, acute leukemia and bone marrow transplantation (BMT); hematological, all others; solid: lung, GI, head and neck cancer, other.</p>

Informationen zur Quelle	
	<p>Condition: palliative, curative, survivor, terminal; functional capacity.</p> <p>Treatment of cancer: chemotherapy or radiotherapy: by intensity (causes nausea/anorexia); radiotherapy to head and neck; radiotherapy to GI; surgery.</p> <p>Nutritional status: malnourished/not malnourished; anorexia.</p> <p>Age groups: 18 years or older.</p> <p><b>Interventions:</b> psychosocial support, screening, enteral nutrition, parenteral nutrition, increase calorie intake, increase protein intake, glutamine, immunonutrition, N3-fatty acids, ONS.</p> <p><b>Outcomes:</b> Primary: overall survival, disease-free survival, quality-of-life, performance status, completion of therapy, complications/LOS. Secondary in order of importance: weight change, body weight, body mass index, other.</p>
Datum der Recherche	01.01.2006 – 30.06.2013 (Updaterecherche: 1. Januar 2013 - 1. Februar 2024)
Anzahl der Studien, Studientyp, Referenzierung	<p>12 Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 9 Beobachtungsstudien: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Lindmark L, Bennegård K, Eden E, Svaninger G, Ternell M, Lundholm K. Thermic effect and substrate oxidation in response to intravenous nutrition in cancer patients who lose weight. <i>Ann Surg</i> 1986;204: 628e36.</li> <li>○ Waterhouse C, Kemperman JH. Carbohydrate metabolism in subjects with cancer. <i>Cancer Res</i> 1971;31: 1273e8</li> <li>○ Legaspi A, Jeevanandam M, Fletcher Starnes Jr H, Brennan MF. Whole lipid and energy metabolism in the cancer patient. <i>Metabolism</i> 1987;36: 958e63.</li> <li>○ Selberg O, McMillan DC, Preston T, Carse H, Shenkin A, Burns HJ. Palmitate turnover and its response to glucose infusion in weight-losing cancer patients. <i>Clin Nutr</i> 1990;9: 150e6.</li> <li>○ Arbeit MA, Lees DA, Corsey R, Brennan MF. Resting energy expenditure in controls and cancer patients with localized and diffuse disease. <i>Ann Surg</i> 1984;199: 292e8.</li> <li>○ Shaw JF, Wolfe RR. Fatty acid and glycerol kinetics in septic patients and in patients with gastrointestinal cancer. <i>Ann Surg</i> 1987;205: 368e76</li> </ul> </li> </ul>

Informationen zur Quelle	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hansell DT, Davies JWL, Burns HJG, Shenkin A. The oxidation of body fuel stores in cancer patients. Ann Surg 1986;204: 638e42</li> <li>○ Gray GE, Meguid MM. Can total parenteral nutrition reverse hypoalbuminemia in oncology patients? Nutrition 1990;6: 225e8.</li> <li>○ Bruera E, Miller MJ, Kuehn N, MacEachern T, Hanson J. Estimate of survival of patients admitted to a palliative care unit: a prospective study. J Pain Symptoms Manage 1992;7: 82e6.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 RCT           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Korber J, Pricelius S, Heidrich M, Muller MJ. Increased lipid utilization in weight-losing and weight-stable cancer patients with normal body weight. Eur J Clin Nutr 1999;53: 740e5.</li> <li>○ Fan ST, Lau WY, Wong KK, Chan PM. Preoperative parenteral nutrition in esophageal cancer: a prospective randomized clinical trial. Clin Nutr 1989;8: 23e7.</li> <li>○ Bozzetti F, Ammatuna M, Migliavacca S, Facchetti G, Cozzaglio L, Morabito A, et al. Comparison of glucose versus fat solutions in cancer patients: a controlled cross-over study. Clin Nutr 1990;9: 325e30.</li> </ul> </li> </ul> <p>Updaterecherche: keine neuen Studien gefunden</p>
Link zu Evidenztabelle/ zusammenfassender Evidenzdarstellung einschließlich Angabe LoE/Quality of Evidence	<p>Appendix A. Supplementary data: Evidence tables</p> <p><a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561416301819?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561416301819?via%3Dihub</a></p>
Sofern nicht Oxford LoE- Klassifikation bzw. GRADE-Methodik in der Quell-LL angewendet wurde: Übertragung der Evidenzgraduierung	<p>Leitlinie gibt nur Evidenzgraduierung „low“ an</p> <p>LoE: 3</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 9 Beobachtungsstudien: LoE 3</li> <li>• 3 RCT: LoE 2</li> </ul>

Informationen zur Quelle		
Ggfs. Interpretation der Evidenz/ Evidence to decision	low	
Informationen zum Umgang in der Ziel-Leitlinie		
Empfehlung wurde ...	<input type="checkbox"/> adoptiert (Keine Modifikation der Empfehlung; 1: 1-Übersetzung; ggf. Anpassung an ‚Leitliniensprache‘ in Dtl. (soll/sollte/kann))	
	<b>Wortlaut der Empfehlung:</b>	
	<input checked="" type="checkbox"/> adaptiert	
	Welche Modifikationen der Empfehlung wurden vorgenommen?	Evidenzbasierte Empfehlung wird zu evidenzbasiertem Statement. Keine konkrete Wahl eines Energiesubstrats. Es wird auf die möglichen Stoffwechseleränderungen hingewiesen.
	Begründung für Modifikation	Aufgrund der Studienlage ist eine konkrete Aussage zur Wahl der Energiesubstrats nicht möglich. Hier muss die individuelle Stoffwechsellaage des Patienten berücksichtigt werden.
<b>Wortlaut der Empfehlung:</b>		
Bei onkologischen Patienten ist die Fettoxidation häufig erhöht. Aufgrund der Studienlage, kann dennoch keine Aussage zur Wahl des Energiesubstrats gemacht werden.		
Datum der Einschätzung	26.08.2024	

## Kapitel 5: Ernährungstherapie während Tumorthherapie

### Kapitel 5.1: Ernährungstherapie während Radiotherapie oder medikamentöser Tumorthherapie

#### Verknüpfte Empfehlungen:

#### Empfehlung 5.2:

Bei Patienten mit einer onkologischen Erkrankung **soll** bei ausreichender Funktion des Verdauungstraktes die enterale der parenteralen Ernährung vorgezogen werden (LoE 1).

Die Kombination aus beidem kann eingesetzt werden, falls dies zur Bedarfsdeckung notwendig ist (EK).

Literaturreferenzen: [\[57\]](#)

LoE/ SR Characteristics	Characteristics: Primary studies & patients	Study arms (intervention / control)	Outcomes	Main results	Adverse Events/ Side effects	Funding/ Conflict of interest (COI)	Methodological comments
-------------------------------	---	--	----------	--------------	------------------------------------	--	----------------------------

**Chow et al. (2020):** Enteral and parenteral nutrition in cancer patients, a comparison of complication rates: an updated systematic review and (cumulative) meta-analysis

LoE 1 SR & MA SR: 43 RCT (n= NI) <u>Search:</u>	Cancer patients (studies were included if over 50% of the study population had any form and any stage of cancer, in line with the	1. EN (tube feeding (TF) or standard care (SC) 2. PN	<b>Prim. EP:</b> 1. Infections 2. Nutrition support complications  <b>Sec. EP:</b>	<b>1. Infection:</b> A slightly higher risk of infection with PN in comparison to SC or TF in adult studies (RR=1.09; 95% CI 1.02 - 1.17). (29 RCT; n=2817) Fig. 1  Subgroup analyses indicated that <b>TF</b>	See Primary and Secondary Endpoints	<b>SR:</b> No external reported.  The authors declare no conflict of interest.	<b>SR quality:</b> moderate quality  <b>CONTRA:</b> No further information (e.g. evidence tables)
---	--	---	--	---	-------------------------------------	---	--

LoE/ SR Characteristics	Characteristics: Primary studies & patients	Study arms (intervention / control)	Outcomes	Main results	Adverse Events/ Side effects	Funding/ Conflict of interest (COI)	Methodological comments
JAN 2015 - DEC 2018	prior review by Chow et al. 2016)  Age: Adults (39 RCTs) & <b>attention 7 RCTs with children.</b>  Countries: NI		3. Major complications 4. Mortality  <u>Definitions:</u> Minor infections: As reported in studies (e.g. wound infection, pneumonia, and sepsis) Nutrition support complications: As reported in studies (e.g. nausea, vomiting, diarrhea) Major complication:	is slightly superior to PN ( <i>only adult studies</i> : RR = 1.08; 95% CI 1.01-1.16), whereas SC is equivalent ( <i>attention: children studies included</i> ): RR=1.22; 95% CI 1.00 - 1.50).  The cumulative RR remains in favor of EN with the inclusion of each published study dating to 1997 ( <i>attention: children studies included</i> : (32 RCTs); (Fig 2).  --> <b>EN (TF) slightly in favour</b>  <b>2. Nutrition support complications:</b> Were equivalent (RR = 1.00; 95% CI 0.96 - 1.05). Subgroup analyses by modality of EN, nutrition status, and age of population reveal that the rate of complications is equivalent within subgroups too.  <b>3. major complications:</b> Neither EN nor PN were superior with respect to lower incidence of major complications.  <b>4. Mortality:</b>		<b>Primary studies:</b>  No information about COI in primary studies	about primary studies  RoB only cumulative and not per study or endpoint  EN and PN cannot be blinded, not clear how this was assessed in RoB assessment.  Heterogeneity in some outcomes ( $I^2 > 70\%$ )  <b>PRO:</b>  RoB assessment with Cochrane tool.  Funnel plots: Assessment of publication bias (No obvious publication biases exist)

LoE/ SR Characteristics	Characteristics: Primary studies & patients	Study arms (intervention / control)	Outcomes	Main results	Adverse Events/ Side effects	Funding/ Conflict of interest (COI)	Methodological comments
			Major complications & morbidity as reported in studies.	Analyses and subgroup analyses indicate equivalent mortality rates between EN and PN.			<b>Quality primary studies:</b>  RoB: According to authors, the majority of studies had low risk of bias.

SR, systematic review (systematische Übersichtsarbeit); MA, Meta-Analyse; RCT, randomized controlled trial; n, number of participants; NI, no information; TF, tube feeding; SC, standard care; EN, enteral; PN, parenteral; Prim. EP, Primary Endpoint; Sec. EP, Secondary Endpoint; RoB, Risk-of-Bias (Verzerrungsrisiko).

**Chow et al. (2020):** In dieser systematischen Übersichtsarbeit (systematisches Review) wurde bei Krebspatienten die Komplikationsraten einer enteralen Ernährung (Nährstoffe über eine Sonde direkt in den Magen) im Vergleich zu einer parenteralen Ernährung (Nährstoffe direkt in den Blutkreislauf über einen Katheter, der in eine Vene eingeführt wird) untersucht. Hierzu wurden 43 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) eingeschlossen, von denen 36 RCT mit Erwachsenen und 7 mit Kindern durchgeführt wurden. Die untersuchten und zwischen den beiden Ernährungsarten verglichenen Komplikationen waren: Infektionen, Begleiterscheinungen die im Zusammenhang mit der Verabreichung auftreten können (wie z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall), schwerwiegende Komplikationen und ein Versterben der Patienten (Mortalität). Im Folgenden werden nur die Ergebnisse zu Erwachsenen berichtet, außer es ist explizit erwähnt, dass Kinderstudien zum Ergebnis beigetragen haben, da in diesen Fällen keine Zahlen getrennt für Erwachsene vorlagen. Die statistische Analyse zeigte einen zwar bedeutsamen aber geringen Vorteil für enteralen Ernährung im Vergleich zu parenteraler Ernährung in der Anzahl der Infektionen. Alle anderen untersuchten Komplikationen und Begleiterscheinungen zeigten keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Für die Interpretation der Ergebnisse gibt es einige Punkte zu beachten. Die Studien zeigen bei manchen Ergebnissen (auch das Ergebnis zu Infektionen) eine gewisse Heterogenität, was vermutlich an den unterschiedlichen Definitionen (z.B. was genau in den jeweiligen Studien als Komplikationen oder Begleiterscheinungen gezählt und gemessen wurde) und an den unterschiedlichen Krebsarten, Krebsstadien und Therapien der Patienten liegen wird. Die Autoren bewerteten die Gesamtheit der Studien mit einem niedrigen Verzerrungsrisiko. Wobei nicht ersichtlich ist, wie bewertet wurde, dass es nicht möglich ist eine enterale und parenterale Nahrungszufuhr zu verblinden. Eine zusammenfassende statistische Analyse zeigt, dass die Ergebnisse seit 1997 hinweg stabil geblieben sind, was deren Aussage bekräftigt. Die Autoren schlussfolgern, dass weitere Studien wahrscheinlich nicht notwendig sind, da sie keinen neuen Erkenntnisgewinn bringen würden. Die Qualität der hier vorgestellten systematischen Übersichtsarbeit wird als moderat bewertet, da genauere Angaben und Beschreibungen zu den einzelnen Studien fehlen.

**Verknüpfte Empfehlungen:****Empfehlung 5.4:**

Bei Patienten mit Kopf-, Hals- oder Ösophagustumoren und bestehender erheblicher Dysphagie **sollte** bei unzureichender oraler Nahrungsaufnahme eine enterale Sondenernährung erfolgen.

**Literaturreferenzen:** [\[58\]](#), [\[24\]](#), [\[25\]](#), [\[26\]](#), [\[27\]](#), [\[30\]](#), [\[21\]](#), [\[23\]](#)

**Evidenztable der DGEM-Vorgängerleitlinie “Klinische Ernährung in der Onkologie“ (Arends et al. 2015)**

Reference	Level of Evidence	Trial design	Patients n	Patients characteristics	Intervention/methods	Outcome	Results
Campos et al., 1990: Home enteral nutrition via gastrostomy in advanced head and neck cancer patients	III	observational study	39	patients with advanced upper gastrointestinal and head and neck cancer	tube gastrostomies	to assess the efficacy of home feeding by tube gastrostomies as an alternative to an expensive hospitalbased nutritional program	During the 6-month period before gastrostomy insertion, the mean weight loss of the remaining 29 patients was 12.8%, and the mean body weight was less than 90% of ideal body weight. Prior to operation, the mean serum albumin and total lymphocyte count were 3.7 g/L and 1,087/mL, respectively. At discharge the mean caloric intake was 1.48 times resting energy expenditure. Home enteral nutrition was provided for a median of 94 days and resulted in stabilization of nutritional indices. During their median survival of 176 days, the 29 patients were admitted a total of 52 times. Twenty-eight percent of the patients were never re-admitted after gastrostomy and were adequately maintained at home, whereas 24% needed to be

Reference	Level of Evidence	Trial design	Patients n	Patients characteristics	Intervention/methods	Outcome	Results
							re-admitted once. Only 48% were re-admitted twice to assist in their nutritional management. Twenty patients received temporary home nursing services to aid in their transition. Four patients eventually resumed oral intake, and their Acknowledgment.
Fietkau et al., 1991: Percutaneous endoscopically guided gastrostomy in patients with head and neck cancer	III	observational study	212	patients with tumors in the head and neck region	nutritional status prior to, during, and following radiotherapy, was determined by body measurements and biochemical and immunological parameters.	nutritional status and subjective status	The PEG patients had significantly worse initial values in the Padilla quality of life index to assessing the subjective status than the orally fed patients. As with the objective indicators of nutritional status a significant deterioration was seen in the orally fed patients during radiotherapy, while the scores of the PEG patients remained constant.
Tyldesley et al., 1996: The use of radiologically placed	Ila	controlled clinical study	34	Patients undergoing radiotherapy to the head and neck	IG: patients had gastrostomy tubes inserted under radiologic guidance.	Effect of gastrostomy tubes under radiologic guidance on the restrict oral intake and treatment interruptions.	In both the elective group and the nonelective group, patients maintained their weight at 95 to 97% of the pretreatment weight, at follow-up of 6 weeks and 3 months. This compared with an average weight loss in the control group of 9% at 6 weeks and 12% at 3 months. The length of

Reference	Level of Evidence	Trial design	Patients n	Patients characteristics	Intervention/methods	Outcome	Results
gastrostomy tubes in head and neck cancer patients receiving radiotherapy.					(a) patients who had tubes inserted in anticipation of severe reactions  (b) patients who developed severe radiation reactions necessitating nutritional support  CG: matched for age, sex, irradiated volume, and radiation dose, who did not have gastrostomy tubes.		hospitalization was a mean of 4.9 days in the elective group and 19 days in the nonelective group. Complications were low compared to those documented in the literature, but included two tube migrations, two aspirations, and one gastrointestinal bleed.
Bozzetti et al., 1998: Nutritional support in patients with cancer of the esophagus : impact on	III	observational study	50	esophageal cancer patients who were to be submitted to chemotherapy for two cycles plus radiotherapy	Twenty-nine dysphagic patients received nutrition via tube (37 kcal/kg/day + 2.0 g proteins/kg/day for 34 days), while 21 others who were not dysphagic were given a	analyze the impact of the administration of enteral nutrition (EN) on the patient's nutritional status, tolerance of chemotherapy and radiotherapy, and final oncological outcome.	The dose of administered EN represented 86% of the planned support, and 70% of the nutritional therapy was administered in the home setting. Administration of EN support resulted in stable body weight and unchanged levels of visceral proteins, while SD patients had a decrease in body weight, total proteins and serum albumin ( $P < 0.01$ ). There was no difference between the two groups in terms of tolerance and response to cancer therapy, suitability for radical resection and median survival (9.5 months). EN in patients

Reference	Level of Evidence	Trial design	Patients n	Patients characteristics	Intervention/methods	Outcome	Results
nutritional status, patient compliance to therapy, and survival.					standard oral diet (SD).		with cancer of the esophagus undergoing chemotherapy and radiotherapy is well tolerated, feasible even in the home setting, prevents further nutritional deterioration and achieves the same oncological results in dysphagic patients as those achieved in non-dysphagic patients.
Lee et al., 1998: Prophylactic gastrostomy tubes in patients undergoing intensive irradiation for cancer of the head and neck.	Ila	controlled clinical study	88	patients treated for locally advanced head and neck cancer	Patients accelerated twice-a-day radiation (n = 59) or concurrent chemoradiotherapy (n = 29). Prophylactic gastrostomy tubes (PGTs) were placed in 36 (41%) of patients in anticipation of increased acute toxic effects from treatment. The remaining patients without PGTs	effect of PGTs on the rates of weight loss, unplanned interruptions, and hospitalization during high-intensity head and neck radiotherapy	Patients without PGTs lost an average 3.1 kg compared with 7.0 kg in the control group (P<0.001). There were significantly fewer hospitalizations for nutritional or dehydration issues in those with PGTs than in the control group (13% vs 34%; P=0.04, $\chi^2$ test). Among those with good performance status, no patient with a PGT required a treatment interruption, compared with 18% of patients without a PGT (P=0.08). Sixteen patients (31%) in the control group underwent therapeutic gastrostomy tube placement during or after radiation therapy. The use of PGTs significantly reduces weight loss and the rate of hospitalization for dehydration and complications of mucositis.

Reference	Level of Evidence	Trial design	Patients n	Patients characteristics	Intervention/methods	Outcome	Results
					served as a control group.		
Marcy et al., 2000: Systematic percutaneous fluoroscopic gastrostomy for concomitant radiochemotherapy of advanced head and neck cancer: optimization of therapy.	III	retrospectively observational study	50	patients with advanced head and neck cancer	All patients were managed by percutaneous fluoroscopic gastrostomy (PFG)	describes the results achieved with PFG and its impact on the quality of life in terms of nutritional status	PFG feeding resulted in a mean increase in body weight of 2.5 kg within 3 weeks. Minor complications occurred, but no major complications were noted. The overall procedure-related mortality rate was nil.

Reference	Level of Evidence	Trial design	Patients n	Patients characteristics	Intervention/methods	Outcome	Results
Odelli et al., 2005: Nutrition support improves patient outcomes, treatment tolerance and admission characteristics in oesophageal cancer	III	observational study	24	Patients with oesophageal cancer undergoing chemoradiation	Patients were assessed as at 'low', 'moderate' or 'severe' nutrition risk, and were provided with appropriate nutrition intervention ranging from preventative advice (low risk), oral nutrition support (moderate risk) to enteral feeding (severe risk).	a nutrition pathway (NP), involving the early then periodic nutrition assessment of all patients presenting to the multidisciplinary oesophageal clinic who were planned to receive definitive chemoradiation	Patients managed using the NP experienced less weight loss (mean weight change $-4.2 \text{ kg} \pm 6.4$ cf. $-8.9 \text{ kg} \pm 5.9$ , $P=0.03$ ), greater radiotherapy completion rates (92% cf. 50%, $P=0.001$ ), fewer patients had an unplanned hospital admission (46% cf. 75%, $P=0.04$ ), and those that did had a shorter length of stay ( $3.2 \text{ days} \pm 5.4$ cf. $13.5 \text{ days} \pm 14.1$ , $P=0.002$ ).
Paccagnella et al., 2010: Early nutritional intervention improves treatment tolerance and	III	retrospective observational study	66	Patients with head and neck cancer (HNC) undergoing chemoradiotherapy	analysed retrospectively the clinical documentation of the HNC patients; nutrition intervention group, NG: were referred for early nutritional intervention before	the impact of an early intensive nutritional intervention on nutritional status	NG patients lost less weight during chemoradiotherapy compared to CG patients ( $-4.6 \pm 4.1\%$ vs $-8.1 \pm 4.8\%$ of pre-treatment weight, p5 days) for toxicity (30.3% vs 63.6%, $p<0.01$ ); the mean number of days of radiation delayed for toxicity was $4.4 \pm 5.2$ in NG vs $7.6 \pm 6.5$ in CG ( $p<0.05$ ); a linear correlation was found between percentage of weight lost from baseline to chemoradiotherapy completion and days of radiation delays ( $p<0.01$ ). There were

Reference	Level of Evidence	Trial design	Patients n	Patients characteristics	Intervention/methods	Outcome	Results
outcomes in head and neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy					they were submitted to chemoradiotherapy ; control group, CG: received chemoradiotherapy without receiving a specifically designed early nutrition support programme		less patients who had an unplanned hospitalisation in the NG relative to the CG (16.1% vs 41.4%, p=0.03). In the NG, symptoms having an effect on the nutritional status developed early and were present in the nearly totality of patients at chemotherapy completion; 60.6% of NG patients needed tube feeding

**Verknüpfte Empfehlungen:****Empfehlung 5.5:**

Liegen bei Patienten unter Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie keine organischen Dysfunktionen (z.B. Dysphagie) vor und ist kein Gewichtsverlust feststellbar, besteht keine Indikation für den Beginn einer prophylaktischen enteralen Ernährungstherapie.

**Literaturreferenzen:** [\[59\]](#), [\[60\]](#)

LoE/ SR Characteristics	Characteristics: Primary studies & patients	Study arms (intervention / control)	Outcomes	Results	Adverse Events / Side effects	Funding / Conflict of interest (COI)	Methodological comments
-------------------------	---	-------------------------------------	----------	---------	-------------------------------	--------------------------------------	-------------------------

**Mellors et al. (2021):** Comparison of prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy with reactive enteral nutrition in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy or chemoradiotherapy: A systematic review

<b>LoE 1</b> SR: <b>3 RCT*</b> (n=298) <u>Search:</u> JAN 2015 – MAR 2020 (Additional studies were obtained from reference lists)	Head-and-neck cancer patients undergoing RT and/or CRT of curative intent with or without other treatment modalities  Age: >18 years	Treatment: <b>prophylactic</b>  pPEG  Control: <b>reactive</b>  rEN (PEG or NGT)  <i>Definition in this SR:</i> <u>prophylactic:</u> pPEG tube placement and/or	1. weight change 2. nutritional status (by SGA & PG-SGA) 3. body mass index (BMI) 4. treatment interruptions 5. quality of life (EORTC-QLQ-C30 and	<b>1a. Short-term weight change</b> (n=259, 2 RCT):  No difference between groups.  Sub-analysis: When assessing <b>only patients who experienced weight loss, the pPEG group (n=59) lost significantly less weight</b> compared to the rEN group (n=59) (11.4% vs 13.6%, p=0.03) (6-months).  Regarding the percentage (%) of patients that experienced critical weight loss (>10% weight loss),	See outcome “4. treatment interruptions” (others were not investigated)	<b>SR:</b>  No funding from agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.  The authors declare no conflict of interest.	<b>SR quality:</b>  good quality  <b>CONTRA:</b>  Due to significant heterogeneity (time period of using prophylactic or reactive feeding, time between PEG placement and the initiation of feeding etc.), the
---	--	---	--	--	---	--	--

LoE/ SR Characteristics	Characteristics: Primary studies & patients	Study arms (intervention / control)	Outcomes	Results	Adverse Events / Side effects	Funding / Conflict of interest (COI)	Methodological comments
<i>with no date restrictions)</i>	Countries: Sweden (n=134); Australia (n=125); France (n=39)	<b>feeding commencement that occurs prior to treatment.</b> <u>Reactive (rEN):</u> feeding tube placement (PEG or NGT) that occurs prior to and/or post-treatment, <b>with feeding commencing when clinically indicated.</b>	the module for HNC(EORTC-QLQ-H&N35) 6. disease-free survival 7. overall survival At short-term FU (</= 6 months) or long-term FU (>/=12 months)	Silander found no significant difference between the pPEG and rEN at 2-months (p=0.059), 3-months (p=0.27) or 6-months post-treatment (p=0.36). GRADE: low confidence <b>1b. Long-term weight change</b> (n=134, 1 RCT): No difference; GRADE: low confidence <b>2. nutritional status</b> (n=125, 1 RCT): No significant difference GRADE: moderate confidence <b>3. BMI</b> (n=173, 2 RCT): No difference; GRADE: low confidence <b>4. treatment interruptions</b> (n=125, 1 RCT): No significant difference; GRADE: moderate confidence <b>5a. Short term QoL</b> (n=298, 3 RCT): <b>Statistically significant and clinically important differences favoring the</b>		<b>Primary studies:</b> Not reported in SR	results have to be interpreted with caution. Only few studies included <b>PRO:</b> Cochrane RoB 2 assessment & GRADE certainty assessment Protocol registration <b>Quality primary studies:</b> The RCT (Sweden) reported in Silander et al. (2012, 2012) & Axelsson et al. (2017) was rated “ <b>moderate risk</b> ” The RCT (Australia)

LoE/ SR Characteristics	Characteristics: Primary studies & patients	Study arms (intervention / control)	Outcomes	Results	Adverse Events / Side effects	Funding / Conflict of interest (COI)	Methodological comments
				<p><b>pPEG group</b> were reported by Silander <b>at 2-months</b></p> <p>for: physical functioning (p=0.01) and constipation (p=0.05) and at <b>3-months:</b></p> <p>role functioning (p=0.008); social functioning (p=0.03); appetite loss (p=NR); constipation (p=0.02); diarrhea (p=0.03).</p> <p>Brown: Clinically important difference for social functioning in the pPEG group (3-months)</p> <p><b>At 6-months, significantly higher global health status (EORTC-QLQ-C30) was reported in the pPEG group</b></p> <p>by Silander (p=0.02) and Salas (p=0.001).</p> <p>Silander: Further clinically and <b>statistically significant differences in favor of the pPEG group</b></p> <p>for: physical functioning (p=0.02), cognitive functioning (p=0.008), role</p>			<p>reported in Brown et al. (2017) was rated <b>“low risk”</b>.</p> <p>The RCT (France) reported in Salas et al. (2009) was rated as <b>“high risk”</b>.</p>

LoE/ SR Characteristics	Characteristics: Primary studies & patients	Study arms (intervention / control)	Outcomes	Results	Adverse Events / Side effects	Funding / Conflict of interest (COI)	Methodological comments
				<p>functioning (p=0.05), fatigue (p=0.01), dyspnea ( p=D) &amp; feeling ill, coughing, opening the mouth wide and sexuality (EORTC-QLQ-H&amp;N35)</p> <p>GRADE: moderate confidence</p> <p><b>5b. Long term QoL</b> (n=134, 1 RCT):</p> <p><b>A statistically significant difference between pPEG and rEN group was reported at 12-months</b></p> <p>for social functioning (83 versus 75, p=0.03) and dyspnea (12 versus 23, p=0.04).</p> <p>Furthermore, clinically significant differences on two symptoms scales (ability to open mouth wide and sticky saliva) were found <b>at 24-months</b></p> <p>in favor of the pPEG group.</p> <p>GRADE: low confidence</p> <p><b>6. disease-free survival</b> (n=125, 1 RCT):</p>			

LoE/ SR Characteristics	Characteristics: Primary studies & patients	Study arms (intervention / control)	Outcomes	Results	Adverse Events / Side effects	Funding / Conflict of interest (COI)	Methodological comments
				No difference; GRADE: moderate confidence  <b>7. overall survival</b> (n=298, 3 RCT):  No difference; GRADE: moderate confidence			

\* 3 RCTs reported in 5 manuscripts: 1 RCT from Sweden (Silander 2012, Silander 2013, Axelsson 2017); 1 RCT from Australia (Brown 2017); 1 RCT from France (Salas et al. 2009). SR, systematic review (systematische Übersichtsarbeit); RCT, randomized controlled trial; n, number of participants; RT, radiotherapy (RT), CRT, chemoradiotherapy; pPEG, Prophylactic Percutaneous Endoscopic Gastrostomy; rPEG, Reactive PEG; rNGT, Reactive Nasogastric Tube; rEN, reactive enteral; FU, Follow-up; SGA, subjective global assessment; PG-SGA, patient generated subjective global assessment; EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer; HNC, Head and neck cancer; NR, not reported; RoB, Risk of bias (Verzerrungsrisiko); GRADE, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

**Mellors et al. (2021):** In dieser systematischen Übersichtsarbeit (systematisches Review) wurde bei Patienten mit Krebs im Kopf-Hals-Bereich, die sich einer Strahlen- oder einer kombinierten Strahlen-Chemotherapie unterzogen, der Einfluss des Zeitpunktes („prophylaktisch“ oder „reaktiv“) einer enteralen Ernährung (Nährstoffe über eine Sonde direkt in den Magen) auf bestimmte Parameter untersucht. Diese Parameter waren Veränderung des Gewichts, Ernährungszustand, Körpermasseindex (BMI), Unterbrechungen der Krebsbehandlung, Lebensqualität, krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben. Hierzu wurden 3 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) (aus Schweden, Australien und Frankreich) mit insgesamt 298 Teilnehmern eingeschlossen. In den eingeschlossenen Studien wurde eine „prophylaktische“ Verabreichung der enteralen Ernährung (beginnend vor oder während der Krebsbehandlung = pPEG-Gruppe) mit einer „reaktiven“ Verabreichung (erst bei Bedarf= rEN-Gruppe) miteinander verglichen. Die Ergebnisse der Studien zeigen, dass es nur einen Unterschied in der Gewichtsveränderung zwischen den Gruppen gab, wenn man die Patienten betrachtete, die bereits einen Gewichtsverlust erlitten hatten. Bei diesen Patienten zeigte sich, dass die Gruppe mit der prophylaktischen Verabreichung (pPEG-Gruppe) statistisch bedeutend weniger Gewicht verlor, als die Gruppe mit der reaktiven Verabreichung (rEN-Gruppe). Die Autoren beurteilen die Vertrauenswürdigkeit dieses Ergebnisses allerdings als niedrig. Weiterhin zeigen die Ergebnisse, dass es statistisch und klinisch bedeutsame Unterschiede bei der Lebensqualität nach 6 Monaten in der pPEG-Gruppe gibt, verglichen mit der rEN-Gruppe. In einzelnen Teilbereichen der Lebensqualität konnten weitere Verbesserungen für die pPEG-Gruppe gefunden werden: Körperliche Funktion und Verstopfung nach 2 Monaten; Alltagsfunktion, soziale Funktion, Appetitverlust, Verstopfung und Durchfall nach 3 Monaten; soziale Funktion und Atembeschwerden nach 12 Monaten. Die Autoren beurteilten die Vertrauenswürdigkeit dieser Ergebnisse zwischen moderat (12 Monaten). In allen

anderen untersuchten Parametern zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Für die Interpretation der Ergebnisse gibt es einige Punkte zu beachten. Die Ergebnisse beruhen auf sehr wenigen Studien die eine starke Heterogenität zeigen, die vor allem auf den unterschiedlichen Zeitpunkten der Sondenplatzierung und des Beginns der Ernährung besteht. Die Ergebnisse sind somit mit Vorsicht zu interpretieren. Die Qualität der hier vorgestellten systematischen Übersichtsarbeit wird als gut bewertet. Die Autoren schlussfolgern, dass bei Patienten mit Krebs im Kopf-Hals Bereich, die sich einer Strahlentherapie oder einer Strahlen-Chemotherapie unterziehen, eine prophylaktische enteralen Ernährung die Wahrscheinlichkeit eines kurzfristigen Gewichtsverlusts eventuell verringern kann und sich die Lebensqualität in verschiedenen Bereichen etwas verbessert im Vergleich zu einer reaktiven enteralen Ernährung. Weitere gut durchgeführte Studien sind notwendig, um diese Ergebnisse zu bestätigen.

LoE/ SR Characteristics	Characteristics : Primary studies & patients	Study arms (intervention /control)	Outcomes	Main results	Adverse Events / Side effects	Funding / Conflict of interest (COI)	Methodological comments
-------------------------	--	------------------------------------	----------	--------------	-------------------------------	--------------------------------------	-------------------------

**Ye & Chang et al. (2021):** The effect of timing of enteral nutrition support on feeding outcomes and dysphagia in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy or chemoradiotherapy: A systematic review

<b>LoE 1</b> SR: 2 RCT* (n=265) <u>Search:</u> JAN 2015 – APR 2020 (Additional articles were retrieved from reference)	Head-and-neck cancer patients receiving treatment with curative or definitive or adjuvant radiotherapy or chemoradiotherapy (any tumour stage) Age: >18 years Countries: Sweden	1. Treatment: <b>prophylactic</b> pPEG 2. Control: <b>reactive</b> rPEG/rNGT <i>Definition in this SR:</i> <u>prophylactic:</u> PEG tube (pPEG) inserted	1. tube feeding duration: Short-term FU (<12 months) Long term FU (>=12 months) 2. tube-related complications 3. dysphagia	<b>1. tube feeding duration:</b> <i>Short-term FU (&lt;12 months):</i> „Silander et al. found that the mean tube feeding duration from start of tube feeding to removal was <b>significantly longer</b> in the <b>pPEG</b> compared to the rPEG/rNGT group (177 vs. 122 days, p < 0.0001).“ “In contrast, Brown et al. reported <b>no significant difference</b> (115.5 vs. 104.7 days, p=0.333).	See outcome “tube-related complications” (others were not reported).	<b>SR:</b> No external funding. The authors declare no conflict of interest. <b>Primary studies:</b> No information about COI in primary studies	<b>SR quality:</b> moderate quality <b>CONTRA:</b> Due to significant heterogeneity (time period of using prophylactic or reactive feeding, time between PEG placement and the initiation of feeding etc.), the results have to be
--	---	---	--	--	--	--	---

LoE/ SR Characteristics	Characteristics : Primary studies & patients	Study arms (intervention /control)	Outcomes	Main results	Adverse Events / Side effects	Funding / Conflict of interest (COI)	Methodological comments
<i>lists with no date restrictions)</i>	(n=134); Australia (n=131)	prophylactically & EN regimen initiated immediately post-insertion or when oral intake became inadequate & weight loss >1 kg.  <u>reactive:</u> PEG (rPEG) or NG (rNGT) tube inserted either prophylactically but EN regimen initiated only when clinically indicated or inserted reactively for immediate use.		GRADE: very low confidence <i>Long term FU (&gt;=12 months):</i> no significant differences between the groups  GRADE: moderate confidence <b>2. tube-related complications</b> "No significant difference was found in minor or major tube- related complications among all studies investigated"  GRADE: low confidence <b>3. dysphagia</b> "Two different indirect assessment tools were used across the studies and all reported no significant difference in dysphagia between groups."  GRADE: very low confidence à "A definitive conclusion could not be reached due to small sample sizes, heterogeneity in the definitions and protocols for prophylactic and reactive EN approaches, variations in timepoints for			interpreted with caution. <b>PRO:</b> Cochrane RoB 2 assessment & GRADE certainty assessment  Protocol registration  <b>Quality primary studies:</b> The RCT (Sweden) reported in Silander et al. (2012, 2012) & Axelsson et al. (2017) was rated " <b>moderate risk</b> "  The RCT (Australia) reported in Brown et al. (2017a,

LoE/ SR Characteristics	Characteristics : Primary studies & patients	Study arms (intervention /control)	Outcomes	Main results	Adverse Events / Side effects	Funding / Conflict of interest (COI)	Methodological comments
				outcome assessment and indirect dysphagia measures.”			2017b) was rated “low risk”.

\* 2 RCTs reported in 5 manuscripts: 1 RCT from Sweden (Silander 2012, Silander 2013, Axelsson 2017); 1 RCT from Australia (Brown 2017a; Brown 2017b). SR, systematic review (systematische Übersichtsarbeit); RCT, randomized controlled trial; n, number of participants; pPEG, Prophylactic Percutaneous Endoscopic Gastrostomy; rPEG, Reactive Percutaneous Endoscopic Gastrostomy; rNGT, Reactive Nasogastric Tube; EN, enteral; FU, Follow-up; RoB, Risk of bias (Verzerrungsrisiko); GRADE, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

**Ye & Chang et al. (2021):** In dieser systematischen Übersichtsarbeit (systematisches Review) wurde bei Patienten mit Krebs im Kopf-Hals-Bereich, die sich einer Strahlen- oder einer kombinierten Strahlen-Chemotherapie unterzogen, der Einfluss des Zeitpunktes („prophylaktisch“ oder „reaktiv“) einer enteralen Ernährung (Nährstoffe über eine Sonde direkt in den Magen) auf die Dauer der Sondenernährung, die Anzahl der sondenbedingten Komplikationen und auf Schluckstörungen untersucht. Hierzu wurden 2 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) (aus Schweden und Australien) mit insgesamt 265 Teilnehmern eingeschlossen. In den eingeschlossenen Studien wurde eine „prophylaktische“ Verabreichung der enteralen Ernährung (beginnend vor oder während der Krebsbehandlung = pPEG-Gruppe) mit einer „reaktiven“ Verabreichung (erst bei Bedarf = rEN-Gruppe) miteinander verglichen. Eine Studie zeigte, dass die Dauer der Sondenernährung bei der „prophylaktischen“ Verabreichung bedeutsam länger war (177 Tage), als bei der „reaktiven“ Verabreichung (122 Tage), was aber durch die andere Studie nicht bestätigt wurde, in der es keinen Unterschied gab. Die Autoren beurteilen die Vertrauenswürdigkeit dieses Ergebnisses als sehr niedrig. Beide Studien zeigen keinen Unterschied bei der Anzahl der sondenbedingten Komplikationen. Über die Auswirkungen auf Schluckstörungen kann keine Aussage getroffen werden, da für deren Erfassung nicht geeignete Instrumente verwendet wurden. Für die Interpretation der Ergebnisse gibt es einige Punkte zu beachten. Die Ergebnisse beruhen auf sehr wenigen Studien die eine starke Heterogenität zeigen, die vor allem auf den unterschiedlichen Zeitpunkten der Sondenplatzierung und des Beginns der Ernährung besteht. Die Ergebnisse sind somit mit Vorsicht zu interpretieren. Die Qualität der hier vorgestellten systematischen Übersichtsarbeit wird als gut bewertet. Die Autoren schlussfolgern, dass aufgrund der vorliegenden Studien, der Zeitpunkt der Sondenernährung möglicherweise wenig oder keine Auswirkungen auf die Dauer der Sondenernährung oder auf die sondenbedingten Komplikationen haben. Größere und gut durchgeführte Studien sind notwendig, um eine bessere Aussagesicherheit bezüglich des richtigen Zeitpunktes einer enteralen Ernährung für die hier untersuchten Parameter zu bekommen.

**Verknüpfte Empfehlungen:****Empfehlung 5.6:**

Liegen vor einer geplanten intensivierten oder von Chemotherapie begleiteten Radiotherapie Mundhöhle, Rachen oder Ösophagus im Strahlenfeld, **sollte** bei bereits bestehender Dysphagie, Gewichtsverlust und/oder Mangelernährung vor Therapiebeginn die enterale Ernährung begonnen werden.

**Literaturreferenzen:** [59], [60]

LoE/SR Characteristics	Characteristics : Primary studies & patients	Study arms (intervention / control)	Outcomes	Results	Adverse Events / Side effects	Funding / Conflict of interest (COI)	Methodological comments
------------------------	--	-------------------------------------	----------	---------	-------------------------------	--------------------------------------	-------------------------

**Mellors et al. (2021):** Comparison of prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy with reactive enteral nutrition in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy or chemoradiotherapy: A systematic review

<b>LoE 1</b> SR: <b>3 RCT*</b> (n=298) <u>Search:</u> JAN 2015 – MAR 2020 <i>(Additional studies were obtained from reference</i>	Head-and-neck cancer patients undergoing RT and/or CRT of curative intent with or without other treatment modalities Age: >18 years Countries: Sweden (n=134);	Treatment: <b>prophylactic</b> pPEG Control: <b>reactive</b> rEN (PEG or NGT) <i>Definition in this SR:</i> <u>prophylactic:</u>	1. weight change 2. nutritional status (by SGA & PG-SGA) 3. body mass index (BMI) 4. treatment interruptions 5. quality of life (EORTC-QLQ-C30 and the module for	<b>1a. Short-term weight change</b> (n=259, 2 RCT): No difference between groups. Sub-analysis: When assessing <b>only patients who experienced weight loss, the pPEG group (n=59) lost significantly less weight</b> compared to the rEN group (n=59) (11.4% vs 13.6%, p=0.03) (6-months).	See outcome “4. treatment interruptions” (others were not investigated).	<b>SR:</b> No funding from agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors. The authors declare no conflict of interest.	<b>SR quality:</b> good quality <b>CONTRA:</b> Due to significant heterogeneity (time period of using prophylactic or reactive feeding, time between PEG placement and the initiation of feeding etc.), the
--	--	---	---	---	--	--	--

LoE/SR Characteristics	Characteristics : Primary studies & patients	Study arms (intervention / control)	Outcomes	Results	Adverse Events / Side effects	Funding / Conflict of interest (COI)	Methodological comments
<i>lists with no date restrictions</i>	Australia (n=125); France (n=39)	pPEG tube placement and/or <b>feeding commencement that occurs prior to treatment.</b> <u>Reactive (rEN):</u> feeding tube placement (PEG or NGT) that occurs prior to and/or post-treatment, <b>with feeding commencing when clinically indicated.</b>	HNC(EORTC-QLQ-H&N35) 6. disease-free survival 7. overall survival At short-term FU (<= 6 months) or long-term FU (>=12 months)	Regarding the percentage (%) of patients that experienced critical weight loss (>10% weight loss), Silander found no significant difference between the pPEG and rEN at 2-months (p=0.059), 3-months (p=0.27) or 6-months post-treatment (p=0.36). GRADE: low confidence <b>1b. Long-term weight change</b> (n=134, 1 RCT): No difference; GRADE: low confidence <b>2. nutritional status</b> (n=125, 1 RCT): No significant difference GRADE: moderate confidence <b>3. BMI</b> (n=173, 2 RCT): No difference; GRADE: low confidence <b>4. treatment interruptions</b> (n=125, 1 RCT): No significant		<b>Primary studies:</b> Not reported in SR	results have to be interpreted with caution. Only few studies included <b>PRO:</b> Cochrane RoB 2 assessment & GRADE certainty assessment Protocol registration <b>Quality primary studies:</b> The RCT (Sweden) reported in Silander et al. (2012, 2012) & Axelsson et al. (2017) was rated “ <b>moderate risk</b> ” The RCT (Australia)

LoE/SR Characteristics	Characteristics : Primary studies & patients	Study arms (intervention / control)	Outcomes	Results	Adverse Events / Side effects	Funding / Conflict of interest (COI)	Methodological comments
				<p>difference; GRADE: moderate confidence</p> <p><b>5a. Short term QoL</b> (n=298, 3 RCT):</p> <p><b>Statistically significant and clinically important differences favoring the pPEG group</b> were reported by Silander <b>at 2-months</b></p> <p>for: physical functioning (p=0.01) and constipation (p=0.05) and <b>at 3-months:</b></p> <p>role functioning (p=0.008); social functioning (p=0.03); appetite loss (p=NR); constipation (p=0.02); diarrhea (p=0.03).</p> <p>Brown: Clinically important difference for social functioning in the pPEG group (3-months)</p> <p><b>At 6-months, significantly higher global health status</b></p>			<p>reported in Brown et al. (2017) was rated <b>“low risk”</b>.</p> <p>The RCT (France) reported in Salas et al. (2009) was rated as <b>“high risk”</b>.</p>

LoE/SR Characteristics	Characteristics : Primary studies & patients	Study arms (intervention / control)	Outcomes	Results	Adverse Events / Side effects	Funding / Conflict of interest (COI)	Methodological comments
				<p>(EORTC-QLQ-C30) <b>was reported in the pPEG group</b></p> <p>by Silander (p=0.02) and Salas (p=0.001).</p> <p>Silander: Further clinically and <b>statistically significant differences in favor of the pPEG group</b></p> <p>for: physical functioning (p=0.02), cognitive functioning (p=0.008), role functioning (p=0.05), fatigue (p=0.01), dyspnea ( p=D) &amp; feeling ill, coughing, opening the mouth wide and sexuality (EORTC-QLQ-H&amp;N35)</p> <p>GRADE: moderate confidence</p> <p><b>5b. Long term QoL</b> (n=134, 1 RCT):</p> <p><b>A statistically significant difference between pPEG and rEN group was reported at 12-months</b></p>			

LoE/SR Characteristics	Characteristics : Primary studies & patients	Study arms (intervention / control)	Outcomes	Results	Adverse Events / Side effects	Funding / Conflict of interest (COI)	Methodological comments
				<p>for social functioning (83 versus 75, p=0.03) and dyspnea (12 versus 23, p=0.04).</p> <p>Furthermore, clinically significant differences on two symptoms scales (ability to open mouth wide and sticky saliva) were found <b>at 24-months</b> in favor of the pPEG group.</p> <p>GRADE: low confidence</p> <p><b>6. disease-free survival</b> (n=125, 1 RCT):</p> <p>No difference; GRADE: moderate confidence</p> <p><b>7. overall survival</b> (n=298, 3 RCT):</p> <p>No difference; GRADE: moderate confidence</p>			

\* 3 RCTs reported in 5 manuscripts: 1 RCT from Sweden (Silander 2012, Silander 2013, Axelsson 2017); 1 RCT from Australia (Brown 2017); 1 RCT from France (Salas et al. 2009). SR, systematic review (systematische Übersichtsarbeit); RCT, randomized controlled trial; n, number of participants; RT, radiotherapy (RT), CRT, chemoradiotherapy; pPEG, Prophylactic Percutaneous Endoscopic Gastrostomy; rPEG, Reactive PEG; rNGT, Reactive Nasogastric Tube; rEN, reactive enteral; FU, Follow-up; SGA, subjective global assessment;

PG-SGA, patient generated subjective global assessment; EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer; HNC, Head and neck cancer; NR, not reported; RoB, Risk of bias (Verzerrungsrisiko); GRADE, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

**Mellors et al. (2021):** In dieser systematischen Übersichtsarbeit (systematisches Review) wurde bei Patienten mit Krebs im Kopf-Hals-Bereich, die sich einer Strahlen- oder einer kombinierten Strahlen-Chemotherapie unterzogen, der Einfluss des Zeitpunktes („prophylaktisch“ oder „reaktiv“) einer enteralen Ernährung (Nährstoffe über eine Sonde direkt in den Magen) auf bestimmte Parameter untersucht. Diese Parameter waren Veränderung des Gewichts, Ernährungszustand, Körpermasseindex (BMI), Unterbrechungen der Krebsbehandlung, Lebensqualität, krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben. Hierzu wurden 3 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) (aus Schweden, Australien und Frankreich) mit insgesamt 298 Teilnehmern eingeschlossen. In den eingeschlossenen Studien wurde eine „prophylaktische“ Verabreichung der enteralen Ernährung (beginnend vor oder während der Krebsbehandlung = pPEG-Gruppe) mit einer „reaktiven“ Verabreichung (erst bei Bedarf= rEN-Gruppe) miteinander verglichen. Die Ergebnisse der Studien zeigen, dass es nur einen Unterschied in der Gewichtsveränderung zwischen den Gruppen gab, wenn man die Patienten betrachtete, die bereits einen Gewichtsverlust erlitten hatten. Bei diesen Patienten zeigte sich, dass die Gruppe mit der prophylaktischen Verabreichung (pPEG-Gruppe) statistisch bedeutend weniger Gewicht verlor, als die Gruppe mit der reaktiven Verabreichung (rEN-Gruppe). Die Autoren beurteilen die Vertrauenswürdigkeit dieses Ergebnisses allerdings als niedrig. Weiterhin zeigen die Ergebnisse, dass es statistisch und klinisch bedeutsame Unterschiede bei der Lebensqualität nach 6 Monaten in der pPEG-Gruppe gibt, verglichen mit der rEN-Gruppe. In einzelnen Teilbereichen der Lebensqualität konnten weitere Verbesserungen für die pPEG-Gruppe gefunden werden: Körperliche Funktion und Verstopfung nach 2 Monaten; Alltagsfunktion, soziale Funktion, Appetitverlust, Verstopfung und Durchfall nach 3 Monaten; soziale Funktion und Atembeschwerden nach 12 Monaten. Die Autoren beurteilten die Vertrauenswürdigkeit dieser Ergebnisse zwischen moderat (12 Monaten). In allen anderen untersuchten Parametern zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Für die Interpretation der Ergebnisse gibt es einige Punkte zu beachten. Die Ergebnisse beruhen auf sehr wenigen Studien die eine starke Heterogenität zeigen, die vor allem auf den unterschiedlichen Zeitpunkten der Sondenplatzierung und des Beginns der Ernährung besteht. Die Ergebnisse sind somit mit Vorsicht zu interpretieren. Die Qualität der hier vorgestellten systematischen Übersichtsarbeit wird als gut bewertet. Die Autoren schlussfolgern, dass bei Patienten mit Krebs im Kopf-Hals Bereich, die sich einer Strahlentherapie oder einer Strahlen-Chemotherapie unterziehen, eine prophylaktische enteralen Ernährung die Wahrscheinlichkeit eines kurzfristigen Gewichtsverlusts eventuell verringern kann und sich die Lebensqualität in verschiedenen Bereichen etwas verbessert im Vergleich zu einer reaktiven enteralen Ernährung. Weitere gut durchgeführte Studien sind notwendig, um diese Ergebnisse zu bestätigen.

LoE/SR Characteristics	Characteristics : Primary studies & patients	Study arms (intervention/control)	Outcomes	Main results	Adverse Events / Side effects	Funding / Conflict of interest (COI)	Methodological comments
------------------------	--	-----------------------------------	----------	--------------	-------------------------------	--------------------------------------	-------------------------

**Ye & Chang et al. (2021):** The effect of timing of enteral nutrition support on feeding outcomes and dysphagia in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy or chemoradiotherapy: A systematic review

<p><b>LoE 1</b></p> <p>SR:</p> <p>2 RCT* (n=265)</p> <p><u>Search:</u></p> <p>JAN 2015 – APR 2020</p> <p>(Additional articles were retrieved from reference lists with no date restrictions)</p>	<p>Head-and-neck cancer patients receiving treatment with curative or definitive or adjuvant radiotherapy or chemoradiotherapy (any tumour stage)</p> <p>Age: &gt;18 years</p> <p>Countries: Sweden (n=134); Australia (n=131)</p>	<p>1. Treatment: <b>prophylactic</b></p> <p>pPEG</p> <p>2. Control: <b>reactive</b> rPEG/rNGT</p> <p><i>Definition in this SR:</i></p> <p><u>prophylactic:</u> PEG tube (pPEG) inserted prophylactically &amp; EN regimen initiated immediately post-insertion or when oral intake became inadequate &amp;</p>	<p>1. tube feeding duration:</p> <p>Short-term FU (&lt;12 months)</p> <p>Long term FU (&gt;/=12 months)</p> <p>2. tube-related complications</p> <p>3. dysphagia</p>	<p><b>1. tube feeding duration:</b></p> <p><i>Short-term FU (&lt;12 months):</i></p> <p>„Silander et al. found that the mean tube feeding duration from start of tube feeding to removal was <b>significantly longer</b> in the <b>pPEG</b> compared to the rPEG/rNGT group (177 vs. 122 days, p &lt; 0.0001).”</p> <p>“In contrast, Brown et al. reported <b>no significant difference</b> (115.5 vs. 104.7 days, p=0.333).</p> <p>GRADE: very low confidence</p> <p><i>Long term FU (&gt;/=12 months):</i></p> <p>no significant differences between the groups</p> <p>GRADE: moderate confidence</p>	<p>See outcome “tube-related complications” (others were not reported).</p>	<p><b>SR:</b></p> <p>No external funding.</p> <p>The authors declare no conflict of interest.</p> <p><b>Primary studies:</b></p> <p>No information about COI in primary studies</p>	<p><b>SR quality:</b> moderate quality</p> <p><b>CONTRA:</b></p> <p>Due to significant heterogeneity (time period of using prophylactic or reactive feeding, time between PEG placement and the initiation of feeding etc.), the results have to be interpreted with caution.</p> <p><b>PRO:</b></p> <p>Cochrane RoB 2 assessment &amp;</p>
--	--	--	--	---	---	---	---

LoE/SR Characteristics	: Primary studies & patients	Study arms (intervention/control)	Outcomes	Main results	Adverse Events / Side effects	Funding / Conflict of interest (COI)	Methodological comments
		<p>weight loss &gt;1 kg.</p> <p><u>reactive</u>: PEG (rPEG) or NG (rNGT) tube inserted either prophylactically but EN regimen initiated only when clinically indicated or inserted reactively for immediate use.</p>		<p><b>2. tube-related complications</b></p> <p>“No significant difference was found in minor or major tube-related complications among all studies investigated”</p> <p>GRADE: low confidence</p> <p><b>3. dysphagia</b></p> <p>“Two different indirect assessment tools were used across the studies and all reported no significant difference in dysphagia between groups.”</p> <p>GRADE: very low confidence</p> <p>à “A definitive conclusion could not be reached due to small sample sizes, heterogeneity in the definitions and protocols for prophylactic and reactive EN approaches, variations in timepoints for outcome assessment and indirect dysphagia measures.”</p>			<p>GRADE certainty assessment</p> <p>Protocol registration</p> <p><b>Quality primary studies:</b></p> <p>The RCT (Sweden) reported in Silander et al. (2012, 2012) &amp; Axelsson et al. (2017) was rated “<b>moderate risk</b>”</p> <p>The RCT (Australia) reported in Brown et al. (2017a, 2017b) was rated “<b>low risk</b>”.</p>

\* 2 RCTs reported in 5 manuscripts: 1 RCT from Sweden (Silander 2012, Silander 2013, Axelsson 2017); 1 RCT from Australia (Brown 2017a; Brown 2017b). SR, systematic review (systematische Übersichtsarbeit); RCT, randomized controlled trial; n, number of participants; pPEG, Prophylactic Percutaneous Endoscopic Gastrostomy; rPEG, Reactive Percutaneous Endoscopic Gastrostomy; rNGT, Reactive Nasogastric Tube; EN, enteral; FU, Follow-up; RoB, Risk of bias (Verzerrungsrisiko); GRADE, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

**Ye & Chang et al. (2021):** In dieser systematischen Übersichtsarbeit (systematisches Review) wurde bei Patienten mit Krebs im Kopf-Hals-Bereich, die sich einer Strahlen- oder einer kombinierten Strahlen-Chemotherapie unterzogen, der Einfluss des Zeitpunktes („prophylaktisch“ oder „reaktiv“) einer enteralen Ernährung (Nährstoffe über eine Sonde direkt in den Magen) auf die Dauer der Sondenernährung, die Anzahl der sondenbedingten Komplikationen und auf Schluckstörungen untersucht. Hierzu wurden 2 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) (aus Schweden und Australien) mit insgesamt 265 Teilnehmern eingeschlossen. In den eingeschlossenen Studien wurde eine „prophylaktische“ Verabreichung der enteralen Ernährung (beginnend vor oder während der Krebsbehandlung = pPEG-Gruppe) mit einer „reaktiven“ Verabreichung (erst bei Bedarf = rEN-Gruppe) miteinander verglichen. Eine Studie zeigte, dass die Dauer der Sondenernährung bei der „prophylaktischen“ Verabreichung bedeutsam länger war (177 Tage), als bei der „reaktiven“ Verabreichung (122 Tage), was aber durch die andere Studie nicht bestätigt wurde, in der es keinen Unterschied gab. Die Autoren beurteilen die Vertrauenswürdigkeit dieses Ergebnisses als sehr niedrig. Beide Studien zeigen keinen Unterschied bei der Anzahl der sondenbedingten Komplikationen. Über die Auswirkungen auf Schluckstörungen kann keine Aussage getroffen werden, da für deren Erfassung nicht geeignete Instrumente verwendet wurden. Für die Interpretation der Ergebnisse gibt es einige Punkte zu beachten. Die Ergebnisse beruhen auf sehr wenigen Studien die eine starke Heterogenität zeigen, die vor allem auf den unterschiedlichen Zeitpunkten der Sondenplatzierung und des Beginns der Ernährung besteht. Die Ergebnisse sind somit mit Vorsicht zu interpretieren. Die Qualität der hier vorgestellten systematischen Übersichtsarbeit wird als gut bewertet. Die Autoren schlussfolgern, dass aufgrund der vorliegenden Studien, der Zeitpunkt der Sondenernährung möglicherweise wenig oder keine Auswirkungen auf die Dauer der Sondenernährung oder auf die sondenbedingten Komplikationen haben. Größere und gut durchgeführte Studien sind notwendig, um eine bessere Aussagesicherheit bezüglich des richtigen Zeitpunktes einer enteralen Ernährung für die hier untersuchten Parameter zu bekommen.

**Verknüpfte Empfehlungen:****Empfehlung 5.7:**

Die Sondenernährung ist transnasal oder perkutan möglich.

Bei längerfristiger Indikation zur enteralen Ernährung **sollte** eine PEG (perkutane endoskopische Gastrostomie) oder PEJ (perkutane endoskopische Jejunostomie) platziert werden.

**Literaturreferenzen:** [\[61\]](#)

LoE/SR Characteristics	Characteristics: Primary studies & patients	Study arms (intervention /control)	Outcomes	Main results	Adverse Events/ Side effects	Funding/ Conflict of interest (COI)	Methodological comments
------------------------	---	------------------------------------	----------	--------------	------------------------------	-------------------------------------	-------------------------

**Gomes et al. (2015):** Percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tube feeding for adults with swallowing disturbances (Review)

<b>LoE 1</b> SR & MA SR: 11 RCT (n=735) Cancer: 2 RCT (n=142) <u>Search:</u> -JAN 2014	Patients with swallowing disturbances or dysphagia (indications for nutritional support with any underlying diseases) Age: Adults <u>Countries:</u> Australia Egypt	1. Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) 2. Nasogastric tube (NGT) <u>Further information:</u> PEG: Performed by any method (e.g. pull & push)	<b>Prim. EP:</b> 1. Intervention failure (e.g. feeding interruption, blocking or leakage of the tube, no adherence to treatment). <b>Sec. EP:</b> 2. Nutritional status (any validated)	<b>1a. Intervention failure</b> (8 RCTs, incl. Corry, Sadavisan): Fewer participants in the PEG group experienced an intervention failure (risk ratio (RR) 0.18, 95% confidence interval (CI) 0.05 to 0.59, P=0.005; à <b>PEG in favour (also for cancer studies)</b> , see Analysis 1.1 below. <b>1b. Non-adherence to treatment</b> (1 RCT, Sadasivan) 6 weeks: RR 0.02, 95% CI 0.00 to 0.36	<b>4. AEs</b> (6 RCTs, incl. Corry, Sadavisan, n=597): No statistically significant difference between groups (high levels of statistical)	<b>SR:</b> Funding: CAPES - Ministry of Education for the postgraduate scholarship (Brazil) COI: Authors declare no conflict of interest.	<b>SR quality:</b> high quality <b>CONTRA:</b> Mainly indirect evidence (different conditions, only 2 cancer studies (n=142) High heterogeneity in most analysis <b>PRO:</b>
--	---	---	--	---	---	---	---

LoE/SR Characteristics	Characteristics: Primary studies & patients	Study arms (intervention /control)	Outcomes	Main results	Adverse Events/ Side effects	Funding/ Conflict of interest (COI)	Methodological comments
	Greece India Japan Malaysia Netherlands UK (4x)	methods, others). NGT: Irrespective of technique (e.g. conventional and looping).	instrument, such as upper-arm skin fold thickness, mid-arm circumference, body weight, serum albumin level, haemoglobin) 3. Mortality 4. Adverse events (AEs) (e.g. aspiration, haemorrhage, pneumonia, wound infection, sinusitis, fistula) 5. Time on enteral nutrition 6. Quality of life	6 months: RR 0.01, 95% CI 0.00 to 0.16) à statistically significantly à <b>PEG in favour</b> (see Analysis 1.2 below) <b>2. Nutritional status:</b> <b>a. Weight</b> (3 RCTs, n=148, inkl. Corry, Sadasivan) weight change from baseline: MD 3.11, 95% CI -0.52 to 6.75 àNo significant difference <b>b. Mid-arm circumference:</b> 2 RCTs, n=54, inkl. Corry): MD 1.58, 95% CI -0.11 to 3.27 No significant difference 2 RCTs, n= 115, inkl. Sadasivan): change from baseline: MD 1.16, 95% CI 1.01 to 1.31. Statistically significant à <b>PEG in favour</b> , see Analysis 1.15 below. <b>c. Serum albumin:</b> Sadasivan (n= 94): change in albumin levels from baseline: MD	heterogeneity I <sup>2</sup> =87%) <b>Pneumonia</b> (7 RCTs, incl. Corry, n=645) <b>PEG:</b> 31.93% (106 out of 332) <b>NGT:</b> 41.54% (130 out of 313) (RR 0.70, 95% CI 0.46 to 1.06) —> no significant difference <b>Reflux oesophagitis:</b> Douzinas 2006: less severe reflux was seen in the PEG group	<b>Primary studies:</b> No information about COI in primary studies	Cochrane RoB 2 assessment & GRADE certainty assessment Authors obtained further information from the study investigators (e.g. Bath 2009; <b>Corry 2008b</b> ) Protocol registration <b>Quality primary studies:</b> RoB: All studies have a high risk of bias, because intervention cannot be blinded.

LoE/SR Characteristics	Characteristics: Primary studies & patients	Study arms (intervention /control)	Outcomes	Main results	Adverse Events/ Side effects	Funding/ Conflict of interest (COI)	Methodological comments
			<p>(as measured by any validated instrument)</p> <p>7. Length of hospital stay</p> <p>8. Costs &amp; economic issues:</p>	<p>0.12, 95% CI 0.11 to 0.14 → statistically significant → <b>PEG in favour</b>, see Analysis 1.17 below.</p> <p><b>d. Haemoglobin</b> (1 RCT, n=94, Sadasivian):</p> <p>Change from baseline: MD 0.59, 95% CI 0.49 to 0.69 → statistically significant → <b>PEG in favour</b>, see Analysis 1.18 below.</p> <p><b>3. Mortality</b> (9 RCTs, n=644, incl. Corry): No significant difference</p> <p><b>5. Time on enteral nutrition</b> (2 RCTs, n=119): No significant difference</p> <p><b>6. QoL:</b> (2 RCTs, Corry, Sadavisan with EORTC QLQ-H&amp;N35 scale):</p> <p><b>inconvenience</b> (RR 0.03, 95% CI 0.00 to 0.29; P=0.002)</p> <p><b>discomfort</b> (RR 0.03, 95% CI 0.00 to 0.29; P=0.002)</p> <p><b>altered body image</b> (RR 0.01, 95% CI 0.00 to 0.18; P=0.001)</p>	<p>(statistically significant)</p> <p>Yata 2001: RR 0.45, 95% CI 0.22 to 0.92. statistically significant result that favoured the PEG group.</p> <p><b>→ PEG in favour</b></p>		

LoE/SR Characteristics	Characteristics: Primary studies & patients	Study arms (intervention /control)	Outcomes	Main results	Adverse Events/ Side effects	Funding/ Conflict of interest (COI)	Methodological comments
				<p><b>social activities</b> (RR 0.01, 95% CI 0.00 to 0.18; n= 100, P=0.001), <b>in favour of PEG</b></p> <p>see Analysis 1.22 below.</p> <p>Pain &amp; ease of learning à No statistically significant difference</p> <p><b>7. Length of hospital stay</b> (2 RCTs, n= 381). No significant difference</p> <p><b>8. Costs &amp; economic issues:</b></p> <p>Corry 2008: „cost of each feeding tube is \$26 for a NGT and \$110 for a PEG tube" and "The insertion costs are significantly different as the NGT are inserted by nursing staff in outpatients and the PEG tubes are inserted by surgeons in theatre. The cost for insertion of a NGT is \$50 (includes nursing time and cost of chest X-ray), whereas the cost of insertion of a PEG tube is \$626".</p>			

SR, systematic review (systematische Übersichtsarbeit); MA, Meta-Analyse; RCT, randomized controlled trial; n, number of participants; NI, no information; Prim. EP, Primary Endpoint; Sec. EP, Secondary Endpoint; RoB, Risk-of-Bias (Verzerrungsrisiko).  
2 cancer studies:

Sadavisan, 2012 (India; n=100 patients with advanced stage 2 or 3 squamous cell carcinoma of the head and neck, scheduled either for radical surgery with adjuvant radiotherapy (RT), chemo-RT, or for concurrent chemo and radiation therapy)

Corry, 2008 (Australia; n= 42 patients with squamous cell carcinoma of the head and neck planned for curative radiotherapy or chemoradiation

9 studies with other conditions:

**Gomes et al. (2015):** In dieser systematischen Übersichtsarbeit (systematisches Review) wurde bei erwachsenen Patienten mit Schluckstörungen und verschiedenen zugrunde liegenden Erkrankungen zwei enterale Ernährungsverfahren (Nährstoffe über eine Sonde direkt in den Magen) miteinander verglichen. Bei der Ernährung über eine nasogastrale Sonde (NGT) wird die Ernährungssonde durch die Nase in den Magen gelegt und bei der perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) durch einen kleinen Schnitt im Bauch in den Magen eingeführt. Die untersuchten und zwischen den beiden Verfahren (PEG versus NGT) verglichenen Parameter waren: Probleme durch das Verfahren selber (z.B. Unterbrechung oder Abbruch der Nahrungszufuhr, Verstopfung oder Undichtigkeit der Sonde) Ernährungszustand, Versterben der Patienten (Mortalität), Neben- und Wechselwirkungen, die Zeitspanne der künstlichen Ernährung, die Lebensqualität, die Länge des Krankenhausaufenthaltes und die Kosten. Hierzu wurden 11 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) eingeschlossen, von denen 2 RCT mit Krebspatienten durchgeführt wurde. Im Folgenden werden nur die Ergebnisse zu Krebspatienten berichtet, außer es ist explizit erwähnt, dass auch Daten anderer Patienten zum Ergebnis beigetragen haben. Die statistischen Analysen zeigten einen bedeutsamen, aber zum Teil geringen Vorteil des PEG-Verfahrens gegenüber dem NGT-Verfahren bei den Parametern Probleme durch das Verfahren selber, dem Ernährungszustand (nur wenn der Arm-Umfang gemessen wurde und bei Laborwerten), und bei der Lebensqualität in den Bereichen Unannehmlichkeiten, Unbequemlichkeit, verändertes Körperbild und soziale Aktivitäten. Bei den Analysen zu Neben- und Wechselwirkungen zeigten sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Gruppen (z. Bps. Lungenentzündung), außer für Reflux-Ösophagitis (Entzündung der Speiseröhre durch Magensafttrückfluss) die in der NGT-Gruppe bedeutsam häufiger vorkam (Ergebnis nicht von Krebspatienten). Die Kosten für das PEG-Verfahren lagen signifikant höher, als für das NGT-Verfahren. Alle anderen untersuchten Parameter zeigten keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Für die Interpretation der Ergebnisse gibt es einige Punkte zu beachten. Die Anzahl der Patienten in den zwei Krebsstudien (n=142) ist sehr gering und manche Ergebnisse beruhen nur auf einer der beiden Studien. Zudem zeigen die Studien ein hohes Verzerrungsrisiko. Insgesamt sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind. Die Qualität der hier vorgestellten systematischen Übersichtsarbeit wird als sehr gut bewertet.

## Kapitel 5.2: Ernährungstherapie bei operativer Tumortherapie

### Kapitel 5.2.1: Indikation

#### Verknüpfte Empfehlungen:

#### Empfehlung 5.11:

Eine postoperative parenterale Ernährung angereichert mit Omega-3-Fettsäuren **sollte** bei Patienten eingesetzt werden, die enteral nicht ausreichend ernährt werden können und daher eine überwiegend parenteral oder kombiniert enteral/parenterale Ernährung benötigen.

**Literaturreferenzen:** [\[62\]](#), [\[63\]](#), [\[64\]](#), [\[65\]](#), [\[66\]](#), [\[67\]](#), [\[68\]](#)

Informationen zur Quelle	
Text der Original-Empfehlung (ggf. Nr. Seite, Link)	<p><b>Empfehlung 11: Eine postoperative parenterale Ernährung mit Supplementierung von Omega-3-Fettsäuren sollte bei Patienten eingesetzt werden, die enteral nicht ausreichend ernährt werden können und daher eine überwiegend parenteral oder kombiniert enteral/parenterale Ernährung benötigen. (BM, HE) (modifiziert, Stand 2022)</b></p> <p>Empfehlungsgrad B, Starker Konsens 100 % Zustimmung</p> <p>Kapitel 3.4, S. 252</p>
Quell-Leitlinie (Titel, Versionsnummer, Zitation, ggf. Link,)	<p>S3-Leitlinie Klinische Ernährung in der Chirurgie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) e. V.</p> <p>Version 3.0, Stand: 31.10.2022; <a href="https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/073-005">https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/073-005</a></p> <p>Aktuelle Ernährungsmedizin 2023; 48(04): 237-290; DOI: 10.1055/a-2104-9792</p> <p><a href="https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/a-2104-9792">https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/a-2104-9792</a></p>
AGREE II-Bewertung Domäne 3 + 6	Domäne 3: 77%

Informationen zur Quelle	
	Domäne 6: 86%
Informationen zur Evidenzgrundlage in der Quell-Leitlinie	
PICO-Fragestellung in der Quell-Leitlinie	Die Leitlinie gibt die PICO-Fragestellung in Form einer Schlüsselfrage an: Gibt es eine Indikation für eine parenterale Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren?
Datum der Recherche	01.01.2016 - 27.12.2020
Anzahl der Studien, Studientyp, Referenzierung	<p>7 Studien: 7 SR/MA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 7 Systematische Reviews mit Meta-Analyse: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Lu S, Yang Z, Tang H, Sun X, Wang B, Qu J, et al. Associations between omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation and surgical prognosis in patients with gastrointestinal cancer: A systematic review and meta-analysis. Food Chem (Oxf). 2022;4: 100099. (MA, LoE 1++)</li> <li>○ Pradelli L, Mayer K, Klek S et al. omega-3 Fatty-Acid Enriched Parenteral Nutrition in Hospitalized Patients: Systematic Review With Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2020; 44: 44-57. doi: 10.1002/jpen.1672 (MA, LoE 1++)</li> <li>○ Mocellin MC, Fernandes R, Chagas TR et al. A meta-analysis of n-3 polyunsaturated fatty acids effects on circulating acute-phase protein and cytokines in gastric cancer. Clin Nutr 2018; 37: 840-850. doi: 10.1016/j.clnu.2017.05.008 (MA, LoE 1++)</li> <li>○ Li NN, Zhou Y, Quin XP, Chen Y, He D, Feng JY, Wu XT Does intravenous fish oil benefit patients post-surgery? A meta-analysis of randomised controlled trials. Clin Nutr 2014; 33: 226-239. (MA, LoE 1++)</li> <li>○ Tian H, Yao X, Zeng R, Sun R, Tian H, Shi C, Li L, Tian J, Yang K Safety and efficacy of a new parenteral lipid emulsion (SMOF) for surgical patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Nutr.Rev.2013; 71: 815-821. (MA, LoE 1+)</li> <li>○ Pradelli L, Mayer K, Muscaritoli M, Heller AR n-3 fatty acid-enriched parenteral nutrition regimens in elective surgical and ICU patients: a meta-analysis. Crit.Care 2012; 16): R184. (MA, LoE 1++)</li> </ul> </li> </ul>

Informationen zur Quelle	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Chen B, Zhou Y, Yang P, Wan HW, Wu XT Safety and efficacy of fish oil-enriched parenteral nutrition regimen on postoperative patients undergoing major abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2010; 34: 387-394. (MA, LoE 1++)</li> </ul>
Link zu Evidenztabelle/ zusammenfassenden Evidenzdarstellung einschließlich Angabe LoE/Quality of Evidence	Zusätzliches Material 1: Evidenztabelle <a href="https://www.thieme-connect.de/media/akternmed/202304/supmat/10-1055-a-2104-9792-21049792-0001.pdf">https://www.thieme-connect.de/media/akternmed/202304/supmat/10-1055-a-2104-9792-21049792-0001.pdf</a>
Sofern nicht Oxford LoE- Klassifikation bzw. GRADE- Methodik in der Quell-LL angewendet wurde: Übertragung der Evidenzgraduierung	Graduierung in der adaptierten Leitlinie nach SIGN (2014), siehe oben LoE zu jeder Studie --> Level of Evidence nach Oxford 2011 neu eingeschätzt: LoE 1
Ggfs. Interpretation der Evidenz/ Evidence to decision	NA
Informationen zum Umgang in der Ziel-Leitlinie	
Empfehlung wurde ...	<input checked="" type="checkbox"/> adoptiert (Keine Modifikation der Empfehlung; 1: 1-Übersetzung; ggf. Anpassung an ‚Leitliniensprache‘ in Dtl. (soll/sollte/kann). Eventuell redaktionelle Änderungen.

Informationen zur Quelle			
	<b>Wortlaut der Empfehlung: Eine postoperative parenterale Ernährung angereichert mit Omega-3-Fettsäuren sollte bei Patienten eingesetzt werden, die enteral nicht ausreichend ernährt werden können und daher eine überwiegend parenteral oder kombiniert enteral/parenterale Ernährung benötigen.</b>		
	<input type="checkbox"/> adaptiert		
	Welche Modifikationen der Empfehlung wurden vorgenommen?		
	<table border="1"> <tr> <td>Begründung für Modifikation</td> <td>Entsprechend der Diskussion in der Expertengruppe im AG-Treffen am 02.09.2024</td> </tr> </table>	Begründung für Modifikation	Entsprechend der Diskussion in der Expertengruppe im AG-Treffen am 02.09.2024
Begründung für Modifikation	Entsprechend der Diskussion in der Expertengruppe im AG-Treffen am 02.09.2024		
	Wortlaut der Empfehlung:		
Datum der Einschätzung	Finale Auswahl und Besprechung der zu adaptierenden Empfehlungen wurde im AG-Treffen am 02.09.2024 besprochen.		

**Verknüpfte Empfehlungen:****Empfehlung 5.12:**

Patienten, die sich einer größeren Tumoroperation unterziehen, **kann** präoperativ oder perioperativ eine Immunonutrition (angereichert mit Arginin, Omega-3-Fettsäuren, Ribonukleotiden) angeboten werden.

**Literaturreferenzen:** [\[69\]](#), [\[70\]](#), [\[71\]](#), [\[72\]](#), [\[73\]](#), [\[74\]](#), [\[75\]](#), [\[76\]](#), [\[77\]](#), [\[78\]](#), [\[79\]](#), [\[80\]](#), [\[81\]](#), [\[82\]](#), [\[83\]](#), [\[84\]](#), [\[85\]](#), [\[86\]](#), [\[87\]](#), [\[88\]](#), [\[89\]](#), [\[90\]](#), [\[91\]](#), [\[92\]](#), [\[93\]](#), [\[94\]](#), [\[95\]](#), [\[96\]](#), [\[97\]](#), [\[98\]](#), [\[99\]](#), [\[100\]](#), [\[101\]](#), [\[102\]](#), [\[103\]](#), [\[104\]](#)

Informationen zur Quelle	
Text der Original-Empfehlung (ggf. Nr. Seite, Link)	<b>Empfehlung 12: Patienten, die sich einer größeren Tumoroperation unterziehen, kann präoperativ oder perioperativ eine Immunonutrition (angereichert mit Arginin, Omega-3-Fettsäuren, Ribonukleotiden) angeboten werden. (BM, HE) (modifiziert, Stand 2022)</b>  Empfehlungsgrad 0, Starker Konsens 91 % Zustimmung  Kapitel 3.5, S. 252
Quell-Leitlinie (Titel, Versionsnummer, Zitation, ggf. Link,)	S3-Leitlinie Klinische Ernährung in der Chirurgie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) e. V. Version 3.0, Stand: 31.10.2022; <a href="https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/073-005">https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/073-005</a>  Aktuelle Ernährungsmedizin 2023; 48(04): 237-290; DOI: 10.1055/a-2104-9792  <a href="https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/a-2104-9792">https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/a-2104-9792</a>
AGREE II-Bewertung Domäne 3 + 6	Domäne 3: 77% Domäne 6: 86%
Informationen zur Evidenzgrundlage in der Quell-Leitlinie	

Informationen zur Quelle	
PICO-Fragestellung in der QuellLeitlinie	Die Leitlinie gibt die PICO-Fragestellung in Form einer Schlüsselfrage an:  Gibt es eine Indikation für eine bestimmte orale/ enterale Formel, die mit unterschiedlichen, immunologisch wirksamen Nährstoffkombinationen (Immunonutrition) angereichert ist?
Datum der Recherche	01.01.2016 - 27.12.2020
Anzahl der Studien, Studientyp, Referenzierung	<p>37 Studien: 1 Umbrella-Review; 32 MA/3SR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 Umbrella-Review: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Slim K, Badon F, Vacheron CH et al. Umbrella review of the efficacy of perioperative immunonutrition in visceral surgery. Clin Nutr ESPEN 2022; 48: 99-108. DOI: 10.1016/j.clnesp.2022.02.015</li> </ul> </li> <li>• 32 Systematische Reviews mit Meta-Analyse: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Matsui R, Sagawa M, Sano A, Sakai M, Hiraoka SI, Tabei I, Imai T, Matsumoto H, Onogawa S, Sono N, Nagata S, Ogawa R, Wakiyama S, Miyazaki Y, Kumagai K, Tsutsumi R, Okabayashi T, Uneno Y, Higashibeppu N, Kotani J. Impact of Perioperative Immunonutrition on Postoperative Outcomes for Patients Undergoing Head and Neck or Gastrointestinal Cancer Surgeries: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Ann Surg. 2024 Mar 1;279(3): 419-428. doi: 10.1097/SLA.0000000000006116. Epub 2023 Oct 26. PMID: 37882375; PMCID: PMC10829905.</li> <li>○ Khan A, Wong J, Riedel B, Laing E, Beaumont A, Kong J, Warriar S, Heriot A. The Impact of Peri-operative Enteral Immunonutrition on Post-operative Complications in Gastrointestinal Cancer Surgery: A Meta-Analysis. Ann Surg Oncol. 2023 Jun;30(6): 3619-3631. doi: 10.1245/s10434-023-13265-1. Epub 2023 Feb 23. PMID: 36820938.</li> <li>○ Shen J, Dai S, Li Z, Dai W, Hong J, Huang J, et al. Effect of Enteral Immunonutrition in Patients Undergoing Surgery for Gastrointestinal Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Front Nutr. 2022;9: 941975. (MA, LoE 1++)</li> <li>○ Dushianthan A, Cusack R, Burgess VA et al. Immunonutrition for Adults With ARDS: Results From a Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. Respir Care 2020; 65: 99-110. doi: 10.4187/respcare.06965 (MA, LoE 1++)</li> <li>○ Yu K, Zheng X, Wang G et al. Immunonutrition vs Standard Nutrition for Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis (Part 1). JPEN J Parenter Enteral Nutr 2020; 44: 742-767. doi: 10.1002/jpen.1736 (MA, LoE 1++)</li> </ul> </li> </ul>

## Informationen zur Quelle

- Mingliang W, Zhangyan K, Fangfang F et al. Perioperative immunonutrition in esophageal cancer patients undergoing esophagectomy: the first meta-analysis of randomized clinical trials. *Dis Esophagus* 2020; 33. doi: 10.1093/dote/doz111 (MA, LoE 1++)
- Zhang X, Chen X, Yang J et al. Effects of nutritional support on the clinical outcomes of well-nourished patients with cancer: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2020; 74: 1389-1400. doi: 10.1038/s41430-020-0595-6 (MA, LoE 1++)
- Li XK, Zhou H, Xu Y et al. Enteral immunonutrition versus enteral nutrition for patients undergoing oesophagectomy: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2020; 30: 854-862. doi: 10.1093/icvts/ivaa022 (MA, LoE 1+)
- Yang FA, Chen YC, Tiong C. Immunonutrition in Patients with Pancreatic Cancer Undergoing Surgical Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients* 2020; 12: 2798. doi: 10.3390/nu12092798 (MA, LoE 1++)
- Wong CS, Praseedom R, Liao SS. Perioperative immunonutrition in hepatectomy: A systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg* 2020; 24: 396-414. doi: 10.14701/ahbps.2020.24.4.396 (MA, LoE 1++)
- Gao B, Luo J, Liu Y et al. Clinical Efficacy of Perioperative Immunonutrition Containing Omega-3-Fatty Acids in Patients Undergoing Hepatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Nutr Metab* 2020; 76: 375-386. doi: 10.1159/000509979 (MA, LoE 1++)
- Guan H, Chen S, Huang Q. Effects of Enteral Immunonutrition in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Nutr Metab* 2019; 74: 53-61. doi: 10.1159/000495468 (MA, LoE 1+)
- Zhang B, Najarali Z, Ruo L et al. Effect of Perioperative Nutritional Supplementation on Postoperative Complications—Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gastrointest Surg* 2019. 1-12 (MA, LoE 1++)
- Adiamah A, Skorepa P, Weimann A et al. The Impact of Preoperative Immune Modulating Nutrition on Outcomes in Patients Undergoing Surgery for Gastrointestinal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg* 2019; 270: 247-256. doi: 10.1097/SLA.0000000000003256 (MA, LoE 1++)
- Cheng Y, Zhang J, Zhang L et al. Enteral immunonutrition versus enteral nutrition for gastric cancer patients undergoing a total gastrectomy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2018; 18: 11. doi: 10.1186/s12876-018-0741-y (MA, LoE 1++)
- Zhang C, Chen B, Jiao A et al. The benefit of immunonutrition in patients undergoing hepatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 86843- 86852. doi: 10.18632/oncotarget.20045 (MA, LoE 1+)
- Song GM, Liu XL, Bian W et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy of different enteral immunonutrition formulas in patients underwent gastrectomy. *Oncotarget* 2017; 8: 23376-23388. doi: 10.18632/oncotarget.15580 (NMA, LoE 1-)

## Informationen zur Quelle

- Hegazi RA, Hustead DS, Evans DC Preoperative standard oral nutrition supplements vs immunonutrition: Results of a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Surg*; 2016; 219: 1078-1087. (MA, LoE 1++)
- Wong CS, Aly EH The effects of enteral immunonutrition in upper gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2016; 29: 137-150. (MA, LoE 1++)
- Song GM, Tan X, Liang H, Yi LJ, Zhou JG, Zeng Z, Shuai T, Ou YX, Zhang L, Wang Y. Role of Enteral Immunonutrition in Patients Undergoing Surgery for Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1311 (MA, LoE 1++)
- Song GM, Tian X, Zhang L, Ou YX, Yi LJ, Shuai T, Zhou JG, Zeng Z, Yang HL Immunonutrition Support for Patients Undergoing Surgery for Gastrointestinal Malignancy: Preoperative, Postoperative, or Perioperative? A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)* 94(29): e1225 (MA, LoE 1++)
- Marimuthu K, Varadhan KK, Ljungqvist O, Lobo DN A meta-analysis of the effect of combinations of immune modulating nutrients on outcome in patients undergoing major open gastrointestinal surgery. *Ann Surg* 2012; 255: 1060-1068. (MA, LoE 1++)
- Osland E, Hossain MB, Khan S, Memon MA Effect of Timing of Pharmaconutrition (Immunonutrition) Administration on Outcomes of Elective Surgery for Gastrointestinal Malignancies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 38: 53-69.
- Zhang Y, Gu Y, Guo T, Li Y, Ca H Perioperative immunonutrition for gastrointestinal cancer: A systematic review of randomized controlled trials. *Surg Oncol* 2012; 21: e87- e95 (MA, LoE 1++)
- Cerantola Y, Hubner M, Grass F, Demartines N, Schafer M Immunonutrition in gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2011; 98: 37-48. (MA, LoE 1++)
- Drover JW, Dhaliwal R, Weitzel L, Wischmeyer PE, Ochoa JB, Heyland DK Perioperative use of arginine-supplemented diets: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Surg* 2011; 212: 385-99, 399.e1. (MA, LoE 1++)
- Montejo JC, Zarazaga A, Lopez-Martinez J, Urrutia G, Roque M, Blesa AL, Celaya S, Conejero R, Galban C, Garcia de Lorenzo A, Grau T, Mesejo A, Ortiz-Leyba C, Planas M, Ordonez J, Jimenez FJ, Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr* 2003; 22: 221-233. (MA, LoE 1++)
- Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB Combination of arginine and omega-3 fatty acids enteral nutrition in critically ill and surgical patients: a meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2010; 3: 459-469. (MA, LoE 1++)
- Marik PE, Zaloga GP Immunonutrition in high-risk surgical patients: a systematic review and analysis of the literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010; 34: 378-386. (MA, LoE 1++)

Informationen zur Quelle	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Waitzberg DL, Saito H, Plank LD, Jamison GG, Jagannath P, Hwang TL, Mijares JM, Bihari D Postsurgical infections are reduced with specialized nutritional support. <i>World J Surg</i>; 2006; 30: 1592-1604. (MA, LoE 1++)</li> <li>○ Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. <i>Crit Care Med</i> 1999; 27: 2799-2805. (MA, LoE 1++)</li> <li>○ Heys SD, Walker LG, Smith I, Eremin O Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. <i>Ann Surg</i> 1999; 229: 467-477. (MA, LoE 1++)</li> <li>• 3 Systematische Reviews: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Howes N, Lewis SJ, Thomas S. Immunonutrition for patients undergoing surgery for head and neck cancer. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2014. doi: 10.1002/14651858.Cd010954. doi: 10.1002/14651858.Cd010954 (SR, LoE 1+)</li> <li>○ Stableforth WD, Thomas S, Lewis SJ A systematic review of the role of immunonutrition in patients undergoing surgery for head and neck cancer. <i>Int J Oral Maxillofac Surg</i> 2009; 38: 103-110. (SR, LoE 1++)</li> <li>○ Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner U Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. <i>JAMA</i> 2001; 286: 944-953. (SR, LoE 1++)</li> </ul> </li> </ul>
Link zu Evidenztabelle/ zusammenfassender Evidenzdarstellung einschließlich Angabe LoE/Quality of Evidence	Zusätzliches Material 1: Evidenztabelle  <a href="https://www.thieme-connect.de/media/akternmed/202304/supmat/10-1055-a-2104-9792-21049792-0001.pdf">https://www.thieme-connect.de/media/akternmed/202304/supmat/10-1055-a-2104-9792-21049792-0001.pdf</a>
Sofern nicht Oxford LoE- Klassifikation bzw. GRADE-Methodik in der Quell-LL angewendet wurde: Übertragung der Evidenzgraduierung	Graduierung in der adaptierten Leitlinie nach SIGN (2014), siehe oben LoE zu jeder Studie  --> Level of Evidence nach Oxford 2011 neu eingeschätzt: LoE 1

Informationen zur Quelle		
Ggfs. Interpretation der Evidenz/ Evidence to decision	NA	
Informationen zum Umgang in der Ziel-Leitlinie		
Empfehlung wurde ...	<input checked="" type="checkbox"/> adoptiert (Keine Modifikation der Empfehlung; 1: 1-Übersetzung; ggf. Anpassung an ‚Leitliniensprache‘ in Dtl. (soll/sollte/kann). Eventuell redaktionelle Änderungen. <b>Wortlaut der Empfehlung: Patienten, die sich einer größeren Tumoroperation unterziehen, kann präoperativ oder perioperativ eine Immunonutrition (angereichert mit Arginin, Omega-3-Fettsäuren, Ribonukleotiden) angeboten werden.</b>	
	<input type="checkbox"/> adaptiert	
	Welche Modifikationen der Empfehlung wurden vorgenommen?	NA
	Begründung für Modifikation	NA
	Wortlaut der Empfehlung:	
Datum der Einschätzung	Finale Auswahl und Besprechung der zu adaptierenden Empfehlungen wurde im AG-Treffen am 02.09.2024 besprochen.	

## Kapitel 5.2.2: Prähabilitation

### Verknüpfte Empfehlungen:

Die Empfehlung zur Erhaltung und Verbesserung körperlicher Aktivität, ausgewogener Ernährung und Nikotin-/Alkoholverzicht vor einer Tumoroperation ist als internationaler Standard anzusehen.

Auf eine darüber hinausgehende intensivierete ressourcenaufwändige Prähabilitation mit strukturierten Programmen

**kann**

verzichtet werden.

**Literaturreferenzen:** [\[105\]](#), [\[106\]](#), [\[107\]](#), [\[108\]](#), [\[109\]](#), [\[110\]](#), [\[111\]](#), [\[112\]](#), [\[113\]](#), [\[114\]](#), [\[115\]](#)

Informationen zur Quelle	
Text der Original-Empfehlung (ggf. Nr. Seite, Link)	<p><b>Empfehlung 4.8: Die Empfehlung zur Erhaltung und Verbesserung körperlicher Aktivität, ausgewogener Ernährung und Nikotin-/Alkoholverzicht vor einer Tumoroperation ist als internationaler Standard anzusehen. Auf eine darüber hinausgehende intensivierete ressourcenaufwändige Prähabilitation mit strukturierten Programmen kann verzichtet werden. (2023)</b></p> <p>Empfehlungsgrad 0, Konsens</p> <p>Kapitel 4.3, S. 34</p>
Quell-Leitlinie (Titel, Versionsnummer, Zitation, ggf. Link,)	<p>S3-Leitlinie Perioperatives Management bei gastrointestinalen Tumoren (POMGAT), Version 1.0 – November 2023</p> <p><a href="https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/perioperatives-management-bei-gastrointestinalen-tumoren-pomgat">https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/perioperatives-management-bei-gastrointestinalen-tumoren-pomgat</a></p>
AGREE II-Bewertung Domäne 3 + 6	<p>Domäne 3: 95% Domäne 6: 93%</p>
Informationen zur Evidenzgrundlage in der Quell-Leitlinie	

Informationen zur Quelle	
PICO-Fragestellung in der QuellLeitlinie	<p>Tabelle 2: Einschlusskriterien für die Literatursuche nach dem PICO-Schema</p> <p>Patient bzw. Problem: Patient mit tumorbedingter gastrointestinaler Operation. Bei einigen Fragen wurde nur eine Subgruppe (z. B. nur ein bestimmtes Operationsspektrum) berücksichtigt.</p> <p>Intervention: Definition der untersuchten perioperativen Maßnahme</p> <p>Comparison: Definition der Kontrollgruppe</p> <p>Outcomes Die Berichterstattung über bestimmte Outcomes war kein Einschlusskriterium. Studien wurden auch dann eingeschlossen, wenn keines der vordefinierten, zu untersuchenden Outcomes berichtet wurde.</p> <p>Study type: RCTs und systematische Reviews mit Meta-Analysen von RCTs wurden berücksichtigt. Meta-Analysen, die RCTs und Nicht-RCTs enthalten, waren ebenfalls zulässig, wenn eine Subgruppenanalyse nur mit RCTs berechnet wurde.</p>
Datum der Recherche	Nicht gefunden
Anzahl der Studien, Studientyp, Referenzierung	<p>11 Studien: 1 Umbrella Review; 4 SR/MA; 6 RCT</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 Umbrella Review: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mclsaac D, Gill M, Boland L, Hutton B, Branje K, Shaw J, et al. Prehabilitation in adult patients undergoing surgery: an umbrella review of systematic reviews. <i>Br J Anaesth.</i> 2022;128(2): 244- 257. URL: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34922735/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34922735/</a></li> </ul> </li> <li>• 4 Systematisches Review/Meta-Analyse: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Molenaar C, van Rooijen S, Fokkenrood H, Roumen R, Janssen L, Slooter G. Prehabilitation versus no prehabilitation to improve functional capacity, reduce postoperative complications and improve quality of life in colorectal cancer surgery. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2022;5: CD013259. URL: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35588252/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35588252/</a></li> <li>○ Daniels S, Lee M, George J, Kerr K, Moug S, Wilson T, et al. Prehabilitation in elective abdominal cancer surgery in older patients: systematic review and meta-analysis. <i>BJS Open.</i> 2020;; URL: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32959532/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32959532/</a></li> </ul> </li> </ul>

Informationen zur Quelle	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Lambert J, Hayes L, Keegan T, Subar D, Gaffney C. The Impact of Prehabilitation on Patient Outcomes in Hepatobiliary, Colorectal, and Upper Gastrointestinal Cancer Surgery: A PRISMA- Accordant Meta-analysis. <i>Ann Surg.</i> 2021;274(1): 70-77. URL: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33201129/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33201129/</a></li> <li>○ Waterland J, McCourt O, Edbrooke L, Granger C, Ismail H, Riedel B, et al. Efficacy of Prehabilitation Including Exercise on Postoperative Outcomes Following Abdominal Cancer Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Front Surg.</i> 2021;8: 628848. URL: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33816546/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33816546/</a></li> <li>• 6 RCT: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Berkel A, Bongers B, Kotte H, Weltevreden P, de Jongh F, Eijsvogel M, et al. Effects of Community-based Exercise Prehabilitation for Patients Scheduled for Colorectal Surgery With High Risk for Postoperative Complications: Results of a Randomized Clinical Trial. <i>Ann Surg.</i> 2022;275(2): e299-e306. URL: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33443905/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33443905/</a></li> <li>○ Fulop A, Lakatos L, Susztak N, Szijarto A, Banky B. The effect of trimodal prehabilitation on the physical and psychological health of patients undergoing colorectal surgery: a randomized clinical trial. <i>Anaesthesia.</i> 2021;76(1): 82-90. URL: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32761611/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32761611/</a></li> <li>○ Liu K, Ji S, Xu Y, Diao Q, Shao C, Luo J, et al. Safety, feasibility, and effect of an enhanced nutritional support pathway including extended preoperative and home enteral nutrition in patients undergoing enhanced recovery after esophagectomy: a pilot randomized clinical trial. <i>Dis Esophagus.</i> 2020;33(2): URL: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31329828/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31329828/</a></li> <li>○ Peng L, Wang W, Chen J, Jin J, Min S, Qin P. Implementation of the pre-operative rehabilitation recovery protocol and its effect on the quality of recovery after colorectal surgeries. <i>Chin Med J (Engl).</i> 2021;134(23): 2865-2873. URL: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34732661/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34732661/</a></li> <li>○ Steffens D, Young J, Beckenkamp P, Ratcliffe J, Rubie F, Ansari N, et al. Feasibility and acceptability of a preoperative exercise program for patients undergoing major cancer surgery: results from a pilot randomized controlled trial. <i>Pilot Feasibility Stud.</i> 2021;7(1): 27. URL: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33441181/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33441181/</a></li> <li>○ Waller E, Sutton P, Rahman S, Allen J, Saxton J, Aziz O. Prehabilitation with wearables versus standard of care before major abdominal cancer surgery: a randomised controlled pilot study (trial registration: NCT04047524). <i>Surg Endosc.</i> 2022;36(2): 1008-1017. URL: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33723969/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33723969/</a></li> </ul> </li> </ul>
Link zu Evidenztabellen/ zusammenfassenden	LL-POMGAT_Evidenzbericht 1.0:

Informationen zur Quelle	
Evidenzdarstellung einschließlich Angabe LoE/Quality of Evidence	<a href="https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/POMGAT/Version_1/LL_POMGAT_Evidenzbericht_1.0.pdf">https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/POMGAT/Version_1/LL_POMGAT_Evidenzbericht_1.0.pdf</a>
Sofern nicht Oxford LoE-Klassifikation bzw. GRADE-Methodik in der Quell-LL angewendet wurde: Übertragung der Evidenzgraduierung	<p>⊕⊕⊕⊖: Mortalität: Kein Effekt (OR 1,04; 95% KI 0,51 bis 2,12) ⊕⊕⊖⊖: Komplikationsrate (global): Kein Effekt (OR 0,79; 95% KI 0,60 bis 1,02) ⊕⊕⊖⊖: Komplikationsrate (pulmonal): Fragliche Reduktion (OR 0,59; 95% KI 0,33 bis 1,06)</p> <p>⊕⊕⊖⊖: Komplikationen (Clavien-Dindo &gt; 2): Kein Effekt (OR 0,79; 95% KI 0,44 bis 1,40)</p> <p>⊕⊕⊖⊖: Krankenhausverweildauer: Kein Effekt (MD -0,07 Tage; 95% KI -0,57 bis 0,44)</p> <p>⊕⊕⊖⊖: Verweildauer auf Intensivstation: Kein Effekt (MD -0,02; 95% KI -0,54 bis 0,49)</p> <p>⊕⊕⊖⊖: Gangausdauer: Verbesserung der Gangausdauer (MD 36,08 m; 95% KI 20,95 bis 51,20) ⊕⊕⊖⊖: Lebensqualität: Kein Effekt (SMD 0,34; 95% KI -0,54 bis 1,21) ⊕⊕⊖⊖: Depression Kein Effekt (MD 0,22 HADS-Punkte; 95% KI -1,41 bis 1,85) ⊕⊕⊖⊖: Krankenhausbedingte Angst: Kein Effekt (MD -0,15 HADS-Punkte; 95% KI -0,97 bis 0,67)</p>
Ggfs. Interpretation der Evidenz/ Evidence to decision	s.o. GRADE
Informationen zum Umgang in der Ziel-Leitlinie	
Empfehlung wurde ...	<p><input checked="" type="checkbox"/> adoptiert (Keine Modifikation der Empfehlung; 1: 1-Übersetzung; ggf. Anpassung an ‚Leitliniensprache‘ in Dtl. (soll/sollte/kann). Eventuell redaktionelle Änderungen.</p> <p><b>Wortlaut der Empfehlung: Die Empfehlung zur Erhaltung und Verbesserung körperlicher Aktivität, ausgewogener Ernährung und Nikotin-/Alkoholverzicht vor einer Tumoroperation ist als internationaler Standard anzusehen. Auf eine darüber hinausgehende intensivierte ressourcenaufwändige Prähabilitation mit strukturierten Programmen kann verzichtet werden.</b></p>

Informationen zur Quelle					
	<input type="checkbox"/> adaptiert				
	<table border="1"> <tr> <td>Welche Modifikationen der Empfehlung wurden vorgenommen?</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>Begründung für Modifikation</td> <td>NA</td> </tr> </table>	Welche Modifikationen der Empfehlung wurden vorgenommen?	NA	Begründung für Modifikation	NA
Welche Modifikationen der Empfehlung wurden vorgenommen?	NA				
Begründung für Modifikation	NA				
	Wortlaut der Empfehlung:				
Datum der Einschätzung	Finale Auswahl und Besprechung der zu adaptierenden Empfehlungen wurde im AG-Treffen am 02.09.2024 besprochen.				

## Kapitel 5.2.3: Präoperative Ernährung

### Verknüpfte Empfehlungen:

Patienten mit hohem metabolischem Risiko **sollen** eine Ernährungstherapie präoperativ erhalten, selbst wenn dadurch die Operation verschoben wird. Eine Verschiebung der Operation um 10-14 Tage bedeutet onkologisch keinen Nachteil.

**Literaturreferenzen:** [\[116\]](#), [\[117\]](#), [\[118\]](#), [\[119\]](#), [\[120\]](#), [\[121\]](#), [\[122\]](#), [\[123\]](#)

Informationen zur Quelle	
Text der Original-Empfehlung (ggf. Nr. Seite, Link)	<p><b>Empfehlung 13: Patienten mit hohem metabolischem Risiko sollen eine Ernährungstherapie präoperativ erhalten (A) sogar, wenn dadurch die Operation verschoben wird (BM).</b> (modifiziert, Stand 2022)</p> <p><b>Ein Zeitraum von 10 - 14 Tagen kann empfohlen werden (0)</b></p> <p>Empfehlungsgrad A/0, Starker Konsens 92 % Zustimmung</p> <p>Kapitel 4.1, S. 256</p>
Quell-Leitlinie (Titel, Versionsnummer, Zitation, ggf. Link,)	<p>S3-Leitlinie Klinische Ernährung in der Chirurgie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) e. V.</p> <p>Version 3.0, Stand: 31.10.2022; <a href="https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/073-005">https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/073-005</a></p> <p>Aktuelle Ernährungsmedizin 2023; 48(04): 237-290; DOI: 10.1055/a-2104-9792</p> <p><a href="https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/a-2104-9792">https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/a-2104-9792</a></p>
AGREE II-Bewertung Domäne 3 + 6	<p>Domäne 3: 77% Domäne 6: 86%</p>
Informationen zur Evidenzgrundlage in der Quell-Leitlinie	

Informationen zur Quelle	
PICO-Fragestellung in der QuellLeitlinie	Die Leitlinie gibt die PICO-Fragestellung in Form einer Schlüsselfrage an: Welche Patienten profitieren von einer präoperativen Ernährungstherapie?
Datum der Recherche	01.01.2016 - 27.12.2020
Anzahl der Studien, Studientyp, Referenzierung	<p>7 Studien: 3 SR; 5 RCT</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 Systematic Review: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sowerbutts AM, Burden S, Sremanakova J, French C, Knight SR, Harrison EM. Preoperative nutrition therapy in people undergoing gastrointestinal surgery. Cochrane Database of Systematic Reviews 2024; 4: CD008879.</li> <li>○ Burden S, Todd C, Hill J, Lal S Pre-operative nutrition support in patients undergoing gastrointestinal surgery. Cochrane Database Syst Rev 2012; 11: CD008879. (Review, LoE 1+)</li> <li>○ Heyland DK, Montalvo M, MacDonald S et al. Totalparenteral nutrition in the surgical patient: a meta-analysis. Can J Surg 2001; 44: 102-111</li> </ul> </li> <li>• 5 RCT: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Wada N, Kurokawa Y, Tanaka K et al. Perioperative Nutritional Support With Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, Arginine, and Glutamine in Surgery for Abdominal Malignancies. Wounds: a compendium of clinical research and practice 2018; 30: 251-256 (RCT, LoE 1-)</li> <li>○ Fukuda Y, Yamamoto K, Hirao M et al. Prevalence of Malnutrition Among Gastric Cancer Patients Undergoing Gastrectomy and Optimal Preoperative Nutritional Support for Preventing Surgical Site Infections. Ann Surg Oncol 2015; 22: S778-785. DOI. DOI: 10.1245/s10434-015-4820-9</li> <li>○ Bozzetti F, Gavazzi C, Miceli R, Rossi N, Mariani L, Cozzaglio L, Bonfanti G, Piacenza S Perioperative total parenteral nutrition in malnourished, gastrointestinal cancer patients: a randomized, clinical trial. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2000; 24: 7-14. (RCT, LoE 1+)</li> <li>○ Von Meyenfeldt MF, Meijerink WJ, Rouflart MM, Builmaassen MT, Soeters PB Perioperative nutritional support: a randomised clinical trial. Clin Nutr 1992; 11: 180-186. (RCT, LoE 1+)</li> </ul> </li> </ul>

Informationen zur Quelle	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Veteran Affairs Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. N Engl J Med 1991; 325: 525-532. (RCT, LoE 1+)</li> </ul>
Link zu Evidenztabelle/ zusammenfassenden Evidenzdarstellung einschließlich Angabe LoE/Quality of Evidence	Zusätzliches Material 1: Evidenztabelle  <a href="https://www.thieme-connect.de/media/akternmed/202304/supmat/10-1055-a-2104-9792-21049792-0001.pdf">https://www.thieme-connect.de/media/akternmed/202304/supmat/10-1055-a-2104-9792-21049792-0001.pdf</a>
Sofern nicht Oxford LoE- Klassifikation bzw. GRADE-Methodik in der Quell-LL angewendet wurde: Übertragung der Evidenzgraduierung	Graduierung in der adaptierten Leitlinie nach SIGN (2014), siehe oben LoE zu jeder Studie  --> Level of Evidence nach Oxford 2011 neu eingeschätzt: LoE 1-2
Ggfs. Interpretation der Evidenz/ Evidence to decision	NA
Informationen zum Umgang in der Ziel-Leitlinie	
Empfehlung wurde ...	<input checked="" type="checkbox"/> adoptiert (Keine Modifikation der Empfehlung; 1: 1-Übersetzung; ggf. Anpassung an ‚Leitliniensprache‘ in Dtl. (soll/sollte/kann). Redaktionelle Änderung zweiter Satz (entsprechend der Diskussion in der Expertengruppe im AG-Treffen am 02.09.2024).  <b>Wortlaut der Empfehlung: Patienten mit hohem metabolischem Risiko sollen eine Ernährungstherapie präoperativ erhalten, selbst wenn dadurch die Operation verschoben wird.</b>

Informationen zur Quelle	
	<b>Eine Verschiebung der Operation um 10-14 Tage bedeutet onkologisch keinen Nachteil.</b>
	<input type="checkbox"/> adaptiert
	Welche Modifikationen der Empfehlung wurden vorgenommen?
	Begründung für Modifikation
	Wortlaut der Empfehlung:
Datum der Einschätzung	Finale Auswahl und Besprechung der zu adaptierenden Empfehlungen wurde im AG-Treffen am 02.09.2024 besprochen.

**Verknüpfte Empfehlungen:****Empfehlung 5.15:**

Bei Patienten mit Mangelernährung und/oder hohem metabolischem Risiko **soll** vor großen abdominalen Eingriffen eine Trinknahrung (Oral Nutritional Supplement) verabreicht werden.

**Literaturreferenzen:** [\[124\]](#), [\[125\]](#), [\[126\]](#), [\[127\]](#), [\[122\]](#), [\[128\]](#), [\[129\]](#), [\[130\]](#), [\[110\]](#), [\[123\]](#)

Informationen zur Quelle	
Text der Original-Empfehlung (ggf. Nr. Seite, Link)	<p><b>Empfehlung 15: Bei Patienten mit Mangelernährung und/oder hohem metabolischen Risiko soll vor großen abdominalen Eingriffen eine Trinknahrung (Oral Nutritional Supplement) verabreicht werden. (BM, HE) (modifiziert, Stand 2022)</b></p> <p>Empfehlungsgrad A, Starker Konsens 100 % Zustimmung</p> <p>Kapitel 4.2, S. 257</p>
Quell-Leitlinie (Titel, Versionsnummer, Zitation, ggf. Link,)	<p>S3-Leitlinie Klinische Ernährung in der Chirurgie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) e. V.</p> <p>Version 3.0, Stand: 31.10.2022; <a href="https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/073-005">https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/073-005</a></p> <p>Aktuelle Ernährungsmedizin 2023; 48(04): 237-290; DOI: 10.1055/a-2104-9792</p> <p><a href="https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/a-2104-9792">https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/a-2104-9792</a></p>
AGREE II-Bewertung Domäne 3 + 6	<p>Domäne 3: 77%</p> <p>Domäne 6: 86%</p>
Informationen zur Evidenzgrundlage in der Quell-Leitlinie	

Informationen zur Quelle	
PICO-Fragestellung in der QuellLeitlinie	Die Leitlinie gibt die PICO-Fragestellung in Form einer Schlüsselfrage an: Wann besteht die Indikation zur präoperativen Einnahme einer Trinknahrung oder enteralen Ernährung?
Datum der Recherche	01.01.2016 - 27.12.2020
Anzahl der Studien, Studientyp, Referenzierung	<p>10 Studien: 6 SR/MA; 4 RCT</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 SR/MA: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sowerbutts AM, Burden S, Sremanakova J, French C, Knight SR, Harrison EM. Preoperative nutrition therapy in people undergoing gastrointestinal surgery. Cochrane Database of Systematic Reviews 2024; 4: CD008879.</li> <li>○ Daniels SL, Lee MJ, George J et al. Prehabilitation in elective abdominal cancer surgery in older patients: systematic review and meta-analysis. BJS Open 2020; 4: 1022–1041. DOI: 10.1002/bjs.50347</li> <li>○ Bruns ERJ, Argillander TE, VanDenHeuvel B et al. Oral Nutrition as a Form of Pre-Operative Enhancement in Patients Undergoing Surgery for Colorectal Cancer: A Systematic Review. Surg Infect (Larchmt) 2018; 19: 1–10. DOI: 10.1089/sur.2017.143</li> <li>○ Gillis C, Buhler K, Bresee L et al. Effect of Nutritional Prehabilitation, With and Without Exercise, on Outcomes of Patients Who Undergo Colorectal Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology 2018; 155: 391–410 e394. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.05.012</li> <li>○ Elia M, Normand C, Norman K, Laviano A, Norman K. A systematic review of the cost and cost effectiveness of using standard oral nutritional supplements in the hospital setting. Clin Nutr 2016; 35: 370–380. (MA, LoE 1+)</li> <li>○ Burden S, Todd C, Hill J, Lal S. Pre-operative nutrition support in patients undergoing gastrointestinal surgery. Cochrane Database Syst Rev 2012; 11: CD008879. (SR, LoE 1+)</li> </ul> </li> <li>• 4 RCT: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kong SH, Lee HJ, Na JR et al. Effect of perioperative oral nutritional supplementation in malnourished patients who undergo gastrectomy: A prospective randomized trial. Surgery 2018; 164: 1263–1270.</li> <li>○ Burden ST, Hill J, Shaffer JL, Campbell M, Todd C. An unblinded randomised controlled trial of preoperative oral supplements in colorectal cancer patients. J Hum Nutr Diet 2011; 24: 441–448. (RCT, LoE 1+)</li> </ul> </li> </ul>

Informationen zur Quelle	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Smedley F, Bowling T, James M, Stokes E, Goodger C, O'Connor O, Oldale C, Jones P, Silk D Randomized clinical trial of the effects of preoperative and postoperative oral nutritional supplements on clinical course and cost of care. Br J Surg 2004; 91: 983-990. (RCT, LoE 1+)</li> <li>○ MacFie J, Woodcock NP, Palmer MD, Walker A, Townsend S, Mitchell CJ (2000) Oral dietary supplements in pre- and postoperative surgical patients: a prospective and randomized clinical trial. Nutrition 2000; 16: 723-728. (RCT, LoE 1+)</li> </ul>
Link zu Evidenztabelle/ zusammenfassenden Evidenzdarstellung einschließlich Angabe LoE/Quality of Evidence	Zusätzliches Material 1: Evidenztabelle  <a href="https://www.thieme-connect.de/media/akternmed/202304/supmat/10-1055-a-2104-9792-21049792-0001.pdf">https://www.thieme-connect.de/media/akternmed/202304/supmat/10-1055-a-2104-9792-21049792-0001.pdf</a>
Sofern nicht Oxford LoE- Klassifikation bzw. GRADE- Methodik in der Quell-LL angewendet wurde: Übertragung der Evidenzgraduierung	Graduierung in der adaptierten Leitlinie nach SIGN (2014)  --> Level of Evidence nach Oxford 2011 neu eingeschätzt: LoE 1
Ggfs. Interpretation der Evidenz/ Evidence to decision	NA
Informationen zum Umgang in der Ziel-Leitlinie	
Empfehlung wurde ...	<input checked="" type="checkbox"/> adoptiert (Keine Modifikation der Empfehlung; 1: 1-Übersetzung; ggf. Anpassung an ‚Leitliniensprache‘ in Dtl. (soll/sollte/kann). Eventuell redaktionelle Änderungen.

Informationen zur Quelle	
	<b>Wortlaut der Empfehlung: Bei Patienten mit Mangelernährung und/oder hohem metabolischen Risiko soll vor großen abdominalen Eingriffen eine Trinknahrung (Oral Nutritional Supplement) verabreicht werden.</b>
	<input type="checkbox"/> adaptiert
	Welche Modifikationen der Empfehlung wurden vorgenommen? NA
	Begründung für Modifikation NA
	Wortlaut der Empfehlung:
Datum der Einschätzung	Finale Auswahl und Besprechung der zu adaptierenden Empfehlungen wurde im AG-Treffen am 02.09.2024 besprochen.

&lt;

## Kapitel 5.2.4: Postoperative Ernährung

### Verknüpfte Empfehlungen:

Eine enterale Ernährung **soll** innerhalb von 24 Stunden bei den Patienten begonnen werden, bei denen ein oraler Kostaufbau noch nicht möglich ist (LoE 1). Dies gilt insbesondere bei:

- Patienten, bei denen die orale Kalorienzufuhr voraussichtlich in den nächsten 7 Tagen < 50 % sein wird (EK)
- Patienten nach großen Kopf-Hals-Operationen und oberen gastrointestinalen Resektionen wegen eines Tumors (EK)
- Patienten mit Mangelernährung zum Zeitpunkt der Operation (EK)

**Literaturreferenzen:** [\[131\]](#), [\[132\]](#), [\[133\]](#), [\[134\]](#)

Informationen zur Quelle	
Text der Original-Empfehlung (ggf. Nr. Seite, Link)	<p><b>Empfehlung 19: Eine enterale Ernährung soll innerhalb von 24 Stunden bei den Patienten begonnen werden, bei denen ein oraler Kostaufbau noch nicht möglich ist (A).</b></p> <p><b>Dies gilt insbesondere bei:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, bei denen die orale Kalorienzufuhr voraussichtlich in den nächsten 7 Tagen &lt; 50 % sein wird (BM) (KKP)</li> <li>• Patienten nach großen Kopf-Hals-Operationen und gastrointestinalen Resektionen wegen eines Tumors (BM) (KKP)</li> <li>• Patienten mit Polytrauma und/oder schwerem Schädel-Hirn-Trauma (BM) (KKP)</li> <li>• Patienten mit Mangelernährung zum Zeitpunkt der Operation (BM) (KKP) (modifiziert, Stand 2017)</li> </ul> <p>Empfehlungsgrad A/KKP, Starker Konsens 100 % Zustimmung</p> <p>Kapitel 5.1, S. 258</p>
Quell-Leitlinie (Titel, Versionsnummer, Zitation, ggf. Link,)	<p>S3-Leitlinie Klinische Ernährung in der Chirurgie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) e. V.</p> <p>Version 3.0, Stand: 31.10.2022; <a href="https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/073-005">https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/073-005</a></p> <p>Aktuelle Ernährungsmedizin 2023; 48(04): 237-290; DOI: 10.1055/a-2104-9792</p>

Informationen zur Quelle	
	<a href="https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/a-2104-9792">https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/a-2104-9792</a>
AGREE II-Bewertung Domäne 3 + 6	Domäne 3: 77% Domäne 6: 86%
Informationen zur Evidenzgrundlage in der Quell-Leitlinie	
PICO-Fragestellung in der Quell-Leitlinie	Die Leitlinie gibt die PICO-Fragestellung in Form einer Schlüsselfrage an: Welche Patienten profitieren besonders von einer frühen postoperativen Ernährung?
Datum der Recherche	01.01.2016 - 27.12.2020
Anzahl der Studien, Studientyp, Referenzierung	<p>4 Studien: 2 SR/MA; 2 RCT</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 SR/MA: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Perel P, Yanagawa T, Bunn F, Roberts I, Wentz R, Pierro A Nutritional support for head-injured patients. Cochrane Database Syst Rev 2006; CD001530. (SR, LoE 1++)</li> <li>○ Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ, McArdle AH, Booth FV, Morgenstein-Wagner TB, Kellum JM, Jr, Welling RE, Moore EE Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications. The results of a meta-analysis. Ann Surg 1992; 216: 172-183. (MA, LoE 1+)</li> </ul> </li> <li>• 2 RCT: <p>Kompan L, Kremzar B, Gadzijev E, Prosek M Effects of early enteral nutrition on intestinal permeability and the development of multiple organ failure after multiple injury. Intensive Care Med 1999; 25: 157-161. (RCT, LoE 1+)</p> <p>Kudsk KA, Croce MA, Fabian TC, Minard G, Tolley EA, Poret HA, Kuhl MR, Brown RO Enteral versus parenteral feeding. Effects on septic morbidity after blunt and penetrating abdominal trauma. Ann Surg 1992; 215: 503-511. (RCT, LoE 1+)</p> </li> </ul>

Informationen zur Quelle	
Link zu Evidenztabelle/ zusammenfassenden Evidenzdarstellung einschließlich Angabe LoE/Quality of Evidence	Zusätzliches Material 1: Evidenztabelle <a href="https://www.thieme-connect.de/media/akternmed/202304/supmat/10-1055-a-2104-9792-21049792-0001.pdf">https://www.thieme-connect.de/media/akternmed/202304/supmat/10-1055-a-2104-9792-21049792-0001.pdf</a>
Sofern nicht Oxford LoE- Klassifikation bzw. GRADE- Methodik in der Quell-LL angewendet wurde: Übertragung der Evidenzgraduierung	Graduierung in der adaptierten Leitlinie nach SIGN (2014), siehe oben LoE zu jeder Studie --> Level of Evidence nach Oxford 2011 neu eingeschätzt: LoE 1
Ggfs. Interpretation der Evidenz/ Evidence to decision	NA
Informationen zum Umgang in der Ziel-Leitlinie	
Empfehlung wurde ...	<p><input checked="" type="checkbox"/> adoptiert (Keine Modifikation der Empfehlung; 1: 1-Übersetzung; ggf. Anpassung an ‚Leitliniensprache‘ in Dtl. (soll/sollte/kann). Redaktionelle Änderung &amp; „Patienten mit Polytrauma und/oder schwerem Schädel-Hirn-Trauma (BM) (KKP)“ wurde gestrichen, weil hier nicht relevant (entsprechend der Diskussion in der Expertengruppe im AG-Treffen am 02.09.2024).</p> <p><b>Wortlaut der Empfehlung:</b></p> <p><b>Eine enterale Ernährung soll innerhalb von 24 Stunden bei den Patienten begonnen werden, bei denen ein oraler Kostaufbau noch nicht möglich ist (GoR A). Dies gilt insbesondere bei:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, bei denen die orale Kalorienzufuhr voraussichtlich in den nächsten 7 Tagen &lt; 50 % sein wird (EK)</li> </ul>

Informationen zur Quelle	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten nach großen Kopf-Hals-Operationen und oberen gastrointestinalen Resektionen wegen eines Tumors (EK)</li> <li>• Patienten mit Mangelernährung zum Zeitpunkt der Operation (EK)</li> </ul>
	<input type="checkbox"/> adaptiert
	Welche Modifikationen der Empfehlung wurden vorgenommen?
	Begründung für Modifikation
	Wortlaut der Empfehlung:
Datum der Einschätzung	Finale Auswahl und Besprechung der zu adaptierenden Empfehlungen wurde im AG-Treffen am 02.09.2024 besprochen.

**Verknüpfte Empfehlungen:****Empfehlung 5.17:**

Bei Patienten mit Mangelernährung und/oder hohem metabolischem Risiko **sollte** insbesondere bei Ösophagus- und Magenresektion sowie partieller Duodenopankreatektomie die intraoperative Platzierung einer nasojejunalen Sonde oder Feinnadelkatheterjejunostomie (FKJ) erfolgen.

**Literaturreferenzen:** [\[135\]](#), [\[136\]](#), [\[137\]](#), [\[138\]](#), [\[139\]](#), [\[140\]](#), [\[141\]](#), [\[142\]](#), [\[143\]](#), [\[144\]](#)

Informationen zur Quelle	
Text der Original-Empfehlung (ggf. Nr. Seite, Link)	<p><b>Empfehlung 21: Bei Patienten mit Mangelernährung und/oder hohem metabolischen Risiko sollte insbesondere bei Ösophagus- und Magenresektion sowie partieller Duodenopankreatektomie die intraoperative Platzierung einer nasojejunalen Sonde oder Feinnadelkatheterjejunostomie (FKJ) erfolgen (BM).</b> (modifiziert, Stand 2017)</p> <p>Empfehlungsgrad B, Starker Konsens 100 % Zustimmung</p> <p>Kapitel 5.3, S. 259</p>
Quell-Leitlinie (Titel, Versionsnummer, Zitation, ggf. Link,)	<p>S3-Leitlinie Klinische Ernährung in der Chirurgie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) e. V.</p> <p>Version 3.0, Stand: 31.10.2022; <a href="https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/073-005">https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/073-005</a></p> <p>Aktuelle Ernährungsmedizin 2023; 48(04): 237-290; DOI: 10.1055/a-2104-9792</p> <p><a href="https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/a-2104-9792">https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/a-2104-9792</a></p>
AGREE II-Bewertung Domäne 3 + 6	<p>Domäne 3: 77% Domäne 6: 86%</p>
Informationen zur Evidenzgrundlage in der Quell-Leitlinie	

Informationen zur Quelle	
PICO-Fragestellung in der QuellLeitlinie	Die Leitlinie gibt die PICO-Fragestellung in Form einer Schlüsselfrage an: Welche Patienten profitieren von einer enteralen Sondennahrung?
Datum der Recherche	01.01.2016 - 27.12.2020
Anzahl der Studien, Studientyp, Referenzierung	<p>9 Studien: 5 SR/MA; 2 RCT; 2 Beobachtungsstudien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 Systematische Reviews/Meta-Analysen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Li HN, Chen Y, Dai L et al. A Meta-analysis of Jejunostomy Versus Nasoenteral Tube for Enteral Nutrition Following Esophagectomy. J Surg Res 2021; 264: 553-561. DOI: 10.1016/j.jss.2021.02.027</li> <li>○ Shen X, Zhuo ZG, Li G et al. Is the routine placement of a feeding jejunostomy during esophagectomy worthwhile? - a systematic review and meta-analysis. Annals of palliative medicine 2021; 10: 4232-4241. DOI: 10.21037/apm-20-2519</li> <li>○ Tanaka M, Heckler M, Mihaljevic AL et al. Meta-analysis of effect of routine enteral nutrition on postoperative outcomes after pancreatoduodenectomy. Br J Surg 2019; 106: 1138-1146. doi: 10.1002/bjs.11217 (SR, LoE 1++)</li> <li>○ Gerritsen A, Besselink MG, Gouma DJ, Steenhagen E, Borel Rinkes IH, Molenaar IQ Systematic review of five feeding routes after pancreatoduodenectomy. Br J Surg 2013; 100: 589-598. (Review, LoE 1+)</li> <li>○ Markides GA, Alkhaffaf B, Vickers Nutritional access routes following oesophagectomy--a systematic review. Eur J Clin Nutr 2011; 65: 565-573. (MA, LoE 1++)</li> </ul> </li> <li>• 2 RCT: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zhu X, Wu Y, Qiu Y, Jiang C, Ding Y Comparative analysis of the efficacy and complications of nasojejunal and jejunostomy on patients undergoing pancreaticoduodenectomy. JPEN J Parenter Enteral Nutr;2014; 38: 996-1002. [391] (RCT, LoE 1+)</li> <li>○ Han-Geurts IJ, Hop WC, Verhoef C, Tran KT, Tilanus HW Randomized clinical trial comparing feeding jejunostomy with nasoduodenal tube placement in patients undergoing oesophagectomy. Br J Surg 2007; 94: 31-35. (RCT, LoE 1+)</li> </ul> </li> <li>• 3 Beobachtungsstudien:</li> </ul>

Informationen zur Quelle	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Holmén A, Hayami M, Szabo E et al. Nutritional jejunostomy in esophagectomy for cancer, a national register-based cohort study of associations with postoperative outcomes and survival. <i>Langenbecks Arch Surg</i> 2021; 406: 1415–1423. DOI: 10.1007/s00423-020-02037-0</li> <li>○ Gerritsen A, Besselink MG, Cieslak KP et al. Efficacy and complications of nasojejunal, jejunostomy and parenteral feeding after pancreaticoduodenectomy. <i>J Gastrointest Surg</i> 2012; 16: 1144–1151. DOI: 10.1007/s11605-012-1887-5</li> <li>○ Gupta V. Benefits versus risks: a prospective audit. Feeding jejunostomy during esophagectomy. <i>World J Surg</i> 2009; 33: 1432–1438. DOI: 10.1007/s00268-009-0019-1</li> </ul>
Link zu Evidenztabelle/ zusammenfassenden Evidenzdarstellung einschließlich Angabe LoE/Quality of Evidence	Zusätzliches Material 1: Evidenztabelle  <a href="https://www.thieme-connect.de/media/akternmed/202304/supmat/10-1055-a-2104-9792-21049792-0001.pdf">https://www.thieme-connect.de/media/akternmed/202304/supmat/10-1055-a-2104-9792-21049792-0001.pdf</a>
Sofern nicht Oxford LoE- Klassifikation bzw. GRADE- Methodik in der Quell-LL angewendet wurde: Übertragung der Evidenzgraduierung	Graduierung in der adaptierten Leitlinie nach SIGN (2014)  --> Level of Evidence nach Oxford 2011 neu eingeschätzt: LoE 1
Ggfs. Interpretation der Evidenz/ Evidence to decision	NA
Informationen zum Umgang in der Ziel-Leitlinie	

Informationen zur Quelle					
Empfehlung wurde ...	<input checked="" type="checkbox"/> adoptiert (Keine Modifikation der Empfehlung; 1: 1-Übersetzung; ggf. Anpassung an ‚Leitliniensprache‘ in Dtl. (soll/sollte/kann). Eventuell redaktionelle Änderungen. <b>Wortlaut der Empfehlung: Bei Patienten mit Mangelernährung und/oder hohem metabolischen Risiko sollte insbesondere bei Ösophagus- und Magenresektion sowie partieller Duodenopankreatektomie die intraoperative Platzierung einer nasojejunalen Sonde oder Feinnadelkatheterjejunostomie (FKJ) erfolgen (BM).</b>				
	<input type="checkbox"/> adaptiert				
	<table border="1"> <tr> <td>Welche Modifikationen der Empfehlung wurden vorgenommen?</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>Begründung für Modifikation</td> <td>NA</td> </tr> </table>	Welche Modifikationen der Empfehlung wurden vorgenommen?	NA	Begründung für Modifikation	NA
	Welche Modifikationen der Empfehlung wurden vorgenommen?	NA			
	Begründung für Modifikation	NA			
Wortlaut der Empfehlung:					
Datum der Einschätzung	Finale Auswahl und Besprechung der zu adaptierenden Empfehlungen wurde im AG-Treffen am 02.09.2024 besprochen.				

**Verknüpfte Empfehlungen:****Empfehlung 5.18:**

Bei Patienten mit onkochirurgischen Eingriffen, die stationär einer Ernährungstherapie bedurften, **soll** die regelmäßige Erfassung des Ernährungsstatus während des Krankenhausaufenthaltes mit poststationärer Fortsetzung einschließlich Ernährungsberatung sowie ggf. Supplementierung erfolgen.

**Literaturreferenzen:** [\[145\]](#), [\[127\]](#), [\[146\]](#)

Informationen zur Quelle	
Text der Original-Empfehlung (ggf. Nr. Seite, Link)	<p><b>Empfehlung 25: Bei Patienten, die perioperativ einer Ernährungstherapie bedurften, sollte die regelmäßige Erfassung des Ernährungsstatus während des Krankenhausaufenthaltes mit poststationärer Fortsetzung einschließlich Ernährungsberatung sowie ggf. oraler/enterale Supplementierung erfolgen.</b> (BM) (modifiziert, Stand 2017)</p> <p>Empfehlungsgrad B, Starker Konsens 100 % Zustimmung</p> <p>Kapitel 5.4, S. 261</p>
Quell-Leitlinie (Titel, Versionsnummer, Zitation, ggf. Link,)	<p>S3-Leitlinie Klinische Ernährung in der Chirurgie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) e. V.</p> <p>Version 3.0, Stand: 31.10.2022; <a href="https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/073-005">https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/073-005</a></p> <p>Aktuelle Ernährungsmedizin 2023; 48(04): 237-290; DOI: 10.1055/a-2104-9792</p> <p><a href="https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/a-2104-9792">https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/a-2104-9792</a></p>
AGREE II-Bewertung Domäne 3 + 6	<p>Domäne 3: 77% Domäne 6: 86%</p>
Informationen zur Evidenzgrundlage in der Quell-Leitlinie	

Informationen zur Quelle	
PICO-Fragestellung in der Quell-Leitlinie	Die Leitlinie gibt die PICO-Fragestellung in Form einer Schlüsselfrage an: Welchen Patienten nutzt eine enterale Ernährung nach der Entlassung aus dem Krankenhaus?
Datum der Recherche	01.01.2016 - 27.12.2020
Anzahl der Studien, Studientyp, Referenzierung	3 Studien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 RCT: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Meng Q, Tan S, Jiang Y et al. Post-discharge oral nutritional supplements with dietary advice in patients at nutritional risk after surgery for gastric cancer: A randomized clinical trial. Clin Nutr 2021; 40: 40-46. doi: 10.1016/j.clnu.2020.04.043 (RCT, LoE 1-)</li> <li>○ Hatao F, Chen KY, Wu JM et al. Randomized controlled clinical trial assessing the effects of oral nutritional supplements in postoperative gastric cancer patients. Langenbecks Arch Surg 2017; 402: 203-211. doi: 10.1007/s00423-016-1527-8 (RCT, LoE 1-)</li> <li>○ Kong SH, Lee HJ, Na JR et al. Effect of perioperative oral nutritional supplementation in malnourished patients who undergo gastrectomy: A prospective randomized trial. Surgery 2018; 164: 1263-1270. doi: 10.1016/j.surg.2018.05.017 (RCT, LoE 1-)</li> </ul> </li> </ul>
Link zu Evidenztabelle/zusammenfassender Evidenzdarstellung einschließlich Angabe LoE/Quality of Evidence	Zusätzliches Material 1: Evidenztabelle <a href="https://www.thieme-connect.de/media/akternmed/202304/supmat/10-1055-a-2104-9792-21049792-0001.pdf">https://www.thieme-connect.de/media/akternmed/202304/supmat/10-1055-a-2104-9792-21049792-0001.pdf</a>
Sofern nicht Oxford LoE-Klassifikation bzw. GRADE-Methodik in der Quell-LL angewendet	Graduierung in der adaptierten Leitlinie nach SIGN (2014) --> Level of Evidence nach Oxford 2011 neu eingeschätzt: LoE 2

Informationen zur Quelle	
wurde: Übertragung der Evidenzgraduierung	
Ggfs. Interpretation der Evidenz/ Evidence to decision	NA
Informationen zum Umgang in der Ziel-Leitlinie	
Empfehlung wurde ...	<input type="checkbox"/> adoptiert (Keine Modifikation der Empfehlung; 1: 1-Übersetzung; ggf. Anpassung an ‚Leitliniensprache‘ in Dtl. (soll/sollte/kann). Eventuell redaktionelle Änderungen.
	<input checked="" type="checkbox"/> adaptiert
	Welche Modifikationen der Empfehlung wurden vorgenommen?
	Begründung für Modifikation
	Hochstufung des Empfehlungsgrades von „sollte“ auf „soll“.
	Die adaptierte S3-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Chirurgie“ gab aufgrund der vorliegenden Evidenz eine „sollte“-Empfehlung ab. Auf Wunsch der Patientenvertreter und der Experten dieser Leitlinie wurde in der Konsensuskonferenz (17.10.2024) abgestimmt, dass der Empfehlungsgrad von „sollte“ auf „soll“ geändert wird.  Die Erhöhung des Empfehlungsgrads wurde damit begründet, dass das Erfahrungswissen, insbesondere der Patientenvertreter aus der Selbsthilfe, aber auch der Experten zeigt, dass beim Übergang von der stationären zur ambulanten Versorgung ein Versorgungsdefizit besteht. Diese Empfehlung zielt darauf ab, eine sektorenübergreifende Versorgung sicherzustellen.

Informationen zur Quelle	
	<b>Wortlaut der Empfehlung: Bei Patienten mit onkochirurgischen Eingriffen, die stationär einer Ernährungstherapie bedurften, soll die regelmäßige Erfassung des Ernährungsstatus während des Krankenhausaufenthaltes mit poststationärer Fortsetzung einschließlich Ernährungsberatung sowie ggf. Supplementierung erfolgen.</b>
Datum der Einschätzung	Finale Auswahl und Besprechung der zu adaptierenden Empfehlungen wurde im AG-Treffen am 02.09.2024 besprochen sowie in der Konsensuskonferenz am 17.10.2024 (Änderung des Empfehlungsgrades).

## Kapitel 6: Pharmakologische Substanzen zur Verbesserung des Ernährungszustandes bei Personen mit fortgeschrittener Tumorerkrankung

### Kapitel 6.1: Androgene gegen Gewichts- und Muskelverlust

#### Verknüpfte Empfehlungen:

Es liegen keine ausreichenden konsistenten Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von Androgenen zur Steigerung der Muskelmasse oder der Körpermagermasse\* (lean body mass) vor. Es kann keine Empfehlung zum Einsatz von Androgenen bei Patienten mit einer onkologischen Erkrankung gegeben werden.

\* Der englische Begriff „lean body mass“ (LBM) entspricht dem Begriff der Körpermagermasse und bezeichnet die um die Fettspeicher bereinigte Körpermasse: Körpermagermasse = Körpergewicht minus Fettspeichermasse.

Literaturreferenzen: [\[147\]](#), [\[148\]](#), [\[149\]](#), [\[150\]](#), [\[151\]](#)

#### Evidenztabelle der DGEM-Vorgängerleitlinie “Klinische Ernährung in der Onkologie“ (Arends et al. 2015)

Reference	Level of Evidence	Trial design	Patients n	Patients characteristics	Intervention/methods	Outcome	Results
Chlebowski et al., 1986: Influence of nandrolone decanoate on weight loss in advanced non-small cell lung	Ib	RCT	37	patients with unresectable non-small cell lung cancer undergoing combination chemotherapy	Patients were treated with doxorubicin, cyclophosphamide, CCNU, and vincristine, with and without cisplatin, all given every 28 days. In addition, patients were randomized to receive either nandrolone decanoate 200 mg	Effect of a 4 week treatment with nandrolone decanoate on body weight, performance score, antitumor response to chemotherapy and survival	Patient age, disease extent, performance score, and pretreatment weight loss were similar in the two treatment arms. Objective antitumor response frequency and survival were comparable on both treatment arms. There was no difference in weight loss.

Reference	Level of Evidence	Trial design	Patients n	Patients characteristics	Intervention/methods	Outcome	Results
cancer. Cancer					intramuscularly weekly for 4 weeks (n=17) or no additional therapy (n=20).		
Loprinzi et al., 1999: Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia	Ib	RCT	475	Patients suffering from cancer anorexia/cachexia	Patients were randomized to receive either dexamethasone 0.75 mg qid, megestrol acetate 800 mg orally every day, or fluoxymesterone 10 mg orally bid.	The current trial was developed to compare and contrast a progestational agent, a corticosteroid, and an anabolic corticosteroid for the treatment of cancer anorexia/cachexia.	Fluoxymesterone resulted in significantly less appetite enhancement and did not have a favorable toxicity profile. Megestrol acetate and dexamethasone caused a similar degree of appetite enhancement and similar changes in nonfluid weight status, with nonsignificant trends favoring megestrol acetate for both of these parameters. Dexamethasone was observed to have more corticosteroid-type toxicity and a higher rate of drug discontinuation because of toxicity and/or patient refusal than megestrol acetate (36% v 25%; P=0.03). Megestrol acetate had a higher rate of deep venous thrombosis than dexamethasone (5% v 1%; P=0.06).
Burney et al. 2012: Low testosterone levels and increased inflammation	Ib	OBS	45 50 45	males with cancer-cachexia male cancer patients without cachexia male	cross-sectional study; enrolled were patients from a tertiary-care center. Total testosterone, bioavailable	inflammation, and symptom relationship between serum testosterone levels, burden.	Low testosterone levels were seen in more than 70% of patients with cancer cachexia. Total testosterone was lower in cancer patients with cachexia compared to non-cachectic patients. Also, cachectic patients had lower bioavailable testosterone, grip

Reference	Level of Evidence	Trial design	Patients n	Patients characteristics	Intervention/methods	Outcome	Results
y markers in patients with cancer and relationship with cachexia				noncancer controls	testosterone, C-reactive protein (CRP), and IL-6 were measured in plasma. Functional performance was assessed by the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) and Karnofsky Performance Scales (KPS), and sexual function was assessed by the International Index of Erectile Function (IIEF)		strength, IIEF scores, appendicular lean body mass, and fat mass and higher IL-6 and CRP compared to controls. ECOG and KPS were lower in both cachectic and non-cachectic cancer patients compared to controls. On multiple regression analysis, total testosterone, albumin, and CRP predicted symptoms differentially in cancer patients.

## Aktuelle Suche und Evidenzaufarbeitung 2024

LoE / Study characteristic	Patient characteristics	Study arms (intervention/control)	Endpoints	Main results	Adverse Events / Side effects	Funding / Conflict of interest (COI)	Methodological comments
<b>Wright et al. 2018:</b> A randomized trial of adjunct testosterone for cancer-related muscle loss in men and women							
LoE 2 RCT/Phase II Double-blind Prospective Monocentric n=24 (randomized) http://clinicaltrials.gov number NCT00878995 Country: Texas (US) Study period: discrepant reporting between	18–75 years (men & women) Advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix (stages IIB, IIIA, and IIIB) or advanced or recurrent head and neck squamous cell carcinoma (stage III or IV) Lost at least 5% of body mass over the past 12 months	<b>A: Testosterone (T)</b> 100 mg T testosterone enanthate injection ( <i>im</i> ) 1x/week for 7 weeks. (n=9) <b>B: Placebo (P)</b> Sterile saline injection 1x/week for 7 weeks. (n=12) <b>Study duration:</b>	<b>Prim. EP:</b> <b>1. LBM (DEXA)</b> <b>Sec. EP:</b> 2. Muscle strength (peak leg extension torque and power) P n=7; T n=8 3. Physical performance (SPPB) P n=8; T n=5 4. mREE (indirect calorimetry) &	After 7 weeks: <b>1. LBM</b> decreased in the placebo group by 2.0 kg or 3.3% (95% CI, -7.3% to 0.7%, p=0.09), and increased in the testosterone group by 1.3 kg or 3.2% (95% CI, -0.5% to 6.7%, p = 0.06). <i>à The per cent change in lean body mass was significantly different</i> between groups (p=0.015). <b>2. Muscle strength</b> The average per cent change in peak power was <i>not significantly different</i> between the placebo and testosterone groups (p=0.83). <b>3. Physical performance</b> The testosterone group had a clinically meaningful increase in	No of patients experiencing any adverse event: Placebo: 7 (58.3%) Testosterone: 6 (66.7 %). p=1.000. <i>no significant difference between groups</i>	<b>Funding</b> National Cancer Institute grant & the Institute for Translational Sciences at the University of Texas Medical Branch, supported in part by a Clinical and Translational Science Award from the National Center for Advancing Translational Sciences,	<b>RoB assessment:</b> <b>High risk of bias</b> (lean body mass) Domain 1: Low Domain 2: High Domain 3: Some concerns Domain 4: Low Domain 5: High <b>à Data quality very low</b> <b>PRO:</b> Study approved by Institutional Review Board

LoE / Study characteristic	Patient characteristics	Study arms (intervention/control)	Endpoints	Main results	Adverse Events / Side effects	Funding / Conflict of interest (COI)	Methodological comments
protocol (3 months) and publication (7 weeks)	ECOG: 0-1	47,0 ± 7,7 days (testosterone) 47,8 ± 9,6 days (placebo)	nutrition (SDR) P n=8; T n=7 5. Activity (accelerometry monitor on the waist) P n=10; T n=6 6. QoL (FACT-G) P n=8; T n=8 7. 1-year survival 8. Safety 9. Blood chemistry ( <i>not reported here, as no patient-oriented outcome</i> )	total SPPB score of 1.4 (95% CI, 2.6 to 5.4) points following treatment ( <i>not significant</i> )  <b>4. mREE &amp; nutrition</b> The average energy balance was more positive in the testosterone group than placebo, the values were variable and <i>not significantly</i> (p=0.63).  <b>5. Activity</b> Pre and post study or between placebo and testosterone group <i>no significant difference</i>  <b>6. QoL</b> The testosterone group showed clinically meaningful improvement in <b>total score</b> (+4.5, 95% CI, -10.7 to 19.6) with no meaningful change in the placebo group (-3.1, (95% CI, -14.3 to 8.1) ( <i>not significant</i> ).  Result of substest: Social well-being improved meaningfully in the testosterone group (+3.6) and		National Institutes of Health.  <b>COI:</b> All authors declare that they have no COI.	Power analysis reported (indicating that a sample size of 12 patients per group would provide >0.99 power to detect changes in lean body mass, with as few as 6 patients per group providing power >0.87)  <b>CONTRA:</b> Monocentric; small study size; risk of multiple testing without adjustment, risk of selective reporting

LoE / Study characteristic	Patient characteristics	Study arms (intervention/control)	Endpoints	Main results	Adverse Events / Side effects	Funding / Conflict of interest (COI)	Methodological comments
				<p>had no meaningful change in the placebo group (-0.4). (p=0.05) <b>(just significant)</b></p> <p><b>7. Survival</b></p> <p>Survival was not different between the two groups (p=0.96)</p>			

LoE, Level of Evidence; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; im, intramuscular; prim. EP, primary endpoint; sec. EP, secondary endpoint; LBM, lean body mass; DEXA, dual-energy X-ray absorptiometry; SPPB, Short Physical Performance Battery; mREE, Resting energy expenditure; SDR, self-reported dietary record; QoL, Quality of Life; FACT-G, Functional Assessment of Cancer Therapy-General; No, number.

**Wright et al. 2018:** In dieser Studie wurden 24 erwachsene Patienten mit Gebärmutterhalskrebs oder Krebs im Kopf-Halsbereich im fortgeschrittenen Krankheitsstadium eingeschlossen, die in den letzten 12 Monaten einen Gewichtsverlust von über 5% hatten. Das erstrangige Ziel der Studie war es die Wirksamkeit von Testosteron auf den Gewichtsverlust der Körpermagermasse (lean body mass) zu untersuchen. Dafür wurden die Patienten zufällig in zwei Gruppen eingeteilt. Einer Gruppe wurde Testosteron und der anderen Gruppe ein Scheinmedikament (Placebo) verabreicht. Die Gruppen-Einteilung war weder den Patienten, noch den Untersuchern bekannt. Die Haupt-Analyse zeigte nach sieben Wochen eine statistisch bedeutsame Erhöhung der Körpermagermasse um 3,3 kg in der Testosteron-Gruppe verglichen mit der Placebo-Gruppe. Die Analysen zeigten, dass sich die Lebensqualität tendenziell verbesserte, was sich hauptsächlich auf eine verbesserte Lebensqualität in der Unter-Kategorie des „sozialen Wohlbefindens“ zurückführen ließ. Weitere Analysen zur Muskelkraft, zur körperlichen Leistungsfähigkeit, zum Ruheenergieumsatz, zur Aktivität und zum Überleben zeigten keine Unterschiede zwischen der Testosteron-Gruppe und der Placebo-Gruppe. Die Analysen zu Neben- und Wechselwirkungen zeigten ebenfalls keine Unterschiede zwischen der Testosteron-Gruppe, verglichen mit der Placebo-Gruppe. Die Qualität der Studie wird als sehr niedrig bewertet. Es wurden sehr viele Ergebnisse gemessen, für die in der Analyse jedoch keine entsprechende statistische Korrektur vorgenommen wurde. Dadurch entsteht das Risiko, dass ein Effekt als bedeutsam interpretiert wird, der es in Realität nicht ist. Zudem ist die Anzahl der untersuchten Patienten sehr gering, so dass insgesamt die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind.

LoE/ Study characteristic	Patient characteristics	Study arms (intervention /control)	Endpoints	Main results	Adverse Events / Side effects	Funding / Conflict of interest (COI)	Methodological comments
<b>Rhee et al. 2021: A Novel Liver-targeted Testosterone Therapy for Sarcopenia in Androgen Deprived Men With Prostate Cancer</b>							
Level 2 RCT/pilot study Double-blind Prospective Monocentric n=50 (randomized) Clinical Trials Registry: ACTRN12616001166460 <i>(registration occurred after first participant had been enrolled).</i> Country: Australia	18–80 years Men with prostate cancer on androgen deprivation therapy (ADT)	A: Testosterone (T) 40 mg oral testosterone (via LTTT*) daily for 6 months (analyzed n=19) B: Placebo Matching placebo capsules taken in an identical manner (analyzed n=23) Stratifications: Participants were recruited	<b>Prim. EP:</b> 1. <b>LBM</b> (DEXA) 2. <b>bone mineral content</b> (DEXA) <b>Sec. EP:</b> 3. Fat mass (DEXA) 4. Safety (at 3 & 6 months), mainly PSA	After 6 months: <b>1. LBM</b> A trend toward an increase of 0.5 kg (95% CI, –0.2 to 1.3) of LBM during LTTT and toward a fall of –0.2 kg (95% CI, –0.8 to 0.3) during placebo treatment resulting in a gain of <b>0.8 kg</b> (1.3%; 95% CI, –0.1 to 1.7, p=0.04), compared to placebo.” <i>à slight increase in LBM, not significant with significant level p=0.025, due to two primary endpoints.</i> 2. “Mean BMC also increased during LTTT and fell during placebo treatment resulting in <i>a significant gain</i> of 49 g (1.7%; 95% CI, 5 to 93) g (p=0.014) over placebo treatment.” 3. Fat mass increased by 0.7 kg (2.1%) in both groups. <i>(at the border to significance)</i>	During the treatment phase, 5 testosterone patients were withdrawn from the study because of rising PSA levels. The PSA concentrations in all 5 patients returned to baseline levels after withdrawal.	<b>Funding</b> National Prostate Cancer Foundation of Australia & Princess Alexandra Hospital Research Support Scheme. <b>COI:</b> The authors declare that they have no COI.	<b>RoB assessment:</b> <i>High risk of bias</i> (lean body mass) Domain 1: Low Domain 2: High Domain 3: High Domain 4: Low Domain 5: Some concerns <b>à Data quality very low</b> <b>PRO:</b> Study approved by Research Ethics Committee <b>CONTRA:</b> Two primary endpoints, significant level

LoE/ Study characteristic	Patient characteristics	Study arms (intervention/control)	Endpoints	Main results	Adverse Events / Side effects	Funding / Conflict of interest (COI)	Methodological comments
Study period: not reported		into acute or chronic groups in a ratio of 2: 3.					should be $p < 0.05/2 = 0.025$ ; the power analysis differs between protocol and publication; small study size; patients with rising PSA were excluded from efficacy analysis set (no ITT); monocentric; application method of LTTT not approved to be appropriate.

LoE, Level of Evidence; ADT, androgen deprivation therapy; LTTT, low dose liver-targeted testosterone therapy; BMC, bone mineral content, prim. EP, primary endpoint; sec. EP, secondary endpoint; LBM, lean body mass; DEXA, dual-energy X-ray absorptiometry; PSA, prostate-specific antigen.

\* Unesterified crystalline USP grade testosterone in capsules containing 13.3 mg. 3 capsules daily approximately 8 h apart, totaling 40 mg/day.

**Rhee et al. 2021:** In dieser Studie wurden 50 erwachsene Männer mit Prostatakrebs eingeschlossen, die eine „Androgendeprivationstherapie“ (Behandlung durch Entzug der männlichen Geschlechtshormone) erhielten. Die erstrangigen Ziele der Studie war es die Wirksamkeit von Testosteron auf den Gewichtsverlust der Körpermagermasse (lean body mass) und auf den Knochenmineralstoffgehalt zu untersuchen. Dafür wurden die Patienten zufällig in zwei Gruppen eingeteilt. Einer Gruppe wurde Testosteron und der anderen Gruppe ein Scheinmedikament (Placebo) verabreicht. Die Gruppen-Einteilung war weder den Patienten, noch den Untersuchern bekannt. Zur Testosteron-Verabreichung wurde eine neuartige Methode verwendet, die das Testosteron gezielt in die

Leber transportieren soll. Die Haupt-Analyse zeigte nach sechs Monaten eine tendenzielle und marginale Erhöhung der Körpermagermasse um 0,8 kg in der Testosteron-Gruppe verglichen mit der Placebo-Gruppe. Weitere Analysen zeigten eine bedeutsame Verbesserung des Knochenmineralstoffgehalts in der Testosteron-Gruppe verglichen mit der Placebo-Gruppe. Die Fettmasse stieg um 0.7 kg in beiden Gruppen. Die Analysen zu Neben- und Wechselwirkungen zeigten bei fünf Patienten der Testosteron-Gruppe einen Anstieg des PSA-Wertes (prostataspezifisches Antigen) während der Studie, so dass diese Patienten aus Sicherheitsgründen aus der Studie ausgeschlossen wurden. Der PSA-Werte wurde in dieser Studie als Kontrollwert für ein mögliches Fortschreiten des Prostatakrebses gemessen. Am Ende der Studie (Zeitpunkt wurde nicht berichtet) fielen die PSA-Werte weitestgehend wieder auf ihren Ausgangswert zurück. Die Qualität der Studie wird als sehr niedrig bewertet und die Anzahl der untersuchten Patienten ist sehr gering, so dass insgesamt die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind.

*Anmerkung: Die Netzwerkanalyse von Saeteaw et al. (2021) („Efficacy and safety of pharmacological cachexia interventions: systematic review and network meta-analysis“) war ursprünglich für die Evidenzaufarbeitung eingeschlossen worden. Während der Evidenzaufarbeitung fielen jedoch mehrere gravierende Diskrepanzen in der Datenextraktion auf, nachdem die extrahierten Daten mit den Angaben aus den Originalstudien verglichen worden waren. Beispielsweise wurden Daten zwischen Interventions- und Kontrollarm vertauscht. Zusammenfassend wurde diese Arbeit daher als nicht mehr vertrauenswürdig eingestuft und für die weitere Evidenzaufarbeitung ausgeschlossen; sie wurde bei der Einschätzung der Evidenz nicht mehr berücksichtigt.*

## Kapitel 6.2: Kortikosteroide gegen Gewichtsverlust und Appetitlosigkeit

### Verknüpfte Empfehlungen:

#### Empfehlung 6.2:

Bei Patienten mit weit fortgeschrittener Tumorerkrankung **können** Kortikosteroide kurzzeitig und unter Beachtung möglicher unerwünschter Wirkungen zur Steigerung des Appetits im Einzelfall erwogen werden.

Literaturreferenzen: [\[152\]](#), [\[148\]](#), [\[153\]](#), [\[154\]](#), [\[155\]](#), [\[156\]](#)

### Evidenztabelle der DGEM-Vorgängerleitlinie “Klinische Ernährung in der Onkologie“ (Arends et al. 2015)

Reference	Level of Evidence	Trial design	Patients n	Patients characteristics	Intervention/methods	Outcome	Results
Lundholm et al., 1994: Anti-inflammatory treatment may prolong survival in undernourished patients with metastatic solid tumors	Ib	RCT	135; 45 patients in each group	patients with insidious or overt malnutrition due to generalized malignancy (various kinds of solid tumors); expected survival of more than 6 months	Group 1: placebo; Group 2: prednisolone (10 mg twice daily) Group 3: indomethacin (50 mg twice daily) p.o. until death;	effect of anti-inflammatory treatment on tumor progression in clinical cancer. Endpoints: physiological variables, nutritional state variables, fatigue and pain sensation, use of analgetics, handgrip strength, Karnowsky index, blood chemistry, energy expenditure	indomethacin and prednisolone treatment maintained Karnowsky index, placebo-treated patients experienced a decreased index; indomethacin-treated patients suffered less pain and consumed less additional analgetics compared to the other groups; indomethacin prolonged mean survival compared to placebo-treated patients from 250±28 days to 510±28 days (P<0.05); significantly prolonged survival by antiinflammatory treatment compared to placebo treatment (log rank, P<0.03)

Reference	Level of Evidence	Trial design	Patients n	Patients characteristics	Intervention/methods	Outcome	Results
Loprinzi et al., 1999: Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia	Ib	RCT	475	Patients suffering from cancer anorexia/cachexia	Patients were randomized to receive either dexamethasone 0.75 mg qid, megestrol acetate 800 mg orally every day, or fluoxymesterone 10 mg orally bid.	The current trial was developed to compare and contrast a progestational agent, a corticosteroid, and an anabolic corticosteroid for the treatment of cancer anorexia/cachexia.	Fluoxymesterone resulted in significantly less appetite enhancement and did not have a favorable toxicity profile. Megestrol acetate and dexamethasone caused a similar degree of appetite enhancement and similar changes in nonfluid weight status, with nonsignificant trends favoring megestrol acetate for both of these parameters. Dexamethasone was observed to have more corticosteroid-type toxicity and a higher rate of drug discontinuation because of toxicity and/or patient refusal than megestrol acetate (36% v 25%; P=0.03). Megestrol acetate had a higher rate of deep venous thrombosis than dexamethasone (5% v 1%; P=0.06).
Yavuzsen et al., 2005: Systematic review of the treatment of cancer-associated anorexia		SR	55	RCT of appetite stimulants in the treatment of cancer anorexia	systematic assessment of relevant trials. Studies were graded according to quality.	efficacy and safety of appetite stimulants in the management of cancer-related anorexia.	Only two drugs have evidence to support their use for anorexia: progestins and corticosteroids. There is strong evidence against the use of hydrazine sulfate. The outcomes of these trials have been mixed and patient population heterogeneous.

Reference	Level of Evidence	Trial design	Patients n	Patients characteristics	Intervention/methods	Outcome	Results
and weight loss							
Paulsen et al., 2014: Efficacy of methylprednisolone on pain, fatigue, and appetite loss in patients with advanced cancer using opioids: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial.	Ib	RCT	97	patients with advanced cancer receiving opioids with average pain intensity $\geq 4$ (numeric rating scale [NRS], 0 to 10) in the last 24 hours	IG: methylprednisolone (MP) 16 mg twice daily; CG: placebo (PL) for 7 days.	Primary outcome was average pain intensity measured at day 7 (NRS, 0 to 10); secondary outcomes were analgesic consumption (oral morphine equivalents), fatigue and appetite loss and patient satisfaction (NRS, 0 to 10).	A total of 592 patients were screened; 50 were randomly assigned, and 47 were analyzed. Baseline opioid level was 269.9 mg in the MP arm and 160.4 mg in the PL arm. At day-7 evaluation, there was no difference between the groups in pain intensity (MP, 3.60 v PL, 3.68; $P=0.88$ ) or relative analgesic consumption (MP, 1.19 v PL, 1.20; $P=0.95$ ). Clinically and statistically significant improvements were found in fatigue (-17 v 3 points; $P=0.003$ ), appetite loss (-24 v 2 points; $P=0.003$ ), and patient satisfaction (5.4 v 2.0 points; $P=0.001$ ) in favor of the MP compared with the PL group, respectively. There were no differences in adverse effects between the groups.
Miller et al., 2014: Use of corticosteroids for anorexia in		SR	8	Studies in adult patients with life-limiting diagnoses prescribed	A search of MEDLINE and CINAHL was carried out to identify original studies relevant to this	Effectivity of corticosteroids, and the most safe and effective dosing regimen for	used were wide ranging, and a variety of tools The corticosteroid drugs and dosing regimens were used to assess appetite within these studies. Changes in appetite with the corticosteroids used did not

Reference	Level of Evidence	Trial design	Patients n	Patients characteristics	Intervention/methods	Outcome	Results
palliative medicine: a systematic review				corticosteroids for anorexia in any care setting.	question. Data was extracted and a narrative analysis was carried out. Quality of studies was assessed using the system used by the Scottish Intercollegiate Guidelines Network for grading evidence	management of anorexia in palliative care patients.	always reach statistical significance. It was not possible to identify the most effective corticosteroid drug, dose, or duration of treatment from the identified studies: the best quality evidence was for an eight-week course of intravenous methylprednisolone; however the studies using this regimen had the highest attrition rates.

## Aktuelle Suche und Evidenzbearbeitung 2024

Studienmerkmale / Evidenzgrad	Patientenmerkmale	Studienarme (Intervention/Kontrolle)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen
<p><b>Currow et al., 2021:</b> A randomised, double blind, placebo-controlled trial of megestrol acetate or dexamethasone in treating symptomatic anorexia in people with advanced cancer</p>							
<p>LoE 2 RCT/Phase III Prospektiv Multizentrisch Verblindet N = 190 Land: Australien Rekrutierung: Jan 2009 bis Mar 2015</p>	<p>≥18 Jahre; Krebsdiagnose im fortgeschrittenen Stadium; einem Palliativteam bekannt; Appetitscore ≤4 (NRS von 0-10) für mind. 2 Wochen; ECOG 0-3 oder AKPS 30-100</p>	<p><b>A: Dexamethason</b> (4 mg/Tag) (N=67) <b>B:</b> Megestrolacetat 480 mg/Tag (N=61) <b>C: Placebo</b> (N=62) Behandlung bis zu vier Wochen.</p>	<p><b>Prim EP:</b> <b>1. Appetit</b> (am Ende 1. Woche) <b>Sek. EP:</b> 2. Gewicht 3. Leistungsstatus (AKPS) 4. Appetit (Item zur Appetitstörung aus dem MSAS &amp; Abschnitt "Zusätzliche</p>	<p>Nach 1. Woche: <b>1. Appetit (NRS)</b> Anteil Responder: A: 65,5% (Dexa) B: 79,3% C: 58,5% (Placebo) <i>àDie Unterschiede zwischen den Gruppen sind nicht signifikant (p = 0,067)</i> <b>2. Gewicht</b> Anteil Responder: A: 74% (Dexa) B: 87%</p>	<p>„Unerwünschte Ereignisse, die bei der Behandlung auftraten, gab es vergleichbar in allen Gruppen. <b>Hyperglykämie und tiefe Venenthrombosen</b> traten unter <b>Dexamethason</b> häufiger auf als in den beiden anderen Gruppen.“</p>	<p><b>Finanzierung:</b> Commonwealth of Australia <b>COI:</b> Die Autoren erklären, dass sie keine konkurrierenden Interessen haben.</p>	<p><b>RoB-Qualitätsbewertung</b> (bezügl. des primären Endpunkts Appetit nach einer Woche): <b>Some concerns</b> (Some concerns in Domäne 2 &amp; 3 des RoB2.0 Cochrane-Tools)  à Studienqualität moderat <b>PRO:</b> Ethikvotum</p>

Studienmerkmale / Evidenzgrad	Patientenmerkmale	Studienarme (Intervention/Kontrolle)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen
	Häufigste Krebsarten: Lungenkrebs (29,5%), Kolorektalkrebs (13,2%), Prostatakrebs (12,1%), andere GI Krebsarten (10,5%);		Bedenken" des FAACTs. 5. QoL (FACT-G) T0: Baseline T1-T4: Wöchentliches Assessment, ob Responder. Wenn keiner, dann geplanter Ausstieg aus der Studie. Definition Responder: Verbesserung des NRS um $\geq 25\%$ gegenüber dem Ausgangswert	C: 85% (Placebo) à „Es gab keine Unterschiede beim Gewicht zwischen den Gruppen ( $p=0,2417$ )“ <b>3. AKPS:</b> A: 95% (Dexa) B: 98% C: 92% (Placebo) à „Es wurden keine Unterschiede in Bezug auf den Leistungsstatus festgestellt ( $p=0,3367$ )“ <b>4. Appetit:</b> <b>MSAS</b> A: 38,3% (Dexa) B: 68,2% C 48,9% (Placebo) ( $p = 0,3114$ ).“ à „Es gab keinen Unterschied in der MSAS-Appetit-Ansprechrage“			Power-Analyse Multizentrisch

Studienmerkmale / Evidenzgrad	Patientenmerkmale	Studienarme (Intervention/Kontrolle)	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung / Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen
				<p><b>FAACT</b></p> <p>à „Es gab keinen Unterschied im Anteil der Responder auf der FAACT-Subskala für Anorexie.“</p> <p><b>5. QoL: Total Score (SD)</b></p> <p><b>FACT-G:</b></p> <p>A: -4,8 (3,4) (Dexa)</p> <p>B: -2,1 (3,4)</p> <p>C: -0,8 (3,4) (Placebo)</p> <p><b>CQOLC:</b></p> <p>A: 79,8 (6,5) (Dexa)</p> <p>B: 89,6 (7,1)</p> <p>C: 81,2 (7,9) (Placebo)</p> <p>à „Es wurden keine Unterschiede in Bezug auf die Lebensqualität festgestellt (p=0,576 &amp; p=0,520)“</p>			

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; AKPS, Australia-modified Karnofsky Performance Status; NRS, numerical rating scale; GI, Gastrointestinal; TN, Teilnehmer: innen; Prim EP, primärer Endpunkt; Sek EP, sekundärer Endpunkt. MSAS, Memorial Symptom Assessment Scale; FAACT, Functional assessment of anorexia/cachexia therapy; QoL, Quality of Life; FACT-G, Functional Assessment of Cancer Therapy-General; SD, Standard deviation (Standardabweichung).

**Currow et al., 2021:** In dieser Studie wurden 190 erwachsene Krebspatienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium eingeschlossen, die einem Palliativteam bekannt waren und die einen verminderten Appetit hatten. Das Ziel der Studie war es die Wirksamkeit eines Kortikosteroids (Dexamethason) und eines Progestins (Megestrol-Azetat) bei Appetitlosigkeit zu untersuchen. Dafür wurden die Patienten zufällig in drei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe bekam Dexamethason, eine Megestrolazetat und eine Placebo. Die Gruppen-Einteilung war weder den Patienten, noch den Untersuchern bekannt. Im Folgenden werden nur die Ergebnisse zu Dexamethason berichtet. Nach einer Woche verbesserte sich der Appetit tendenziell in allen drei Gruppen etwas, aber sowohl zwischen den Gruppen als auch im direkten Vergleich mit der Placebo-Gruppe, zeigte sich kein bedeutender Unterschied. Zudem zeigten sich auch beim Gewicht, dem Leistungsstatus und der Lebensqualität keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Qualität der Studie ist prinzipiell in Ordnung. Vereinzelt bleiben allerdings Fragen offen, da die Anzahl der Patienten und die genauen Daten für die Analysen nicht ganz transparent und nachvollziehbar berichtet wurden

*Anmerkung: Die Netzwerkanalyse von Saeteaw et al. (2021) („Efficacy and safety of pharmacological cachexia interventions: systematic review and network meta-analysis“) war ursprünglich für die Evidenzaufarbeitung eingeschlossen worden. Während der Evidenzaufarbeitung fielen jedoch mehrere gravierende Diskrepanzen in der Datenextraktion auf, nachdem die extrahierten Daten mit den Angaben aus den Originalstudien verglichen worden waren. Beispielsweise wurden Daten zwischen Interventions- und Kontrollarm vertauscht. Zusammenfassend wurde diese Arbeit daher als nicht mehr vertrauenswürdig eingestuft und für die weitere Evidenzaufarbeitung ausgeschlossen; sie wurde bei der Einschätzung der Evidenz nicht mehr berücksichtigt.*

## Kapitel 6.3: Progestine gegen Gewichtsverlust und Appetitlosigkeit

### Verknüpfte Empfehlungen:

#### Empfehlung 6.3:

Bei Patienten mit weit fortgeschrittener Tumorerkrankung **kann** zur Steigerung des Gewichts oder Appetits unter Beachtung eines erhöhten Thromboembolierisikos **im Einzelfall** der Einsatz von Progestinen **erwogen werden**. Eine Verordnung ist jedoch nur im Rahmen eines Off-Label-Einsatzes möglich.

Literaturreferenzen: [\[148\]](#), [\[157\]](#), [\[158\]](#), [\[153\]](#), [\[159\]](#), [\[160\]](#)

### Evidenztabelle der DGEM-Vorgängerleitlinie “Klinische Ernährung in der Onkologie“ (Arends et al. 2015)

Reference	Level of Evidence	Trial design	Patients n	Patients characteristics	Intervention/methods	Outcome	Results
Loprinzi et al., 1999: Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for	Ib	RCT	475	Patients suffering from cancer anorexia/cachexia	Patients were randomized to receive either dexamethasone 0.75 mg qid, megestrol acetate 800 mg orally every day, or fluoxymesterone 10 mg orally bid.	The current trial was developed to compare and contrast a progestational agent, a corticosteroid, and an anabolic corticosteroid for the treatment of cancer anorexia/cachexia.	Fluoxymesterone resulted in significantly less appetite enhancement and did not have a favorable toxicity profile. Megestrol acetate and dexamethasone caused a similar degree of appetite enhancement and similar changes in nonfluid weight status, with nonsignificant trends favoring megestrol acetate for both of these parameters. Dexamethasone was observed to have more corticosteroid-type toxicity and a higher rate of drug discontinuation because of toxicity and/or patient refusal than megestrol acetate (36% v 25%; P=0.03). Megestrol acetate had a higher rate of

Reference	Level of Evidence	Trial design	Patients n	Patients characteristics	Intervention/methods	Outcome	Results
the treatment of cancer anorexia/cachexia							deep venous thrombosis than dexamethasone (5% v 1%; P=0.06).
Jatoi et al., 2002: Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study.	Ib	RCT	469	Adult patients with histologic evidence of an incurable malignancy other than brain, breast, ovarian, or endometrial cancer	Group 1: oral megestrol acetate 800 mg/d liquid suspension plus placebo, Group 2: oral dronabinol 2.5 mg twice a day plus placebo, Group 3: both agents	To determine whether dronabinol administered alone or with megestrol acetate was more, less, or equal in efficacy to single-agent megestrol acetate for palliating cancer-associated anorexia.	Groups were comparable at baseline in age, sex, tumor type, weight loss, and performance status. A greater percentage of megestrol acetate-treated patients reported appetite improvement and weight gain compared with dronabinol-treated patients: 75% versus 49% (P=0.0001) for appetite and 11% versus 3% (P=0.02) for ≥10% baseline weight gain. Combination treatment resulted in no significant differences in appetite or weight compared with megestrol acetate alone. The Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Therapy questionnaire, which emphasizes anorexia-related questions, demonstrated an improvement in quality of life (QOL) among megestrol acetate-treated and combination-treated patients. The single-item Uniscale, a global QOL instrument, found comparable scores. Toxicity was also comparable, with the exception of an increased incidence of impotence among men who received megestrol acetate.

Reference	Level of Evidence	Trial design	Patient s n	Patients characteristics	Intervention/methods	Outcome	Results
Jatoi et al., 2004: An eicosapent aenoic acid supplement versus megestrol acetate versus both for patients with cancer-associated wasting: a North Central Cancer Treatment Group and National Cancer Institute of Canadacoll	Ib	RCT	421; IG 1: 141, IG 2: 140, IG 3: 140	advanced cancer patients who are suffering from cancer-associated wasting	IG 1: an EPA nutritional supplement 1.09 g administered bid plus placebo; IG 2: megestrol acetate (MA) liquid suspension 600 mg/d plus an isocaloric, isonitrogenous placebo  IG 3: both agents (Megestrol Acetate + EPA);  administered twice a day	effect of an EPA-containing nutritional supplement—either alone or in combination with MA—on weight, appetite, quality of life, and survival, compared with MA alone	a smaller percentage taking the EPA supplement gained $\geq 10\%$ of baseline weight compared with those taking MA: 6% v 18%, respectively ( $P=0.004$ ); combination therapy resulted in weight gain of $\geq 10\%$ in 11% of patients ( $P=0.17$ across all arms); the percentage of patients with appetite improvement was not statistically different ( $P=0.69$ ); 4-week Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Therapy scores suggested MA-containing arms experienced superior appetite stimulation compared with the EPA arm, with scores of 40, 55, and 55 in EPA-, MA-, and combination-treated arms, respectively ( $P=0.004$ ); survival was not significantly different among arms; global quality of life was not significantly different

Reference	Level of Evidence	Trial design	Patients n	Patients characteristics	Intervention/methods	Outcome	Results
aborative effort							
Yavuzsen et al., 2005: Systematic review of the treatment of cancer-associated anorexia and weight loss		SR	55	RCT of appetite stimulants in the treatment of cancer anorexia	systematic assessment of relevant trials. Studies were graded according to quality.	efficacy and safety of appetite stimulants in the management of cancer-related anorexia.	Only two drugs have evidence to support their use for anorexia: progestins and corticosteroids. There is strong evidence against the use of hydrazine sulfate. The outcomes of these trials have been mixed and patient population heterogeneous.
Ruiz Garcia et al., 2013: Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome		SR	35	RCT, including 3,963 patients with a clinical diagnosis of anorexia-cachexia	search of electronic databases, journals, and other search strategies outlined in the We sought studies through an extensive reference lists, contact with investigators methods. The most recent search for this	To evaluate the efficacy, effectiveness and safety of MA in palliating anorexia-cachexia syndrome in patients with cancer, AIDS and other underlying pathologies.	Sixteen trials compared MA at different doses with placebo, seven trials compared different doses of MA with other drug treatments and 10 trials compared different doses of MA. Meta-analysis showed a benefit of MA compared with placebo, particularly with regard to appetite improvement and weight gain in cancer, AIDS and other underlying patients when MA was compared to other conditions, and lack of benefit in the same drugs. There was insufficient information to define

Reference	Level of Evidence	Trial design	Patients n	Patients characteristics	Intervention/methods	Outcome	Results
				syndrome related to cancer, AIDS or any other underlying pathology; studies were included if they assessed megestrol acetate (MA) compared to placebo or other drug treatments	quality. We performed quantitative analyses independent review authors conducted data update was carried out in May 2012. Two extraction and evaluated methodological using appetite and quality of life as a dichotomous variable, and analyzed weight gain as continuous and dichotomous variables.		the optimal dose of MA, but higher doses were more related to weight improvement than lower doses. Quality of life improvement in patients was seen only when comparing MA versus placebo but not other drugs in both subcategories: cancer and AIDS. Edema, thromboembolic phenomena and deaths were more frequent in the patients treated with MA. More than 40 side effects were studied.

## Aktuelle Suche und Evidenzbearbeitung 2024

Studientyp & Evidenzgrad	Merkmale SR/MA	Merkmale Primärstudien & Patienten	Studien-arme	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ COI	Methodische Bemerkungen
--------------------------	----------------	------------------------------------	--------------	-----------------------	-----------------	--------------------------	-------------------	-------------------------

Y. L. Lim et al., 2022: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Clinical Use of Megestrol Acetate for Cancer-Related Anorexia/Cachexia

LoE 1 SR & MA	SR: 23 RCTs mit 3790 TN  MA: 8 Studien (N=576) für Meta-Analyse (MA) (Endpunkt Gewichtszunahme)  <u>Suche:</u> JAN 1988 - MAY 2021	Onkologische Patienten mit Anorexie oder Cachexie  (jedes Alter)  Max. Studiendauer 8 Monate.  Studiengrößen: 6 - 475 TN (MA: 12-158 TN).  Zwei Studien mit pädiatrischen Patienten (nicht in MA)  Länder: Australien,	A: Megestrol-Azetat  Subgruppen: Hohe (>320mg/Tag) versus niedrige Dosierung (≤320mg/Tag)  B: Placebo/ andere Substanzen/ andere Dosierungen / Messung an unterschiedlichen Zeitpunkten).	<b>Prim. EP</b>  1. Gewicht (kg)  2. QoL	<b>Zu 1. MA:</b>  „8 Studien lieferten ausreichende Daten zur Gewichtsveränderung.“  <i>Alle folgenden Ergebnisse sind statistisch nicht signifikant:</i>  „Die Gewichtsveränderung bei Megestrol-Azetat betrug unabhängig von der Dosierung <b>0,75 kg</b> [95% KI -1,64; 3,15]“.  „Die Gewichtsveränderung mit hochdosiertem Megestrol-Azetat betrug - <b>0,5 kg</b> [95% KI -2,71; 22,60].“  „Die Gewichtsveränderung mit niedrig dosiertem	„Megestrolacetat wurde im Allgemeinen gut vertragen, mit Ausnahme eines eindeutigen <b>Thromboembolierisikos</b> , insbesondere bei höheren Dosen.“	<b>SR:</b>  Folgende Col: Erst- und Letztautor sind Mitarbeiter der Holdinggesellschaft für Singapurs Gesundheitseinrichtungen (MOH Holdings Pte Ltd.). Laut Angabe war die Holding	<b>SR-Bewertung:</b> low quality  <b>CONTRA:</b>  Es liegt beträchtliche Heterogenität zwischen den Studien vor ( $I^2 > 90\%$ ), sodass eine Auswertung als MA per se in Frage gestellt werden kann <i>à Interpretation der Ergebnisse mit Vorsicht.</i>  Autoren haben 2x gleiche Datenbank durchsucht (Pubmed & OVID Medline).  Funnel Plot (Publikationsbias) mit 8 Studien (für eine valide
------------------	---	--	---	--	--	---	---	--

Studientyp & Evidenzgrad	Merkmale SR/MA	Merkmale Primärstudien & Patienten	Studien-arme	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ COI	Methodische Bemerkungen
		Kanada, China, Italien, Taiwan, UK, USA			Megestrol-Azetat betrug <b>2,24 kg</b> [95% KI -7,19; 11,67].“  <b>Zu 2.</b> „Die Lebensqualität scheint sich nicht zu verbessern. Dies wurde allerdings nur in wenigen Studien untersucht.“		nicht an der Abfassung oder Vorbereitung des Manuskripts beteiligt.  <b>Primärstudien:</b>  Keine Angaben zu den Col	Aussage sind mind. 10 Studien notwendig)  <b>PRO:</b> RoB-Bewertung der Studien mit Cochrane Tool; Evidenztabelle zu Primärstudien.  <b>Qualität</b>  <b>Primärstudien:</b>  RoB: 18 Studien mit „high-risk“ & 5 Studien mit „unclear“ bewertet

SR, systematic review (systematische Übersichtsarbeit); MA, Meta-Analyse, TN, Teilnehmer, N, Anzahl der Teilnehmer; QoL, Quality of life (Lebensqualität), NW, Nebenwirkungen; WW, Wechselwirkungen; RoB, Risk-of-Bias (Verzerrungsrisiko).

**Lim et al. (2022):** In dieser systematischen Übersichtsarbeit wurde Megestrol-Azetat bei der Einflussnahme auf Kachexie mit seinen Begleitscheinungen Gewichtsabnahme und Appetitlosigkeit untersucht. In der Übersichtsarbeit wurden 23 Studien eingeschlossen, von denen 8 Studien (576 Teilnehmer) genügend Daten für eine statistische Analyse lieferten. In den eingeschlossenen Studien wurde Megestrol-Azetat entweder mit Placebo oder mit anderen Substanzen gegen Kachexie verglichen oder es wurden verschiedene Dosierungen und Zeitpunkte miteinander verglichen. Die Analyse zeigte keine statistisch bedeutsamen Unterschiede bei der **Gewichtszunahme** zwischen den Vergleichsgruppen. Auch wenn die Daten nach gegebener Dosierung aufgeteilt wurden (niedrigdosiertes Megestrol und hochdosiertes Megestrol) findet sich kein bedeutsamer Unterschied. Die **Lebensqualität** wurde nur in wenigen Studien untersucht und schien sich durch Megestrol-Azetat nicht zu verbessern. Die meisten Studien hatten eine schlechte Qualität und bei wenigen Studien konnte keine abschließende Aussage über die Qualität getroffen werden, da nicht alle dafür notwendigen Informationen berichtet wurden. Die Autoren schlussfolgern, dass aufgrund der vorliegenden Studien, die Einnahme von Megestrol-Azetat zur Gewichtszunahme bei Krebspatienten mit Kachexie nicht

empfohlen werden sollte. Die systematische Übersichtsarbeit selber hat starke methodische Mängel (low quality), so dass deren Aussage mit Vorsicht zu interpretieren ist.

*Anmerkung: Die Ergebnisse von Lim et al. 2022 wurden von der Leitliniengruppe zur Kenntnis genommen, zur engeren Betrachtung der Evidenz wurde diese Arbeit aber nicht mehr herangezogen, da sie keine getrennten Meta-Analysen für die einzelnen Vergleiche (versus Placebo; versus keine Vergleichsgruppe; versus aktive Substanz) durchgeführt hatten und dadurch eine starke Heterogenität I<sup>2</sup> = 96% aufwies.*

Studientyp & Evidenzgrad	Merkmale SR/MA	Merkmale Primärstudien & Patienten	Studienarme	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ COI	Methodische Bemerkungen
--------------------------	----------------	------------------------------------	-------------	-----------------------	-----------------	--------------------------	-------------------	-------------------------

**Ruiz-Garcia et al., 2018:** Megestrol acetate for cachexia-anorexia syndrome. A systematic review

LoE 1 SR & MA	38 RCTs (4304 TN)* <b>Nur Krebs:</b> 25 RCTs (zwei neue seit Ruiz-Garcia 2013: Kanat, 2013 und Baker, 2014. Achtung Baker ist eine	Patienten mit definierter Kachexie, Anorexie oder Gewichtsverlust (jedes Alter)	<b>A:</b> Megestrolacetat <b>B:</b> Placebo <b>C:</b> Keine Behandlung <b>D:</b> Aktive Substanz	1. Gewicht (kg) 2. QoL 3. Tod	<b>Zu 1.</b> Versus <b>Placebo:</b> à Gewichtszunahme (Ergebnis signifikant)  2,36 kg [95% KI 1,00; 3,71] à Achtung Kinderstudie, siehe MA unten.  (4 RCTs; N=250; Studienqualität niedrig)  Versus <b>keine Behandlung:</b> à Gewichtszunahme (Ergebnis signifikant)	<b>AEs:</b> "Unerwünschte Ereignisse"  als Risk Ratio (Referenz: 1,00):  Versus <b>keine Behandlung:</b>  kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen:	<b>SR:</b> Laut Angabe keine Col  <b>Primärstudien:</b> Keine Angaben zu den Col	<b>SR-Bewertung:</b> moderate quality <b>PRO:</b> RoB-Bewertung der Studien mit Cochrane Tool  <b>CONTRA:</b> Keine Evidenztabelle zu den Primärstudien, außer den 2 neuen Krebsstudien sind aber alle im Cochrane-Review Ruiz-Garcia (2013) zu finden.  <b>Qualität Endpunkte:</b> weight gain/ Placebo: moderate quality of evidence (alle Erkrankungen)
------------------	--	---	---	-------------------------------------	---	---	---	---

Studientyp & Evidenzgrad	Merkmale SR/MA	Merkmale Primärstudien & Patienten	Studienname	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ COI	Methodische Bemerkungen
	<p><i>Kinderstudie</i></p> <p><u>Suche:</u></p> <p>MAI 2012 - NOV 2016</p>				<p>1,45 kg [95% KI 0,15; 2,75]</p> <p>(2 RCTs; N=101, "we judged the quality of evidence for weight gain to be low")</p> <p><b>Zu 2.QoL gain:</b></p> <p>Versus <b>Placebo:</b> à kein signifikanter Unterschied, siehe MA unten; (1 RCT; N=33)</p> <p>Versus <b>keine Behandlung:</b></p> <p>à kein signifikanter Unterschied:</p> <p>-3.89 [95% KI -14.07, 6.28] (2 RCTs; N=99)</p> <p>Versus <b>aktive Substanz:</b></p> <p>à kein signifikanter Unterschied:</p> <p>0.20 [95% KI 0.02; 0.43] (1 RCT; N=469)</p>	<p>RR 0.90, 95% KI [0.39, 2.08]</p> <p>(2 RCTs; N=99)</p> <p><i>Daten aus anderen Armen sind nicht spezifisch für Krebspatienten berichtet. Alle Patienten:</i></p> <p>„Overall, participants treated with Megestrol-Azetat at any dose reported a higher number of adverse events (relative risk, RR 1.46, 95% CI [1.05, 2.04]; 8 studies, 638 participants).“</p>		<p>weight gain/ keine Behandlung: low quality of evidence</p> <p>QoL/Placebo: very low quality of evidence (<i>alle Erkrankungen</i>)</p> <p>QoL/keine Behandlung: very low quality of evidence</p> <p>QoL/aktive Substanz: low quality of evidence</p> <p>Safety (AEs): very low quality of evidence</p> <p>Safety (AEs): moderate quality of evidence (<i>alle Erkrankungen</i>)</p> <p><b>Studienqualität</b> (Figure 2):</p> <p><i>Versus Placebo:</i></p> <p>Baker 2014: High RoB</p> <p>De Conno 1998: High RoB</p> <p>Fietkau 1996: High RoB</p> <p>Loprinzi 1990: Unclear RoB</p> <p><i>Versus keine Behandlung:</i></p> <p>Madeddu 2012: High RoB</p>

Studientyp & Evidenzgrad	Merkmale SR/MA	Merkmale Primärstudien & Patienten	Studienarme	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung/ COI	Methodische Bemerkungen
					Zu 3. Nicht spezifisch für Krebspatienten berichtet			Kanat 2013: High RoB Versus aktive Substanz: Jatoi 2002: Unclear RoB

\* Das SR schließt nicht nur Krebspatienten ein. In der Evidenztabelle wurden nur die Krebs-spezifischen Daten aufgenommen, soweit sie separat extrahierbar waren. SR, systematic review (systematische Übersichtsarbeit); MA, Meta-Analyse, TN, Teilnehmer, N, Anzahl der Teilnehmer; EP, Endpunkt; QoL, Quality of life (Lebensqualität); NW, Nebenwirkungen; WW, Wechselwirkungen; RoB, Risk-of-Bias (Verzerrungsrisiko); KI, Konfidenzintervall; AE, Adverse Event

**Ruiz-Garcia et al., 2018:** In dieser systematischen Übersichtsarbeit wurde untersucht, wie Megestrol-Acetat auf Kachexie mit seinen Begleiterscheinungen Gewichtsabnahme und Veränderung in der Lebensqualität bei Patienten mit Krebs, HIV oder anderen Erkrankungen wirkt. Im Folgenden werden nur die Daten zu Krebs aufgeführt. In der Übersichtsarbeit wurden 25 Studien mit Krebspatienten eingeschlossen, von denen jeweils nur einige Studien zu den einzelnen spezifischen Fragestellungen ausreichend Daten vorwiesen, um weitergehende statistische Analysen durchzuführen. In der Analyse in der alle Placebo-Studien zusammengefasst wurden, zeigt sich eine **Gewichtszunahme** von 2,4 kg. Allerdings ist hier zu beachten, dass die tatsächliche Gewichtszunahme für erwachsene Krebspatienten etwas geringer ist, da in dieser Analyse eine Kinderstudie eingeschlossen wurde die einen höheren Wert aufzeigte, als die 3 Studien mit erwachsenen Patienten. Weiterhin zeigt die Analyse eine **Gewichtszunahme** von 1,5 kg, wenn Megestrol-Azetat ohne eine vergleichende Behandlung untersucht wurde. Die Analysen zur **Lebensqualität** zeigten keine Veränderung der Lebensqualität der Studienteilnehmer durch Megestrol-Azetat. Die Analysen zu Nebenwirkungen und Wechselwirkungen zeigten keine statistisch bedeutsamen Unterschiede zwischen den Patienten, die Megestrol-Azetat erhielten, verglichen mit der Kontrollgruppe. Es kann keine zusammenfassende Aussage über die Qualität der Studien speziell zu Krebspatienten gemacht werden, da dies nicht angegeben wurde. Die Qualität der Daten zu den einzelnen Untersuchungspunkten wurde hauptsächlich als „niedrig“ oder „sehr niedrig“ und einmal als „moderat“ bewertet. Diese Information lag nicht für alle Untersuchungen speziell Krebspatienten vor. Die Qualität der systematischen Übersichtsarbeit selber wurde als moderat bewertet.

*Anmerkung: Die Netzwerkanalyse von Saeteaw et al. (2021) („Efficacy and safety of pharmacological cachexia interventions: systematic review and network meta-analysis“) war ursprünglich für die Evidenzauflösung eingeschlossen worden. Während der Evidenzauflösung fielen jedoch mehrere gravierende Diskrepanzen in der Datenextraktion auf, nachdem die extrahierten Daten mit den Angaben aus den Originalstudien verglichen worden waren. Beispielsweise wurden Daten zwischen Interventions- und Kontrollarm vertauscht. Zusammenfassend wurde diese Arbeit daher als nicht mehr vertrauenswürdig eingestuft und für die weitere Evidenzauflösung ausgeschlossen; sie wurde bei der Einschätzung der Evidenz nicht mehr berücksichtigt.*

## Kapitel 7: Besondere Ernährungsformen und spezifische Diäten

### Kapitel 7.1: Vegetarische und vegane Ernährung

#### Verknüpfte Empfehlungen:

#### Empfehlung 7.1:

Aufgrund mangelnder Evidenz kann keine Empfehlung für oder gegen eine vegetarische oder vegane Ernährung für Patienten mit einer onkologischen Erkrankung während der antitumoralen Therapie gegeben werden.

#### Literaturreferenzen: [\[161\]](#)

Level of Evidence/ Characteristics	Patients	Study Arms (Intervention, Control)	Outcomes	Results	Funding / Conflict of interest	Methodological comments
<b>E. Sathiaraj et al., 2023: Effects of a Plant-Based High-Protein Diet on Fatigue in Breast Cancer Patients Undergoing Adjuvant Chemotherapy - a Randomized Controlled Trial</b>						
LoE: 2 RCT Single center study  <b>Duration of intervention:</b>	103 breast cancer patients undergoing chemotherapy  <b>Mean age:</b> 52 years	<b>Intervention group</b> (IG; n=52): Weekly nutritionist consultations (at least 3 face-to- face) +  healthy high- protein plant-	<b>Primary:</b> self-reported cancer-related fatigue (CRF) (FSI, handgrip strength)  <b>Secondary:</b>	<b>Fatigue:</b> IG: reduction CG: increased  IG vs. CG: (4.2 ± 1.94 vs. 4.2 ± 1.64; T2: 2.47 ± 1.31 vs. 5.37 ± 1.87)	<b>Funding:</b> Not reported  <b>Conflict of interest:</b> no information	<b>PRO:</b> randomized, adequate measurements, almost no missing data  <b>CONTRA:</b> knowledge of intervention received; patient-

Level of Evidence/ Characteristics	Patients	Study Arms (Intervention, Control)	Outcomes	Results	Funding / Conflict of interest	Methodological comments
12 weeks	<b>Country:</b> India	based diet (no meat and fish; at least 5 servings of fruit and vegetables per day, low-fat dairy products, locally available millets and whole grains, and limited number of high-calorie fried foods, and sweetened carbonated beverages;  protein: 1.2 g/kg body weight/day).  + Whey protein supplement 1x/d (KABIPRO®; Fresenius-Kabi).  <b>Control group (CG; n=51):</b> usual	BMI  Body Composition	→ significant difference between IG and CG ( $p < 0.001$ )  <b>Handgrip Strength:</b> IG: improved CG: decreased  IG vs. CG (baseline: $16.31 \pm 5.32$ kg vs. $16.4 \pm 4.75$ kg; T2: $16.85 \pm 5.72$ kg vs. $15.5 \pm 5.28$ kg)  → no significant difference between IG and CG ( $p < 0.0238$ )  <b>BMI:</b> IG: reduction CG: reduction  IG vs. CC (baseline: $26.41$ kg/m <sup>2</sup> vs. $24.1$ kg/m <sup>2</sup> ; T2: $25.73$ kg/m <sup>2</sup> vs. $23.6$ kg/m <sup>2</sup> ; $p < 0.015$ )  --> significant difference between IG and CG ( $p = 0.015$ )  <b>Bodyfat:</b> IG: reduction CG: increased		reported outcomes may be biased (only fatigue)  <b>Rob 2.0:</b> some concerns

Level of Evidence/ Characteristics	Patients	Study Arms (Intervention, Control)	Outcomes	Results	Funding / Conflict of interest	Methodological comments
		care (at least 2 sessions with nutritionist)		IG vs. CG (baseline: 32.37% ± 6.21 vs. 32.9% ± 6.95; T2: 30.16% ± 6.12 vs. 33.6% ± 6.15) → significant difference between IG and CG (p=0.001)  <b>Muscle mass:</b> IG: increased CG: decreased  IG vs. CC (baseline: 22.06% ± 3.44 vs. 22.2% ± 3.22; T2: 22.22% ± 2.68 vs. 20.9% ± 2.91) → significant difference between IG and CG (p < 0.001)		

**E. Sathiaraj et al., 2023:** In dieser Studie (RCT) wurde die Wirkung von einer pflanzenbasierten, proteinreichen Ernährung (Plant-Based High-Protein Diet) auf die chronische Müdigkeit (Fatigue), Handkraft, Body Mass Index (BMI), Körperfett und Muskelmasse untersucht. Hierzu wurden 103 Patientinnen mit Brustkrebs unter Chemotherapie zufällig in 2 Gruppen eingeteilt, nämlich 52 Patientinnen in die Interventionsgruppe (Lebensstiländerung) und 51 Patientinnen in die Kontrollgruppe. Die Intervention dauerte zwölf Wochen. Die Interventionsgruppe erhielt regelmäßige Termine bei einer Ernährungsfachkraft (mind. 3 mal), die Empfehlung zu einer eiweißreichen Ernährung (ohne jegliche Arten von Fleisch und Fisch) und einmal pro Tag ein Proteinergänzungsmittel. Die Autoren fanden einen statistisch bedeutsamen Vorteil in der Gruppe mit der Ernährungsumstellung: die Interventionsgruppe konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe die Fatigue verbessern, die Muskelmasse erhöhen und den BMI und das Körperfett reduzieren. Es konnten keine statistisch bedeutsamen Vorteile bei der Handkraft festgestellt werden. Die Autoren schlussfolgern, dass eine Ernährungsumstellung während der Chemotherapie zu einer positiven Veränderung der Fatigue, des BMI und der Körperzusammensetzung führt. Die Studie zeichnet sich durch sich durch adequate Messmethoden und durch kaum fehlende Daten aus. Es lassen sich jedoch auch einige Kritikpunkte nennen. Zum einen wurde die Studie nicht verblindet durchgeführt, da das bei dieser Art der Intervention nicht möglich war. Zum anderen handelt es sich bei den Ergebnissen zur Fatigue um patienten-

berichtete Ergebnisse. Diese genannten Punkte können zu einer Verzerrung führen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese Studie ein mittleres Verzerrungsrisiko aufweist.

## Kapitel 7.2: Sogenannte Krebsdiäten

### Kapitel 7.2.1: Fasten

#### Verknüpfte Empfehlungen:

#### Empfehlung 7.3:

Es liegen keine ausreichenden Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von Fasten (< 400kcal/d) unter laufender Tumorthherapie bei Patienten mit einer onkologischen Erkrankung vor.

Fasten **soll** Patienten mit einer onkologischen Erkrankung unter laufender Tumorthherapie **nicht** außerhalb von Studien **empfohlen werden**.

Literaturreferenzen: [\[162\]](#), [\[163\]](#), [\[164\]](#)

Level of Evidence/ Characteristics	Patients	Study Arms (Intervention, Control)	Outcomes	Results	Funding / Conflict of interest	Methodological comments
<b>Bauerfsfeld et al., 2018:</b> The effects of short-term fasting on quality of life and tolerance to chemotherapy in patients with breast and ovarian cancer: a randomized cross-over pilot study						
2 RCT	gynecological cancer patients with 4-6 planned	<b>Arm A (n=27):</b> Fasting (36 h before, 24 h	1. Quality of Life FACT-G scale	1. Significant increase in QOL in Arm A during T1 (p=0.04), no significant change in Arm B (p>0.05); no group comparison conducted	<b>Funding:</b> The study was funded by a grant of	<b>PRO:</b>

Level of Evidence/ Characteristics	Patients	Study Arms (Intervention, Control)	Outcomes	Results	Funding / Conflict of interest	Methodological comments
(cross-over trial)  Germany	chemotherapy cycles (n=50)  drop-out: n=16;  32% (Arm A: 33.3%; Arm B: 30.4%)  <b>Inclusion criteria:</b>  Breast or ovarian cancer, > 18 years, BMI ≥ 19kg/m <sup>2</sup> , WHO performance status: 0-2; life expectancy > 3 months  <b>Exclusion criteria:</b>  Type 1 Diabetes, Insulin treatment, recent weight loss, myocardial infarction, stroke,	after) for first 3 chemotherapy cycles (T1) & normocaloric diet for second 3 chemotherapy cycles (T2)  <b>Arm B (n=23):</b>  Normocaloric diet for first 3 chemotherapy cycles (T1) & fasting (36 h before, 24 h after) for second 3 chemotherapy cycles (T2)  <b>Duration:</b>  Fasting for 60 h during each chemotherapy cycle(max. 350 kcal/d)	2. Quality of Life FACT-G scale  3. Quality of Life FACIT-F TOI scale  4. Quality of Life FACIT-F Total  5. Bodyweight/ BMI	2. Significant increase in QOL in Arm A during T1 (p=0.006), no significant change in Arm B (p>0.05); no group comparison conducted  3. Significant increase in QOL in Arm A during T1 (p=0.009), no significant change in Arm B (p>0.05); no group comparison conducted  4. Significant increase in QOL in Arm A during T1 (Mean Difference: 18.3, p = 0.013); no significant change in Arm B (p>0.05); no group comparison conducted  5. No significant change of bodyweight in Arm A (T1 to T2) and in Arm B (T1 to T2); no group comparison conducted	the Günter und Regine Kelm Stiftung, Zürich, Switzerland.  <b>Col:</b>  The authors declare that they have no competing interests	<ul style="list-style-type: none"> <li>poweranalysis is conducted</li> <li>structured explanation of statistical analysis</li> <li>use of different scales for validation of outcome</li> </ul> <p><b>CONTRA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>small sample size</li> <li>High drop- out: 32% (Arm A: 33.3%; Arm B: 30.4%)</li> <li>Patients not blinded</li> <li>Multiple testing</li> </ul>

Level of Evidence/ Characteristics	Patients	Study Arms (Intervention, Control)	Outcomes	Results	Funding / Conflict of interest	Methodological comments
	pulmonary embolism, renal failure, unstable heart disease, history of eating disorder, dementia, psychosis	<b>Side effects due to fasting:</b> Headache, hunger, nausea, orthostatic reaction				<ul style="list-style-type: none"> <li>Bias of carry-over effect</li> </ul> <b>RoB 2.0: high risk of bias</b>

**Bauerfeld et al., 2018:** In dieser Studie (RCT) wurde die Wirkung von Kurzzeitfasten (short-term fasting; STF) auf die Lebensqualität und das Körpergewicht bei Patientinnen mit gynäkologischen Krebserkrankungen (Brustkrebs und Eierstockkrebs) untersucht. Kurzzeitfasten bedeutete, dass jeweils 36 Stunden vor und 24 Stunden nach der Chemotherapie maximal 350 Kilokalorien pro Tag verzehrt werden durften. Hierzu wurden 50 Patientinnen zufällig in 2 Gruppen eingeteilt. Gruppe A (27 Patientinnen) fastete während der ersten 3 Chemotherapiezyklen und durften in den zweiten 3 Chemotherapiezyklen ausgewogen essen. Gruppe B (23 Patientinnen) aß während der ersten 3 Chemotherapiezyklen eine ausgewogene Ernährung und fastete während der zweiten 3 Chemotherapiezyklen. In Gruppe A kam es während der Fastenperiode zu einer statistisch bedeutsamen Verbesserung der Lebensqualität. In Gruppe B kam es zu keiner statistisch bedeutsamen Veränderung der Lebensqualität. Die Gruppen wurden nicht vergleichend untersucht. Die Studie zeichnet sich durch gute Vergleichbarkeit der Gruppen und eine ausführliche Erklärung der statistischen Analyse aus. Es lassen sich jedoch auch einige Kritikpunkte nennen. Gruppe A hatte zu Beginn eine klinisch bedeutsam schlechtere Lebensqualität (jedoch nicht statistisch bedeutsam), was jedoch zu einer Beeinflussung der Ergebnisse geführt haben kann. Die Stichprobe der Studie war klein (50 Patienten) und über den Verlauf der Studie haben weitere 16 Patienten die Studie abgebrochen. Insgesamt haben nur 34 Patientinnen die Studie abgeschlossen. Daher sind die Ergebnisse insgesamt mit Vorsicht zu interpretieren. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese Studie ein hohes Verzerrungsrisiko aufweist.

Level of Evidence/ Characteristics	Patients	Study Arms (Intervention, Control)	Outcomes	Results	Funding / Conflict of interest	Methodological comments
<b>De Groot et al., 2020:</b> Fasting mimicking diet as an adjunct to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in the multicenter randomized phase 2 DIRECT trial						
2 RCT Multicenter The Netherlands	Breast cancer patients during neoadjuvant chemotherapy cycles (n=131)  <b>Drop-out:</b> n=50 (38.2%)  <b>Inclusion criteria:</b> Breast cancer, > 18 years, BMI ≥ 18kg/m <sup>2</sup>  <b>Exclusion criteria:</b> Diabetes	<b>Arm A (n=66):</b> Fasting mimicking diet 3 days prior to and during the day of each cycle of chemotherapy  <b>Arm B (n=65):</b> Consuming regular diet  <b>Duration:</b> Fasting 3 days prior to and during neoadjuvant chemotherapy (6–8 cycles of chemotherapy) Day 1: 1200 kcal/d Day 2-4: 200 kcal/d	1. Chemotherapy-related toxicities  CTCAE (Grade III/IV) 2. pathological complete response 3. radiological response RECIST scala 4. pathological response Miller & Payne Score 4/5 5. Quality of Life EORTC QLQ-C30 6. Psychological distress thermometer	1. No significant difference between Arm A and Arm B 2. No significant difference between Arm A and Arm B 3. Significant higher radiological response in Arm A (Arm A: 47, Arm B: 38, p = 0.039) 4. No significant difference between Arm A and Arm B 5. No significant difference between Arm A and Arm B 6. No significant difference between Arm A and Arm B	<b>Funding:</b> This work was supported by grants from Pink Ribbon (2012.WO31.C155) and Amgen (20139098).  <b>Col:</b> V.D.L. has equity interest in L-Nutra. H.P. has shares in a company that invested in L-Nutra. The remaining authors declare no competing interests.  <b>(Note: Lnutra is a company with a main focus on fasting)</b>	<b>PRO:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• poweranalysis</li><li>• structured explanation of randomization</li></ul> <b>CONTRA:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Small sample size</li><li>• High drop-out</li><li>• Patients not blinded</li><li>• not all outcomes measured in numbers</li></ul> <b>RoB 2.0: high risk of bias</b>

Level of Evidence/ Characteristics	Patients	Study Arms (Intervention, Control)	Outcomes	Results	Funding / Conflict of interest	Methodological comments
---------------------------------------	----------	--	----------	---------	-----------------------------------	----------------------------

**De Groot et al., 2020:** In dieser Studie (RCT) wurde die Wirkung von Scheinfasten (fasting mimicking diet; FMD) auf die Toxizität, das radiologisch und pathologisch beobachtbare Tumoransprechen, die Lebensqualität sowie die psychische Belastung bei Patientinnen mit Brustkrebs untersucht. Hierzu wurden 131 Patientinnen zufällig in 2 Gruppen eingeteilt. In der Interventionsgruppe waren 66 Patientinnen, in der Kontrollgruppe 65 Patientinnen. Die Interventionsgruppe führte das sog. Scheinfasten durch. Das bedeutete, dass jeweils 3 Tage vor und am Tag der Chemotherapie gefastet und nur eine Diät in Form von Suppen, Brühen, Vitamintabletten und Tee verzehrt wurde. Am ersten Tag wurden 1200 Kilokalorien (kcal) aufgenommen, am zweiten, dritten und vierten Tag durften jeweils maximal 200 kcal verzehrt werden. Die Kontrollgruppe durften sich wie gewohnt ernähren. In der Interventionsgruppe kam es zu einem statistisch bedeutsam besseren radiologisch beobachtbaren Tumoransprechen durch die Chemotherapie. Darüber hinaus zeigten sich keine statistisch bedeutsamen Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Autoren schlussfolgern, dass ihre Ergebnisse erste Hinweise dafür liefern, dass ein Scheinfasten während einer Chemotherapie sicher und wirkungsvoll sein könnte. Die Studie zeichnet sich durch eine gute Vergleichbarkeit der Gruppen zu Beginn und eine ausführliche Erklärung Randomisierung aus. Es lassen sich jedoch auch einige Kritikpunkte nennen. Die Stichprobengröße der Studie war in Ordnung (131 Patienten). Jedoch haben über den Verlauf der Studie 50 Patienten die Studie abgebrochen (drop-out), 44 davon waren in der Interventionsgruppe (Fasten). Als Hauptgrund für den Abbruch wird hier eine Abneigung gegen gewisse Komponenten der Fastendiät genannt. Insgesamt haben nur 81 Patientinnen die Studie abgeschlossen. Daher sind die Ergebnisse insgesamt mit Vorsicht zu interpretieren. Ein solch hoher Drop-out in der Fastengruppe könnte darüber hinaus auf eine schlechte Durchführbarkeit des Scheinfastens während einer Chemotherapie hinweisen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese Studie ein hohes Verzerrungsrisiko aufweist

#### Same study (DIRECT Trial), different publication.

**Lugtenberg et al., 2021:** Quality of life and illness perceptions in patients with breast cancer using a fasting mimicking diet as an adjunct to neoadjuvant chemotherapy in the phase 2 DIRECT (BOOG 2013-14) trial

2 RCT Multicenter	Breast cancer patients during neoadjuvant	<b>Arm A (n=66):</b> Fasting mimicking diet 3 days prior to and during the day	1. Quality of Life Baseline EORTC-QLQ-C30/EORTC BR23/BIPQ/	1. No significant difference between Arm A and Arm B  2. No significant difference between Arm A and Arm B	<b>Funding:</b>  This work was supported by grants from Pink Ribbon	<b>PRO:</b>  • poweranalysis conducted
-------------------------	---	---	---	--	---	--

Level of Evidence/ Characteristics	Patients	Study Arms (Intervention, Control)	Outcomes	Results	Funding / Conflict of interest	Methodological comments
The Netherlands	chemotherapy cycles (n=131)  <b>Drop-out:</b> n=57 (43,5%)  <b>Inclusion criteria:</b> Breast cancer, > 18 years, BMI $\geq$ 18kg/m <sup>2</sup>  <b>Exclusion criteria:</b> Diabetes	of each cycle of chemotherapy  <b>Arm B (n=65):</b> Consuming regular diet  <b>Duration:</b> Fasting 4 days at every neoadjuvant chemotherapy cycle (6–8 cycles of chemotherapy)	Distress Thermometer) 2. Quality of Life Halfway Therapy 3. Quality of Life before last cycle of chemotherapy 4. Quality of Life 6-month-Follow-Up 5. Global Health Status (EORTC-QOL-C30) 6. Illness perception (BIPQ)	3. No significant difference between Arm A and Arm B 4. No significant difference between Arm A and Arm B 5. During treatment significant reduction in both arms returning to baseline during follow-Up (p < 0.01) 6. No significant difference between Arm A and Arm B (Arm A seems to have better understanding of side effects (p $\leq$ 0.01) and were significantly less concerned (p < 0.05))	(2012.WO31.C155) and Amgen (20139098).  <b>Col:</b> V.D. Longo has equity interest in L-Nutra. H.Pijl has shares in a company that invested in L-Nutra. The remaining authors declare no competing interests.  <b>(Note: Lnutra is a company with a main focus on fasting)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>structured explanation of randomization</li> </ul> <b>CONTRA:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Small sample size</li> <li>High drop-out</li> <li>Patients not blinded</li> <li>not all outcomes measured in numbers</li> </ul> <b>RoB 2.0: high risk of bias</b>

**Lugtenberg et al., 2021:** In dieser Studie (RCT) wurde die Wirkung von Scheinfasten (fasting mimicking diet; FMD) auf die Lebensqualität zu unterschiedlichen Zeitpunkten, auf den Gesundheitsstatus sowie auf die Wahrnehmung der Erkrankung bei Patientinnen mit Brustkrebs untersucht. Hierzu wurden 131 Patientinnen zufällig in 2 Gruppen eingeteilt. In der Interventionsgruppe waren 66 Patientinnen, in der Kontrollgruppe 65 Patientinnen. Die Interventionsgruppe führte das sog. Scheinfasten durch. Das bedeutete, dass jeweils 3 Tage vor und am Tag der Chemotherapie gefastet und nur eine Diät in Form von Suppen, Brühen, Vitamintabletten und Tee verzehrt wurde. Am ersten Tag wurden 1200 Kilokalorien (kcal) aufgenommen und am zweiten, dritten und vierten Tag durften jeweils maximal 200 kcal verzehrt werden. Die Kontrollgruppe

Level of Evidence/ Characteristics	Patients	Study Arms (Intervention, Control)	Outcomes	Results	Funding / Conflict of interest	Methodological comments
---------------------------------------	----------	--	----------	---------	-----------------------------------	----------------------------

durfte sich wie gewohnt ernähren. Im Ergebnis zeigten sich keine statistisch bedeutsamen Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Die Autoren der Studie schlussfolgern trotz dessen, dass ihre Ergebnisse erste Hinweise dafür liefern, dass ein Scheinfasten während einer Chemotherapie manche Bereiche der Lebensqualität und der Krankheitswahrnehmung bei Brustkrebspatientinnen zu verbessern scheint. Die Studie zeichnet sich durch eine gute Vergleichbarkeit der Gruppen zu Beginn und eine ausführliche Erklärung Randomisierung aus. Es lassen sich jedoch auch einige Kritikpunkte nennen. Die Stichprobengröße der Studie war in Ordnung (131 Patienten). Jedoch haben über den Verlauf der Studie 57 Patienten die Studie abgebrochen (Drop-out), 45 davon waren in der Interventionsgruppe (Fasten). Als Hauptgrund für den Abbruch wird hier eine Abneigung gegen gewisse Komponenten der Fastendiät genannt. Insgesamt haben nur 74 Patientinnen die Studie abgeschlossen. Daher sind die Ergebnisse insgesamt mit Vorsicht zu interpretieren. Ein solch hoher Drop-out in der Fastengruppe könnte darüber hinaus auf eine schlechte Durchführbarkeit des Scheinfastens während einer Chemotherapie hinweisen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese Studie ein hohes Verzerrungsrisiko aufweist.

## Kapitel 7.2.2: Ketogene Diäten (Migration aus KAM-Leitlinie)

### Verknüpfte Empfehlungen:

#### **Empfehlung 7.4:**

Es liegen ein systematisches Review zu Fallserien und Fallberichten und die Daten aus 3 RCTs zum Gewichtsverlauf unter einer ketogenen Diät vor. In allen Studien kommt es zu einem Gewichtsverlust, der den Kriterien des Screenings der Mangelernährung entspricht.

Eine ketogene Ernährung **soll nicht** bei normalgewichtigen und untergewichtigen Patienten empfohlen werden.

#### **Empfehlung 7.5:**

Es liegt eine offene randomisierte Studie zur ketogenen Diät bei Patientinnen mit Ovarial- oder Endometriumkarzinom mit dem Ziel der Verbesserung der Lebensqualität vor. Die Patientinnen hatten keine laufende Therapie und waren nicht untergewichtig. Es trat keine Verbesserung der Lebensqualität auf.

Eine ketogene Diät **sollte nicht** mit dem Ziel der Verbesserung der Lebensqualität empfohlen werden.

#### **Empfehlung 7.6:**

Es liegt eine offene randomisierte Studie zur low carb Diät bei Patienten mit Prostatakarzinom mit biochemischem Rezidiv nach lokaler Behandlung mit dem Ziel der Beeinflussung des Progresses vor.

Eine low carb Diät **sollte nicht** mit dem Ziel der Verlangsamung der Krankheitsprogression bei Prostatakarzinom empfohlen werden.

#### **Empfehlung 7.7:**

Es liegt eine offene randomisierte Studie zur ketogenen Diät bei Patientinnen mit Mammakarzinom unter neoadjuvanter oder palliativer Chemotherapie zur Machbarkeit und der Verbesserung des Überlebens vor. Eine Aussage zum Überleben ist aufgrund des kurzen Follow-ups und der kleinen Subgruppen nicht zu treffen.

Eine ketogene Diät **sollte nicht** bei Patientinnen mit Mammakarzinom mit dem Ziel der Verbesserung des Überlebens empfohlen werden.

**Literaturreferenzen:** [\[165\]](#), [\[166\]](#), [\[167\]](#), [\[168\]](#)

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung /Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse
<b>Cohen (2018): Favorable Effects of a Ketogenic Diet on Physical Function, Perceived Energy, and Food Cravings in Women with Ovarian or Endometrial Cancer: A Randomized, Controlled Trial</b>	Prospektiv Multizentrisch Offen Randomisiert 2 Arme Anzahl eingeschlossener Teilnehmer N=73, Ausgewertet N=45 (Drop-out Arm A 12x, Arm B 16x) USA, Oktober 2015 - April 2017	Ovarial- und Endometriumkarzinom BMI $\geq 18.5$ kg/m <sup>2</sup> 24% CTx Geschlecht: 100% weiblich N=45: Alter (Mittelwert; Range): 60.2; 31–79 Jahre	<b>Arm A:</b> N= 37 Ketogene Diät (70 [ $\geq 125$ g]: 25 [ $\leq 100$ g]: 5 [ $< 20$ g] pro Tag Energie von Fett, Protein, und Kohlenhydrate) <b>Arm B:</b> N= 36 American Cancer Society diet (ACS: ballaststoffreich, wenig Fett)	T0: Baseline T1: nach 12 Wochen <b>Prim. Endpunkte</b> 1. Lebensqualität über mentale und physische Funktion, inklusive Energielevel/Fatigue	Zu 1. Signifikanter Unterschied für adjustierte physische Funktionalität (p=0.04), jedoch nicht für mentale Funktionalität; keine signifikanten Gruppenunterschiede für Energielevel/Fatigue <u>Anmerkung:</u> Unter Berücksichtigung der mit der Diät einhergegangenen Abnahme von Körperfett, wird der Effekt auf	Keine Angaben zu NW/WW Gewichtsabnahme unklar	Laut Angabe keine Col Finanzierung: „This research was funded by the American Institute for Cancer Research, UAB Comprehensive Cancer Center, Nutrition Obesity Research Center P30DK56336, and Diabetes Research Center P60DK079626.“	<b>PRO:</b> Überwachung der Compliance in Arm A (Ketone im Urin) Einschluss der demographischen Variablen als Kovariaten in Analyse Laut Autoren Gruppenvergleichbarkeit zu Studienbeginn gegeben <b>CONTRA:</b> Keine Korrektur für multiples Testen Keine Intention-to-Treat Analyse Hoher Drop-Out	2

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung /Interessens- konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse
Nutrients.Re f.ID: 954			Individuelle Diätberatung durch geprüfte Diätassistenten. Wöchentliche E-Mails. Einmalig persönliches Treffen nach Baseline-Erhebung.	erhoben via SF-12  Des Weiteren erhoben: Hungergefühl/Appetit und Craving nach Süßem und stärkehaltigen Produkten	physische Funktionalität nicht mehr signifikant (p=0.064), Die Abnahme des Körperfettes scheint die physische Funktionalität maßgeblich zu moderieren  <b>Zusammenfassung der Autoren:</b> „In conclusion, we found that, among women with ovarian or endometrial cancer, a KD does not diminish quality of life; indeed, it may improve physical function, increase energy, and			Keine Angabe zum Ethikvotum  Keine Darstellung der demographischen Charakteristika der Probanden  Sehr oberflächliche Darstellung der Rahmenbedingungen  Keine Angabe zu möglichen Nebenwirkungen  Keine Angabe zum Krebsstadium  Keine genaue Angabe über Gewichts- oder Körperfettabnahme der Patienten zum Ende der Studie, obwohl dies in die	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/Wechselwirkungen	Finanzierung/Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse
					diminish specific food cravings.“			Analysen einbezogen wurde	

**Cohen (2018):** In dieser Studie wurden 73 Patientinnen mit Eierstock- und Gebärmutterkrebs, von denen 45 die Studie beendeten, zufällig in 2 Gruppen eingeteilt. Diese hielten sich für 12 Wochen an eine ketogene Diät (viel Fett, wenig Kohlenhydrate) oder an die Empfehlungen der Amerikanischen Krebsgesellschaft (ballaststoffreich, wenig Fett). Untersucht wurde die Lebensqualität. Nach 12 Wochen zeigten sich keine Unterschiede bezüglich seelischer Funktionen und dem Energielevel/ Fatigue. Es zeigte sich jedoch eine bessere körperliche Funktion in der Gruppe mit der ketogenen Diät im Vergleich zur anderen Gruppe. Der Effekt scheint allerdings von der Abnahme des Körperfettes zum Ende der Studie mitbeeinflusst, da der Effekt von ketogener Diät auf die physische Funktionalität unter Berücksichtigung der Körperfettabnahme verschwindet. Insgesamt ist die Studie sehr übersichtlich dargestellt, jedoch werden dabei wichtige Rahmenbedingungen und demographische Variablen der Probanden nicht gegeben. Statistisch gesehen ist die Glaubwürdigkeit der Ergebnisse jedoch anzuzweifeln, da statistisch bedeutsamen Unterschiede durch die ungenaue Statistik entstanden sein können.

<b>Freedland (2020): A Randomized Controlled Trial of a 6-month low carbohydrate intervention</b>	Multizentrisch Offen Randomisiert 2 Arme Eingeschlossene Teilnehmer N=57, Ausgewertet N= 45 (Probanden)	Prostatakarzinom mit biochemischem Rezidiv nach lokaler Behandlung  BMI $\geq 24$ kg/m <sup>2</sup>  Nach Prostatektomie oder	<b>Arm A:</b> N= 31 Kohlenhydratarmer Diät ( $\leq 20$ g pro Tag); Betreuung durch Diätassistenten telefonisch wöchentlich in	T0: Baseline  T1: nach 3 Monaten  T2: nach 6 Monaten	Zu 1.  Keine signifikanten Gruppenunterschiede in der mittleren PSA-Verdoppelungszeit (Arm A 21 vs. Arm B 15 Monate; p=0.446)  Post-Hoc Analyse:	Arm A Gewichtsverlust im Vergleich zu Arm B (-12.1 vs. -0.50kg; p<0.001)  Weitere Nebenwirkungen: 1x moderate	Keine Angabe zu Col  Finanzierung: „This work was supported by NCI K24 CA160653 and the Hartford Foundation.“	<b>PRO:</b> Entsprechend Ethik-Guideline der U.S. Common Rule  Stratifizierte Randomisierung (Zentrum und BMI)  Testung der Compliance mit	2
---	---	---	--	---	--	---	---	---	---

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/Wechselwirkungen	Finanzierung/Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse
<p><b>on disease progression in men with recurrent prostate cancer: Carbohydrate and Prostate Study 2 (CAPS2)</b></p> <p><i>Clin Cancer Res.</i> Ref.ID: 947</p>	<p>die Studie abgeschlossen haben in Interim Analyse), Drop-Out 13% in Arm A (4x), Arm B 31% (8x)</p> <p>USA, Zeitraum: keine Angabe</p> <p><u>Anmerkung:</u> Interim Analyse nach 45 Probanden, von geplanten 60, jedoch nur als Abstract veröffentlicht: Interim analysis of a prospective randomized trial of dietary</p>	<p>definitiver RTx (externe Strahlung und/oder Brachytherapie) oder Kombination</p> <p>Geschlecht: 100% männlich</p> <p>Alter (Median; Range): 72 (66-74) Jahre</p>	<p>den ersten 3 Monaten und dann alle 2 Wochen in den letzten 3 Monaten</p> <p><b>Arm B:</b></p> <p>N= 26</p> <p>Kontrollgruppe (keine Diät)</p> <p>Dauer: 6 Monate</p>	<p><b>Primäre Endpunkte:</b></p> <p>1. PSA Verdopplungszeit</p> <p>Des Weiteren untersucht wurden Gewicht, Nüchternblutzucker, Insulin, HbA1c, CRP</p>	<p>Nach Adjustierung für wichtigste demographische Variablen und den möglicherweise durch den Gewichtsverlust und damit einhergegangener veränderter Hämokonzentration verringerten PSA-Wert Messung: in Arm A verlangsamte PSA Verdoppelung im Vergleich zu Arm B; jedoch fragwürdig</p> <p><b>Zusammenfassung der Autoren:</b> „Among biochemical recurrence patients, low carbohydrate diet</p>	<p>Übelkeit in Arm A und B; Weitere Milde Symptome waren erbrechen, Diarrhöe, Verstopfung, Kopfschmerzen, Fatigue, Schwächegefühl (Asthenie) Baseline: Arm A 19x vs. Arm B 18x, keine Unterschiede zwischen Gruppen; Anzahl stieg in Arm A zu T1 an auf 30 aber kehrte zu T2 wieder auf 19 zurück, in Arm B stieg die Anzahl auf</p>		<p>Ketonen im Urin wöchentlich</p> <p>Umfangreiche und adäquate Analyse mit Einbezug der wichtigsten Faktoren</p> <p>Poweranalyse</p> <p><b>CONTRA:</b> Kleine Stichprobe</p> <p>Keine Trennung von Einfluss von Gewichtsverlust und Kohlenhydratdefizit möglich</p> <p>Keine Angabe zum Ethikvotum</p>	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/Wechselwirkungen	Finanzierung/Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse
	carbohydrate restriction for men with a rising PSA after failed primary treatment: carbohydrate and Prostate Study 2 (CAPS2)				induced weight loss and metabolic benefits with acceptable safety without affecting PSA-doubling time suggesting low carbohydrate diet does not adversely affect prostate cancer growth and is safe.“	19 zu T1 und sank wieder auf 15 zu T2; Mehr Verstopfung und Fatigue in Arm A zu T1 aber sank wieder auf Baseline-niveau zu T2			

**Freedland (2020):** In dieser Studie wurden 57 Patienten mit Prostatakarzinom zufällig in 2 Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe sollte sich dann über 6 Monate an eine kohlenhydratarme Diät halten, während die andere Gruppe keine Veränderungen in der Ernährung durchführen sollte. Untersucht wurde die PSA- Verdoppelungszeit. Bei einer Zwischenanalyse wurden dann Daten 45 von den 57 Patienten ausgewertet. Es zeigte sich nach 6 Monaten kein Unterschied zwischen den Gruppen für die PSA-Verdoppelungszeit. In einer nachgeschobenen Analyse konnte nach der Anpassung des Modells an wichtige Charakteristika der Probanden dann doch ein Unterschied gefunden werden, mit einem Vorteil für die Diätgruppe im Sinne einer langsameren Verdoppelungszeit. Da diese Analyse allerdings nicht auf vorher formulierten Hypothesen beruht, sondern eine explorative Analyse darstellt, können die Ergebnisse nicht als zuverlässig betrachtet werden. Die Studie überzeugt mit statistischer Sorgfalt und detaillierten Beschreibungen der Studie. Insgesamt ist jedoch die Stichprobe als klein zu betrachten und es kann nicht klar getrennt werden zwischen dem Einfluss des Kohlenhydratdefizits im Körper oder dem damit einhergegangenem bedeutsamen Gewichtsverlust in der Diätgruppe.

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/Wechselwirkungen	Finanzierung/Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse
<p><b>Khodabakhshi (2019): Feasibility, Safety, and Beneficial Effects of MCT-Based Ketogenic Diet for Breast Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial Study</b></p> <p>Nutrition and Cancer. Ref.ID: 950</p>	<p>Monozentrisch</p> <p>Randomisiert</p> <p>Offen</p> <p>2 Arme</p> <p>Eingeschlossene Teilnehmer N=77, Ausgewertet N=77 (Drop-Out Arm A 10x, Arm B 7x)</p> <p>Iran, Juli 2017 -Oktober 2018</p>	<p>Neoadjuvant/metastasierendes Mammakarzinom</p> <p>CTx</p> <p>Alter (Mittelwert <math>\pm</math> SD): Arm A 44.8 <math>\pm</math> 8.4, Arm B 45.2 <math>\pm</math> 15.0 Jahre</p>	<p><b>Arm A:</b></p> <p>N=40</p> <p>Mittelkettige Triglyceride (MKT) basierte ketogene Diät (6% Kalorien von Kohlenhydraten, 19% Protein, 20% MKT, 55% Fett); Patienten bekamen 500ml MKT-Öl von "Nutricia Company" alle 2 Wochen</p> <p><b>Arm B:</b></p> <p>N=37</p>	<p><b>Primär. Endpunkte:</b></p> <p>1. BMI, Körpergewicht, Fett (%)</p> <p>2. Gesamtüberleben</p>	<p>T0: Baseline</p> <p>T1: 3. Besuch (nach etwa 9 Wochen)</p> <p>T2: nach 3 Monaten</p> <p>Zu 1. &amp; Zu T3: Körpergewicht, BMI, Fett (%) signifikant geringer in Arm A im Vergleich zu B (p&lt;0.001, p&lt;0.001, p=0.03)</p> <p>Zu 2. Signifikanter Effekt nur für Subgruppe: Gesamtüberleben war höher in Arm A im Vergleich zu Arm B für Patienten in neoadjuvanter</p>	<p>Signifikanter Gewichtsverlust in Arm A,</p> <p>Laut Autoren keine schweren Komplikationen beobachtet (es werden keinerlei Komplikationen gegeben), aber Probanden haben Studie verlassen wegen: Schwächegefühl und Hunger (3x), Schwindel und Hypoglykämie (2x), Energieverlust und hoher</p>	<p>Laut Autoren keine Col</p>	<p><b>PRO:</b></p> <p>Ethikvotum vorhanden.</p> <p>Poweranalyse</p> <p>Gruppenvergleichbarkeit gegeben</p> <p><b>CONTRA:</b></p> <p>Kleine Stichprobe, insbesondere für Subgruppenanalyse der neoadjuvanten Patienten und keine Angabe der Ergebnisse für die Gesamte Stichprobe</p> <p>Unklar ob Intention-To-Treat Analyse tatsächlich durchgeführt wurde, In den demographischen Angaben werden nur</p>	2

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/ Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung /Interessens- konflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenz- klasse
			Standard Diät (55% Kohlenhydrate , 15% Protein, und 30% Fett)  Interventionsd auer: 3 Monate		Behandlung (p=0.04) N= 25 (A) + 19 (B)  <u>Anmerkung:</u>  Erhöhte Serumspiegel der Ketonkörper in Arm A (0.007–0.92 mmol/l; p<0.001); Nüchternblutzucke r signifikant [jedoch nicht klinisch relevant] verringert in Arm A (100.4 ± 11.8 zu 84.5 ± 11.3; p<0.001)  <b>Zusammenfassun g der Autoren:</b> „In conclusion, our result revealed no serious diet related  side effects for MCT-based KD. It	Ölanteil der Diät (2x)		60 Probanden berücksichtigt  Unklare und vermeintlich zu kurze Follow-Up Zeit: Rekrutierung der Probandinnen bis Oktober 2018 und Einreichung des Artikels zu Februar 2019	

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/Wechselwirkungen	Finanzierung/Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse
					is safe and feasible to be used and it can improve the biochemical parameters and body composition in favor of disease treatment in patients with locally advanced and metastatic breast cancer. Also KD can improve the overall survival in neoadjuvant patients.“				

**Khodabakhshi (2019):** In der Studie wurden die Daten von 77 neoadjuvanten Patienten oder Patienten mit metastasierendem Brustkrebs ausgewertet. Diese wurden zuvor zufällig in zwei Gruppen eingeteilt, so dass 40 Patientinnen über 3 Monate eine MKT basierte ketogene Diät (viel Fett, wenig Kohlenhydrate und zusätzliche Einnahme von mittelkettigem Triglycerid-Öl) und 37 Patientinnen eine Standarddiät (wenig Fett) über 3 Monate anwandten. Nach 3 Monaten zeigten die Patienten in der ketogenen Diät ein verringertes Körpergewicht, einen verringerten BMI und eine höhere Abnahme im Körperfett als die Probanden in der Standarddiätgruppe. Die Studie zeigt auch eine höhere Gesamtüberlebenszeit für die neoadjuvanten Patienten (44). Es werden keine Ergebnisse für die gesamte Stichprobe gegeben. Insgesamt liefern die Ergebnisse wenig verallgemeinerbare Ergebnisse, insbesondere aufgrund einer sehr groben Beschreibung der Rahmenbedingungen.

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung /Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse
----------	------------	-------------------	-------------------------------------	-----------------------	-----------------	--------------------------	------------------------------------	-------------------------	---------------

### Systematisches Review

<p><b>Erickson (2017): Systematic review: isocaloric ketogenic dietary regimes for cancer patients</b></p> <p>Medical Oncology. Ref-ID: 958</p> <p>Eingeschlossen:</p> <p>Fallstudien: Fearon et al. (1988), Nebeling et al. (1995), Bozzetti et al. (1996),</p>	<p>Systematisches Review</p> <p>Suchzeitraum: Oktober 2016</p> <p>Datenbanken: Medline, Embase; Cinahl, Eric, PsychInfo und Socindex durch Ebsco</p> <p>Einschlusskriterien: Klinische Studien, Fall-Kontrollstudien, Kohortenstudien veröffentlicht zwischen Januar 1980</p>	<p>Verschiedene Krebsentitäten</p> <p>Stichprobe: Kinder und Erwachsene</p>	<p>Interventionsarten:</p> <p>isokalorische ketogene Diät</p> <p>Dauer/ Range: von einmaliger 3-Stunden Glukose- oder Lipidbasierte parenterale Lösung, zu 4 Tage - 5 ½ jähriger Diät, im 6 von 15 Intervention ≥ 3 Monate</p> <p>Teilweise mit Supervision, aber auch einfache Instruktionen</p>	<p>1. Tumorwachstum</p> <p>2. Durchführbarkeit/ Adhärenz</p> <p>3. QoL</p>	<p>1. 1 Studie: keine Korrelation zwischen klinischer Tumorantwort und Ketose (Tan-Shalaby); 1 Studie: Ausmaß der Ketose (unabhängig von Kaloriendefizit oder Gewichtsverlust) korrelierte mit „nicht Fortschreiten der Erkrankung“ oder partieller Remission (n=10, Fine et al.); 1 Studie: kein Unterschied zwischen verschiedenen Diätformen (Total</p>	<p>Nebeling et al.: Autoren empfehlen keine ketogene Diät bei Patienten unter RTx oder CTx, die Appetitmangel, Leber- und Nierenprobleme oder Übelkeit oder Erbrechen zeigen; Klement and Sweeney: Gewichtsverlust; Rossi-Fanelli et al: Lymphozytenzahl signifikant</p>	<p>Interessenskonflikte: „Nicole Erickson has received a speaker honorarium from B. Braun, CSL-Behring and Fresenius Kabi. The content of these talks was not related to the content of this article.</p> <p>A. Boscheri, B. Linke and J. Huebner declare no</p>	<p><b>PRO:</b></p> <p>Detaillierte Auflistung der Studien und Nebenwirkungen</p>	3
--	---	---	---	--	--	--	--	--	---

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/ Wechselwirkungen	Finanzierung /Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse
<p>Branca et al. (2015), Klement and Sweeny (2016)</p> <p>Klinische Studien: Rossi-Fanelli et al (1991), Chu-Shore et al. (2010), Bozzetti et al. (2004), Schmidt et al. (2011), Fine et al. (2012), Schröder et al. (2013), Rieger et al. (2014), Champ et al. (2014), Jansen und Wallach</p>	<p>und Oktober 2016, jedoch auch Suche nach RCTs, nicht-randomisierte Studien, kontrollierte Studien, unkontrollierte Studien und Beobachtungsstudien</p> <p>Studieneinschluss n=15; nur Studien mit isokalorischer Diät</p> <p>Insgesamt n=330, davon 177 in Interventionsgruppe, 67/177 schlossen Diät</p>		für Patienten à alle Studien sehr heterogen in den Diäten		<p>Parentale Ernährung, Rossi et al.); 2 Studien keine Schlüsse möglich (Champ et al.); 1 Fallbericht: keine Veränderung des Tumolvolumens (Bozzetti et al. 1996)</p> <p>2.1 Studie: 6 von 53 Patienten absolvierten die Diät ohne große Komplikationen (Champ et al.); 2 Studien: positive Ergebnisse für Durchführbarkeit (Schmidt et al., bei n=6; Rieger et al.); 1 Studie: gute Toleranz der Intervention ohne Gewichtsverlust</p>	<p>geringer in Interventionsarm; Chu-Shore: 1/5 Abbruch der Diät aufgrund von kognitiven Veränderungen; Schmidt et al.: Gewichtsverlust, Obstipation und Fatigue, Abbruch von 5/16 Fine et al.: im Mittel 4% Gewichtsverlust, Abbruch von 5/10; Rieger et al.: Abbruch von 3/20 wegen Einschränkungen</p>	<p>conflict of interest.“</p>		

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/Wechselwirkungen	Finanzierung/Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse
(2016), Tan-Shalaby et al. (2016)	ab (keine Daten von n=18)				<p>(Bozetti et al., 1996)</p> <p>3. 1 Studie positive Ergebnisse für QoL bei n=6 (Schmidt et al.)</p> <p><b>Zusammenfassung der Autoren:</b> „In contrast, to the considerable attention from researchers, physicians and the media for its potential role in cancer treatments, evidence on benefits regarding tumor development and progression as well as reduction in side effects</p>	<p>gen in der Lebensqualität und geringe Toleranz;            Champ et al.: Gewichtsverlust, Obstipation, Fatigue, Hypoglykämie, tiefe Venenthrombose, Nephrolithiasis; Tan-Shalaby et al.: 8/11 (73%) Gewichtsverlust, 7/11 (64%) Hyperurikämie und weitere Nebenwirkungen</p>			

Referenz	Studientyp	Patientenmerkmale	Intervention/Kontrolle, Beobachtung	Untersuchte Endpunkte	Hauptergebnisse	Neben-/Wechselwirkungen	Finanzierung/Interessenskonflikte	Methodische Bemerkungen	Evidenzklasse
					of cancer therapy is missing.“				

BUN: Blood Urea Nitrogen; Study Short Form-12 Health Survey (SF-12); LCT: langkettige Fettsäuren; MCT: mittelkettige Fettsäuren; QoL: Lebensqualität

**Erickson (2017):** In diesem systematischen Review wurden 15 Studien aufgenommen. Randomisierte kontrollierte Studien lagen nicht vor. Die Anzahl der Teilnehmer in den Studien war meist sehr gering, so dass zusammen nur 177 Teilnehmer (von 330) eine ketogene Diät oder Diät mit sehr geringem Anteil an Kohlenhydraten eingenommen hatten. Einschlusskriterium waren Studien mit isokalorischen ketogenen Diäten. Dies bedeutet, dass trotz Diät genug Kalorien aufgenommen werden sollten, um einen Gewichtsverlust zu vermeiden. Die eingeschlossenen Studien untersuchten zum Beispiel die grundsätzliche Durchführbarkeit der Diät bei Krebspatienten, die Lebensqualität der Patienten, den Einfluss der Diät auf den Tumor und die Nebenwirkungen der Diät. Es zeigten sich durchmischte Ergebnisse für die Durchführbarkeit, wenige Ergebnisse für die Lebensqualität. Insgesamt wurden viele Nebenwirkungen der Diät berichtet mit unter anderem Fatigue, deutlichem Gewichtsverlust und Verstopfung.

## Kapitel 8: Spezielle Situationen

### Kapitel 8.1: Ernährung bei anhaltender Neutropenie und / oder schwerer Immunsuppression

#### Kapitel 8.1.2: Neutropenie-Diät / Keimarme Ernährung

##### Verknüpfte Empfehlungen:

##### Empfehlung 8.2:

Eine "Neutropenie-Diät" konnte in 4 RCTs keine Reduktion klinisch relevanter Infektionsraten zeigen.

##### Empfehlung 8.3:

Eine "Neutropenie-Diät" **soll** bei immunsupprimierten Patienten (mit prolongierten Neutropeniephasen\*, mit Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) oder anderen vergleichbaren Situationen eines relevant geschwächten Immunsystems) aufgrund der zu erwartenden Einschränkungen in der Lebensqualität und einer möglichen Verschlechterung des Ernährungszustandes, **nicht empfohlen** werden.

\* Prolongierte Neutropeniephase: >10 Tage Neutrophile <500/ $\mu$ L

**Literaturreferenzen:** [\[169\]](#), [\[170\]](#), [\[171\]](#), [\[172\]](#)

Tabelle 1: Übersicht der identifizierten SRs/MAs, Overviews und RCTs

SRs/RCTs	Sonbol (2015) n=4	Van Dalen (2016) n=3	Ball (2019) n=5	Sonbol (2019) n=6	Ramamoorthy (2020) n=11	Ma (2022) n=6	Matteucci (2023) n=12
Sonbol (2015)							✓
van Dalen (2016)					✓		

SRs/RCTs	Sonbol (2015) n=4	Van Dalen (2016) n=3	Ball (2019) n=5	Sonbol (2019) n=6	Ramamoorthy (2020) n=11	Ma (2022) n=6	Matteucci (2023) n=12
Ball (2019)					✓		✓
Sonbol (2019)					✓		
Ramamoorthy (2020)							
Ma (2022)							✓
Matteucci (2023)							
van Tiel (2007)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Gardner (2008)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Lassiter (2015)			✓	✓	✓	✓	
Radhakrishnan (2022)							
Stella (2023)							

SRs/RCTs	Sonbol (2015) n=4	Van Dalen (2016) n=3	Ball (2019) n=5	Sonbol (2019) n=6	Ramamoorthy (2020) n=11	Ma (2022) n=6	Matteucci (2023) n=12
zusätzlich:	1 Retrospektive 1 Kinderstudie	1 Kinderstudie	2 Kinderstudien	1 Retrospektive 2 Kinderstudien	1 Retrospektive 3 Kinderstudien 1 Deskriptive	1 Retrospektive 2 Kinderstudien	9 Fall-Kontroll-/ Querschnitts-Studien/ Literaturarbeiten
SR/MA							
RCTs							

Level of Evidence/ Characteristics	Patients	Study Arms (Intervention, Control)	Outcomes	Results	Funding / Conflict of interest	Methodological comments
------------------------------------	----------	------------------------------------	----------	---------	--------------------------------	-------------------------

**Stella et al. (2023): Nonrestrictive diet does not increase infections during post-HSCT neutropenia: data from a multicenter randomized trial**

LoE: 2 RCT Multicenter: 3	222 adult patients Patients received auto-HSCT (79%), allo-HSCT (18%)	Diet from start of chemo and during period of severe neutropenia (ANC < 550/ $\mu$ l)	<b>Primary Endpoint:</b> - incidence of infection of grade $\geq$ 2 and/or death	<b>PD vs. NRD:</b> <b>Infection</b> grade $\geq$ 2: 65% vs. 61% (p = 0.7); RR=1,0; 95% [KI], 0,9-1,3. <b>Death</b> (at 30 days): 1 death in NRD arm secondary to multiorgan failure	<b>Funding:</b> „This study was supported, in part, by AIL	<b>Pro:</b> Multicenter study Balanced baseline characteristics
---------------------------------	--	---	---	---	---	---

Level of Evidence/ Characteristics	Patients	Study Arms (Intervention, Control)	Outcomes	Results	Funding / Conflict of interest	Methodological comments
<p>centers in Italy</p> <p>Block Randomization: stratification on for transplantation type (auto-HSCT vs allo-HSCT)</p> <p>Duration of intervention: from start of chemotherapy, during period of severe neutropenia</p>	<p>orhigh-dose induction chemotherapy (3%)</p> <p>Median age: 57</p> <p>Age range: 22 - 72</p>	<p><b>Protective diet (PD) (n = 111):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cooked: fish, meat and vegetables</li> <li>- thick peel fruit washed and peeled</li> <li>- milk and cheese pasteurized</li> <li>- freeze-dried eggs</li> <li>- no yoghurt, honey, cold cuts and sausages</li> </ul> <p><b>non-restrictive diet (ND) (n = 111):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cooked fish, meat and eggs</li> <li>- fresh fruit and vegetables allowed (manipulated according to safe food handling procedures)</li> </ul>	<p>during period of neutropenia</p> <p><b>Secondary Endpoints:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- incidence of gastrointestinal tract infections (GI) and incidence of FUO</li> <li>- nutritional status (variation in body weight, albumin variation)</li> <li>- use of parenteral /enteral nutrition)</li> <li>- duration of hospital stay,</li> <li>- QoL (not defined as endpoint at study start)</li> <li>- estimated overall survival at 30 days</li> </ul>	<p>in the context of cytokine release syndrome</p> <p><b>GI-infections:</b> 14% vs. 14% (p&gt;0.99)</p> <p><b>Mucositis:</b> 67% vs.71% (p=0.6).</p> <p><b>Sepsis:</b> 9% vs 13% (p=0.4).</p> <p><b>FUO:</b> 43% vs. 33% (p=0.1)</p> <p><b>Body weight loss</b> (1 month): 4.6% vs. 3.4% (p = 0.03), but no differences between the arms from admittance to discharge (p = 0.3)</p> <p><b>Body mass index</b> variations from admittance to discharge (mean, -0.9 in the PD arm vs -0.8 in the NRD arm; p=0.7)</p> <p>Enteral vs. parenteral: n = 3 vs. n = 55</p> <p>Use of parenteral nutrition: 23% vs. 26% (p=0.8)</p> <p>Hospital stay [d]: 21 vs. 22 (p=0.6)</p> <p>QoL (diary): 16% vs 35% reported that "diet prescription did not</p>	<p>Milano and Provincia</p> <p>OdV.“</p> <p><b>Col:</b></p> <p>„The authors declare no competing financial interests“</p>	<p>large number of participants</p> <p>Power analysis</p> <p><b>Contra:</b></p> <p>No details on randomization process</p> <p>Open label study</p> <p>No Intention-to-treat analysis (different as reported): 230 patients randomized but 222 patients analyzed</p> <p>Inconsistent reporting: figure 1 and text are contradictory</p> <p>No detailed description of assessment methods</p> <p>No results for overall survival reported</p> <p>QoL was not defined as endpoint at study start</p>

Level of Evidence/ Characteristics	Patients	Study Arms (Intervention, Control)	Outcomes	Results	Funding / Conflict of interest	Methodological comments
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- pasteurized milk, honey, yoghurt and cheese (without mold)</li> </ul> <p><b>All patients:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bread is allowed</li> <li>- only industrial prepared desserts</li> <li>- prophylaxis was recorded and interaction with diet regiment was analyzed</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>from the onset of neutropenia</li> <li>- acute GVHD (in allo-HSCT patients)</li> </ul>	<p>negatively affect my alimentation” (RR = 0.5; 95% CI, 0.3–0.8; P = .003)</p> <p>aGVHD (any grade): 35% vs. 29% (p = 0.4)</p>		<p>(selective outcome reporting)</p> <p>Multiple testing and no adjustment for that</p> <p><b>Note:</b></p> <p>Study was registered (in local language, only protocol synopsis possible to check)</p> <p><b>Rob 2.0: high risk</b></p>

HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; ANC, absolute neutrophil count; FUO, fever of unknown origin

**Stella et al. (2023):** In dieser Studie (RCT) wurde die Wirkung einer keimarmen Ernährung im Vergleich zu einer nicht-einschränkenden Ernährung bei Patienten nach einer autologen (eigene Stammzellen wurden transplantiert) bzw. allogenen Stammzelltransplantation (fremde Stammzellen wurden transplantiert) oder während einer Hochdosis-Induktionstherapie untersucht. Dabei wurden 222 Patienten zufällig auf zwei Gruppen aufgeteilt (keimarme Ernährung vs. nicht-einschränkende Ernährung). Bei der keimarmen Ernährung waren nur gekochte oder gegarte Lebensmittel (Fleisch, Fisch und Gemüse) sowie geschältes Obst mit dicker Schale erlaubt. Joghurt, Honig, Aufschnitt und Würste waren nicht erlaubt. Bei der nicht-einschränkenden Ernährung waren rohes Obst und Gemüse, gegarter Fisch, gegartes Fleisch, gekochte Eier und pasteurisierter Honig und pasteurisierter Joghurt, erlaubt. In beiden Gruppen waren Brot & pasteurisierte Milch erlaubt. Es wurde das Auftreten von Infektionen und Infektionen des Magen-Darm-Trakts, das Nutzen von künstlicher Ernährung, das allgemeine Überleben, der Ernährungsstatus, Lebensqualität und das Auftreten einer akuten Spender-gegen-Empfänger-Reaktion (Graft-versus-Host-Reaktion, bei Patienten nach einer allogenen Stammzelltransplantation) untersucht. Die nicht-restriktive Ernährung (NRD) war mit einer bedeutsam höheren Zufriedenheit verbunden, da mehr Patienten berichteten, dass die jeweilige Kostform ihre Ernährung nicht negativ beeinflusst hatte. Nach einem Monat verloren die Patienten mit nicht-einschränkender Ernährung bedeutsam weniger Körpergewicht (-2,7 kg), als die Patienten mit keimarmen

Ernährung (-3,7 kg) ( $p=0,04$ ). Es gab allerdings keinen Unterschied, wenn der Zeitraum von der Aufnahme bis zur Entlassung betrachtet wurde (-3,6 kg in PD-Arm vs. -3,2 kg in NRD-Arm;  $p=0,3$ ). Hinsichtlich aller weiteren genannten Punkte zeigten sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Autoren schlussfolgern, dass eine keimarme Ernährung einer nicht-einschränkenden Ernährung nicht überlegen ist und die Lebensqualität von Patienten unnötig einschränkt. Die Studie zeichnet sich durch eine große Stichprobe und eine gute Vergleichbarkeit der Gruppen aus. Es lassen sich jedoch auch einige Kritikpunkte nennen. Beispielsweise wurden keine Ergebnisse zum Überleben angegeben, obwohl dieser Endpunkt untersucht wurde. Des Weiteren waren die Ergebnisse im Text widersprüchlich zur Darstellung in einer Abbildung und es wurden keine Angaben zur Durchführung der Randomisierung gemacht. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese Studie ein hohes Verzerrungsrisiko aufweist.

Level of Evidence / Characteristics	Patients	Study Arms (Intervention, Control)	Outcomes	Results	Funding / Conflict of interest	Methodological comments
-------------------------------------	----------	------------------------------------	----------	---------	--------------------------------	-------------------------

**Radhakrishnan et al. (2022): Neutropenic versus regular diet for acute leukaemia induction chemotherapy: randomized controlled trial**

<b>LoE: 2</b> <b>RCT</b> Single centre: India Block Randomization: Stratification for age (adult vs. paediatric) and leukaemia type (AML- vs. ALL). Randomization by generating random number tables	<b>200 patients</b> Receiving induction chemotherapy for AML or ALL Age median: 13 Age range: 1-60 Children (<18; n=131) & adults (n=69) included. <i>*Only the results for adults are reported here (see</i>	<b>Neutropenic diet (ND)</b> (N = 35): no raw fruit, no raw juices, no raw vegetables <b>Regular diet (RD)</b> (N = 34): patients were encouraged to consume a min. of 1 serving of raw fruit or vegetable per day <b>All patients:</b>	<b>Primary Endpoint:</b> - major infections <b>Secondary Endpoints:</b> - stool microbial flora - induction mortality rates (due to sepsis, progressive disease)	<b>RD vs. ND *only adults:</b> <b>Major infections:</b> n=14 (41%) vs. n=13 (37%) ( $p=0.73$ ) Positive stool culture (day 15): 14/30 (47%) vs. 9/32 (28%) ( $p = 0.13$ ) Induction Mortality: n=6 (18%) vs. n=4 11% ( $p = 0.46$ )	<b>Funding:</b> Cankids, India (non-government organisation) <b>Col:</b> Non declared.	<b>Pro:</b> Large sample size Balanced baseline characteristics Randomization: Concealed allocation Power analysis Reporting of protocol changes
--	--	---	--	--	--	---

Level of Evidence / Characteristics	Patients	Study Arms (Intervention, Control)	Outcomes	Results	Funding / Conflict of interest	Methodological comments
<p>through a customised computer programme</p> <p>Open label study: allocation was not blinded</p> <p>Duration of intervention: until completion of induction and discharge or day 40</p>	<i>Radhakrishnan's supplement</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Uncooked fish, uncooked meat, uncooked eggs and raw nuts were <u>not</u> allowed</li> <li>- Pasteurized dairy products (milk, yoghurt) were allowed</li> <li>- Antifungal prophylaxis</li> <li>- Counselling about balanced diet, food safety &amp; hygiene</li> </ul>				<p>Intention-to-treat analysis (all randomized patients were analyzed)</p> <p><b>Contra:</b></p> <p>Open label study</p> <p>Inconsistent reporting: figure 1 and text are contradictory</p> <p><b>Note:</b></p> <p>Study was registered with the Clinical Trial Registry India (not possible to retrieve)</p> <p><b>Rob 2.0: some concerns</b></p>

AML, acute myeloid leukaemia; ALL; acute lymphoblastic leukaemia

**Radhakrishnan et al. (2022):** In dieser Studie (RCT) wurde die Wirkung einer keimarmen Ernährung im Vergleich zu einer Ernährung mit rohem Obst und Gemüse bei Patienten mit einer akuten Leukämie während einer Hochdosis-Induktionschemotherapie untersucht. Dabei wurden 69 erwachsene Patienten zufällig auf zwei Gruppen aufgeteilt (keimarme Ernährung vs. Ernährung mit rohem Obst und Gemüse). Bei der keimarmen Ernährung waren rohes Obst, Gemüse und Säfte nicht erlaubt. Bei der normalen Ernährung wurden die Patienten aufgefordert min. eine Portion rohes Obst oder Gemüse pro Tag zu verzehren. In beiden Gruppen waren pasteurisierte Milchprodukte erlaubt und roher Fisch, rohes Fleisch, rohe Eier und nicht erhitzte Nüsse verboten. Untersucht wurden das Auftreten schwerer Infektionen, Darmbakterien im Stuhl, sowie das Versterben während der Induktionstherapie. Hinsichtlich aller untersuchten Punkte zeigten sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Autoren schlussfolgern, dass eine keimarme Ernährung weder Infektionen vorbeugt noch die Sterblichkeit reduziert oder die Keimzusammensetzung im Stuhl verändert. Die Studie zeichnet sich durch eine gute

Vergleichbarkeit der Gruppen aus. Es lassen sich jedoch auch einige Kritikpunkte nennen. Einige Ergebnisse im Text waren widersprüchlich zur Darstellung in einer Abbildung. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese Studie ein mittleres Verzerrungsrisiko aufweist.

Level of Evidence/ Characteristics	Patients	Study Arms (Intervention, Control)	Outcomes	Results	Funding / Conflict of interest	Methodological comments
<b>Lassiter et al. (2015): A Pilot Study Comparing the Neutropenic Diet to a Non-Neutropenic Diet in the Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Population</b>						
<b>LoE: 2</b> <b>RCT</b> Randomized prospective pilot study Single centre (Duke University Hospital) Duration of intervention: until end of neutropenia or until discharge during period of severe neutropenia	<b>46 patients</b> with various types of leukaemia, lymphoma or myeloma and scheduled to receive a myeloablative allogeneic transplantation Mean age: 45 years Age range: 23 - 62	<b>Neutropenic diet (n= 25):</b> only cooked food and thick-skinned fruits <b>unrestricted diet (n=21):</b> no restrictions <b>All patients:</b> - were instructed to follow safe food handling (according to FDA) - Protected environment (air-filtered room)	<b>Incidence of infection</b> (positive blood culture) <b>nutritional status (PG-SGA tool)</b>	<b>Neutropenic diet vs. unrestricted diet:</b> <b>positive blood culture:</b> 7/25 (28%) vs. 6/20 (30%) (p = 0.99) <b>PG-SGA-Scores:</b> According to study authors, there does not appear to be a significant difference (only graph).	No financial relationships relevant to the content of this article have been disclosed by the authors.	<b>Pro:</b> Balanced baseline characteristics Randomization process with low bias risk <b>Contra:</b> Small sample size Missing data (blood culture analysis, n = 1): no reason stated (per protocol analysis) No study protocol Presentation of PG-SGA-Scores as graph only Single centre study

Level of Evidence/ Characteristics	Patients	Study Arms (Intervention, Control)	Outcomes	Results	Funding / Conflict of interest	Methodological comments
		- Antibiotic prophylaxis				Inconsistent reporting: figure 1 and text are contradictory  Due to insufficient reporting, not all information can be verified  <b>Rob 2.0: some concerns</b>

PG-SGA, Patient-Generated Subjective Global Assessment

**Lassiter et al. (2015):** In dieser Studie (RCT) wurde die Wirkung einer keimarmen Ernährung im Vergleich zu einer normalen Ernährung bei Patienten mit einer Leukämie, einer Lymphomkrankung oder einem Myelom und einer geplanten Stammzelltransplantation untersucht. Dabei wurden 46 Patienten zufällig auf zwei Gruppen aufgeteilt (keimarme Ernährung 25 Patienten vs. normale Ernährung 21 Patienten). Bei der keimarmen Ernährung waren nur gekochte Lebensmittel und Obst mit dicker Schale erlaubt. Bei der normalen Ernährung gab es keine Einschränkungen. Alle Patienten wurden auf die Regeln zum sicheren Umgang mit Lebensmitteln hingewiesen. Die Teilnehmer beider Gruppen waren in Zimmern mit einer Luftfilteranlage untergebracht (geschützte Umgebung) und erhielten zusätzlich ein übliches prophylaktisches Antibiotikum. Untersucht wurde das Auftreten von Infektionen und der Ernährungszustand der Patienten. Die Autoren schlussfolgern, dass eine keimarme Ernährung die Patienten nicht vor Infektionen schützt oder den Ernährungszustand beeinflusst. Die Studie zeichnet sich durch eine gute Vergleichbarkeit der Gruppen aus. Es lassen sich jedoch auch einige Kritikpunkte nennen. Die Stichprobe der Studie war klein und die Ergebnisse zum Ernährungsstatus der Patienten sind nur in einer Abbildung dargestellt, in der keine exakten Werte abgelesen werden können. Des Weiteren waren die Angaben im Text widersprüchlich zu einer Abbildung und es liegt kein Studienprotokoll zur Studie vor. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese Studie ein mittleres Verzerrungsrisiko aufweist.

Level of Evidence/ Characteristics	Patients	Study Arms (Intervention, Control)	Outcomes	Results	Funding / Conflict of interest	Methodological comments

**Gardner et al. (2008): Randomized Comparison of Cooked and Noncooked Diets in Patients Undergoing Remission Induction Therapy for Acute Myeloid Leukemia**

Level of Evidence/ Characteristics	Patients	Study Arms (Intervention, Control)	Outcomes	Results	Funding / Conflict of interest	Methodological comments
<p><b>LoE: 2</b></p> <p><b>RCT</b></p> <p>Single centre (USA)</p> <p>Randomization: early risk of mortality (ERM) score as stratification factor</p> <p>Additional analysis of non-randomized group (53 patients preferred to conform the cooked diet)</p> <p>Duration of intervention: until patients were discharged but max. of 6 weeks</p>	<p><b>153 newly diagnosed AML (n= 144) patients or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) patients (n = 9) undergoing remission induction Therapy</b></p> <p>Median age: cooked diet 64, raw diet 63</p> <p>Age range: 17 - 88</p>	<p><b>Cooked diet (n=78):</b> no raw fruits and no raw vegetables</p> <p><b>raw diet (n = 75):</b> fresh (ie, raw) fruits and vegetables permitted (washed with cold water for 30 seconds)</p> <p>patients were encouraged to eat fresh fruit and vegetables at least once daily</p> <p><b>All patients:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Protected environment (air-filtered rooms)</li> <li>- Antibacterial &amp; antifungal prophylaxis</li> </ul>	<p><b>Primary Endpoint:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Major infection (pneumonia, bacteremia, fungemia) and death</li> </ul> <p><b>Secondary Endpoint:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Survival after three years</li> <li>- Minor infections</li> <li>- Fever unknown origin (FUO)</li> </ul>	<p><b>Cooked diet vs. raw diet:</b></p> <p><b>Major infection:</b> 29% vs. 35% (p = 0.6), 95% [KI], -11% - 21%.</p> <p><b>Death after 3 years:</b> 46/78 (59%) vs. 41/75 (55%) (p=0.36)</p> <p><b>Minor infection:</b> 6% vs. 5% (p=0.99)</p> <p>FUO: 51% vs. 36% (p=0.07)</p>	<p><b>Funding:</b> No information</p> <p><b>Col:</b> The author(s) indicated no potential conflicts of interest.</p>	<p><b>Pro:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>No lost to follow up or discontinued intervention</li> <li>Large sample size</li> <li>Concealed randomization and stratification</li> <li>No baseline differences</li> </ul> <p><b>Contra:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>no study protocol</li> <li>single centre study</li> <li>Power analysis was done, but aim of 188 patients was not followed</li> </ul> <p><b>Rob 2.0: some concerns</b></p>

**Gardner et al. (2008):** In dieser Studie (RCT) wurde die Wirkung einer keimarmen Ernährung im Vergleich zu einer Ernährung mit rohem Obst und Gemüse bei Patienten mit einer Akuten Myeloischen Leukämie (AML) bzw. bei Hochrisiko-Patienten mit einem Myelodysplastischen Syndrom (MDS) untersucht. Die 153 Patienten befanden sich jeweils in chemotherapeutischer Behandlung und wurden zufällig auf zwei Gruppen aufgeteilt (keimarme Ernährung 78 Patienten vs. rohes Obst und Gemüse 75 Patienten). Zusätzlich wurde das Frühzeitige Sterberisiko (early risk of mortality score (ERM-Wert)) vor der Aufteilung berücksichtigt. Bei der keimarmen Ernährung war der Verzehr von rohem Obst und Gemüse nicht erlaubt. In der Vergleichsgruppe wurden die Patienten angewiesen, täglich mindestens einmal rohes Obst und Gemüse zu essen. Die Teilnehmer beider Gruppen waren in Zimmern mit einer Luftfilteranlage (geschützte Umgebung) untergebracht und erhielten eine übliche Prophylaxe gegen Pilzinfektionen und bakterielle Erkrankungen. Untersucht wurde das Auftreten von Todesfällen, schweren Infektionen, leichten Infektionen und Fieber mit unklarer Ursache. Hinsichtlich der genannten Punkte zeigten sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Autoren der Studie schlussfolgern, dass Patienten, die in einer geschützten Umgebung behandelt werden, nicht durch eine keimarme Ernährung vor schweren Infektionen oder dem Versterben geschützt werden. Die Studie zeichnet sich durch eine große Stichprobe und eine gute Vergleichbarkeit der Gruppen aus. Darüber hinaus haben alle Patienten die Studie abgeschlossen. Als Kritikpunkt lässt sich anmerken, dass kein Studienprotokoll zur Studie vorliegt. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese Studie ein mittleres Verzerrungsrisiko aufweist

## 2.1 Evidenztabelle ohne Empfehlungsverknüpfung

### 2.1.1 A9\_Energie- und Nährstoffbedarf: Vitamine und Spurenelemente

#### Verknüpfte Empfehlungen:

Die Evidenz aus der adaptierten Leitlinie wurde nicht mit der entsprechenden Empfehlung verknüpft, da die Reevaluierung der Evidenz durch die Arbeitsgruppe zu dem Entschluss führte, dass es sich hierbei um eine konsensbasierte und nicht um eine evidenzbasierte Empfehlung handelt.

#### Informationen zur Quelle

Text der Original-Empfehlung (ggf. Nr. Seite, Link)	B2 - 4: We recommend that vitamins and minerals be supplied in amounts approximately equal to the RDA and discourage the use of high-dose micronutrients in the absence of specific deficiencies.
Quelle-Leitlinie (Titel, Versionsnummer, Zitation, ggf. Link,)	Arends et al. (2017): ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clinical nutrition 36(1): 11-48. <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015">http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015</a>
AGREE II-Bewertung Domäne3 + 6	Domäne 3: 79% Domäne 6: 86%

#### Informationen zur Evidenzgrundlage in der Quell-Leitlinie

PICO-Fragestellung in der Quell-Leitlinie	<b>Die Leitlinie gibt nur generelle PICO für die Fragestellungen an:</b> <b>Population:</b>
---	--

Informationen zur Quelle	
	<p>The populations of interest were defined by multiplication of the following matrices: cancer type; condition; treatment of cancer; nutritional status; age groups. Cancer type: hematological, acute leukemia and bone marrow transplantation (BMT); hematological, all others; solid: lung, GI, head and neck cancer, other.</p> <p>Condition: palliative, curative, survivor, terminal; functional capacity.</p> <p>Treatment of cancer: chemotherapy or radiotherapy: by intensity (causes nausea/anorexia); radiotherapy to head and neck; radiotherapy to GI; surgery.</p> <p>Nutritional status: malnourished/not malnourished; anorexia.</p> <p>Age groups: 18 years or older.</p> <p><b>Interventions:</b></p> <p>psychosocial support, screening, enteral nutrition, parenteral nutrition, increase calorie intake, increase protein intake, glutamine, immunonutrition, N3-fatty acids, ONS.</p> <p><b>Outcomes:</b></p> <p>Primary: overall survival, disease-free survival, quality-of-life, performance status, completion of therapy, complications/LOS.</p> <p>Secondary in order of importance: weight change, body weight, body mass index, other.</p>
Datum der Recherche	01.01.2006 - 30.06.2013 (Updaterecherche: 1. Januar 2013 - 1. Februar 2024)
Anzahl der Studien, Studientyp, Referenzierung	<p>16 Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 7 Beobachtungsstudien:</li> <li>• Akutsu Y, Kono T, Uesato M, Hoshino I, Murakami K, Fujishiro T, et al. Are additional trace elements necessary in total parenteral nutrition for patients with esophageal cancer receiving cisplatin-based chemotherapy? Biol Trace Elem Res 2012;150: 109e15</li> <li>• Luczynska A, Kaaks R, Rohrmann S, Becker S, Linseisen J, Buijsse B, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and lymphoma risk: results of the European prospective investigation into Cancer and nutrition. Am J Clin Nutr 2013;98: 827e38.</li> </ul>

**Informationen zur Quelle**

- Drake MT, Maurer MJ, Link BK, Habermann TM, Ansell SM, Micallef IN, et al. Vitamin D insufficiency and prognosis in non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28(27): 4191e8.
- Zgaga L, Theodoratou E, Farrington SM, Din FV, Ooi LY, Glodzik D, et al. Plasma vitamin D concentration influences survival outcome after a diagnosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014;32: 2430e9.
- Lawson KA, Wright ME, Subar A, Mouw T, Hollenbeck A, Schatzkin A, et al. Multivitamin use and risk of prostate cancer in the national institutes of health-AARP diet and health study. *J Natl Cancer Inst* 2007;99: 754e64.
- Ng K, Meyerhardt JA, Chan JA, Niedzwiecki D, Hollis DR, Saltz LB, et al. Multivitamin use is not associated with cancer recurrence or survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2010;28: 4354e63.
- Kenfield SA, Van Blarigan EL, DuPre N, Stampfer MJ, Giovannucci E, Chan JM. Selenium supplementation and prostate cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 2014;107: 360.
- 5 SR/MA
- Rose AA, Elser C, Ennis M, Goodwin PJ. Blood levels of vitamin D and early stage breast cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013;141: 331e9.
- Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: trial sequential metaanalysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2: 307e20.
- Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2: 76e89.
- Horneber M, Bueschel G, Dennert G, Less D, Ritter E, Zwahlen M. How many cancer patients use complementary and alternative medicine: a systematic review and meta-analysis. *Integr Cancer Ther* 2012;11: 187e203.
- Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;297: 842e57.
- 4 RCT
- Ristow M, Zarse K, Oberbach A, Kloting N, Birringer M, Kiehntopf M, et al. Antioxidants prevent health-promoting effects of physical exercise in humans. *Proc Natl Acad Sci U. S. A* 2009;106: 8665e70.
- The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994;330: 1029e35.
- Klein EA, Thompson Jr IM, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT). *JAMA* 2011;306: 1549e56.

Informationen zur Quelle	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wang L, Sesso HD, Glynn RJ, Christen WG, Bubes V, Manson JE, et al. Vitamin E and C supplementation and risk of cancer in men: posttrial follow-up in the Physicians' Health Study II randomized trial. Am J Clin Nutr 014;100: 915e23.</li> </ul> <p>Updaterecherche: keine neuen Studien gefunden</p>
Link zu Evidenztabelle/ zusammenfassender Evidenzdarstellung einschließlich Angabe LoE/Quality of Evidence	<p>Appendix A. Supplementary data: Evidence tables</p> <p><a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561416301819?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561416301819?via%3Dihub</a></p>
Sofern nicht Oxford LoE-Klassifikation bzw. GRADE-Methodik in der Quell-LL angewendet wurde: Übertragung der Evidenzgraduierung	n.a.
Ggfs. Interpretation der Evidenz/ Evidence to decision[1]	n.a.
Informationen zum Umgang in der Ziel-Leitlinie	
Empfehlung wurde ...	<input type="checkbox"/> adoptiert (Keine Modifikation der Empfehlung; 1: 1-Übersetzung; ggf. Anpassung an "Leitliniensprache" in Dtl. (soll/sollte/kann))  <b>Wortlaut der Empfehlung:</b>

Informationen zur Quelle	
	<input checked="" type="checkbox"/> adaptiert
Welche Modifikationen der Empfehlung wurden vorgenommen?	Änderung der evidenzbasierten Empfehlung in eine konsensbasierte Empfehlung.
Begründung für Modifikation	Die Reevaluierung der Evidenz der adaptierten Empfehlung lässt die Leitliniengruppe zu dem Entschluss kommen, dass es sich hierbei um eine konsensbasierte und nicht um eine evidenzbasierte Empfehlung handelt.
<p><b>Wortlaut der Empfehlung:</b></p> <p>Generell besteht bei Patienten mit einer onkologischen Erkrankung kein erhöhter Vitamin- und Mineralstoffbedarf. Die Zufuhr sollte in etwa den Referenzwerten für die Nährstoffzufuhr entsprechen. Von der Verwendung hochdosierter Mikronährstoffe sollte abgeraten werden, solange kein spezifischer Mangel vorliegt.</p>	
26.08.2024	

[\\_ftnref1\[1\]https://www.decide-collaboration.eu/evidence-decision-etc-framework](https://www.decide-collaboration.eu/evidence-decision-etc-framework)

## 3 Literaturverzeichnis

1. Erickson N, Storck L, Kolm A, Norman K, Fey T, Schiffler V, et al. Tri-country translation, cultural adaptation, and validity confirmation of the Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment. *Support Care Cancer*. 2019;27(9): 3499-3507. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30684046/>
2. Detsky A, McLaughlin J, Baker J, Johnston N, Whittaker S, Mendelson R, et al. What is subjective global assessment of nutritional status?. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1987;11(1): 8-13. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3820522/>
3. Kondrup J, Rasmussen H, Hamberg O, Stanga Z. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr*. 2003;22(3): 321-36. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12765673/>
4. Boléo-Tomé C, Monteiro-Grillo I, Camilo M, Ravasco P. Validation of the Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) in cancer. *Br J Nutr*. 2012;108(2): 343-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22142968/>
5. Vellas B, Guigoz Y, Garry P, Nourhashemi F, Bennahum D, Lauque S, et al. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition*. 1999;15(2): 116-22. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9990575/>
6. Rubenstein L, Harker J, Salvà A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(6): M366-72. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11382797/>
7. Ferguson M, Bauer J, Gallagher B, Capra S, Christie D, Mason B. Validation of a malnutrition screening tool for patients receiving radiotherapy. *Australas Radiol*. 1999;43(3): 325-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10901927/>
8. Isenring E, Capra S, Bauer J. Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area. *Br J Cancer*. 2004;91(3): 447-52. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15226773/>
9. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marques Vidal P, Camilo M. Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head Neck*. 2005;27(8): 659-68. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15920748/>
10. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal P, Camilo M. Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2005;23(7): 1431-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15684319/>
11. van den Berg M, Rasmussen-Conrad E, Wei K, Lintz-Luidens H, Kaanders J, Merx M. Comparison of the effect of individual dietary counselling and of standard nutritional care on weight loss in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Br J Nutr*. 2010;104(6): 872-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20441684/>
12. Ligthart-Melis G, Weijs P, te Boveldt N, Buskermolen S, Earthman C, Verheul H, et al. Dietician-delivered intensive nutritional support is associated with a decrease in severe postoperative complications after surgery in patients with esophageal cancer. *Dis Esophagus*. 2013;26(6): 587-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23237356/>

13. Poulsen G, Pedersen L, Østerlind K, Bæksgaard L, Andersen J. Randomized trial of the effects of individual nutritional counseling in cancer patients. *Clin Nutr.* 2014;33(5): 749-53. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24269077/>
14. Potter J, Langhorne P, Roberts M. Routine protein energy supplementation in adults: systematic review. *BMJ.* 1998;317(7157): 495-501. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9712593/>
15. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Camilo M. Individualized nutrition intervention is of major benefit to colorectal cancer patients: long-term follow-up of a randomized controlled trial of nutritional therapy. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(6): 1346-53. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23134880/>
16. Baldwin C, Spiro A, McGough C, Norman A, Gillbanks A, Thomas K, et al. Simple nutritional intervention in patients with advanced cancers of the gastrointestinal tract, non-small cell lung cancers or mesothelioma and weight loss receiving chemotherapy: a randomised controlled trial. *J Hum Nutr Diet.* 2011;24(5): 431-40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21733143/>
17. Zhang F, Jin Y, Qiang W. The effects of dietary advice on malnutrition in Cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2020;28(4): 1579-1585. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31836940/>
18. Lee J, Leong L, Lim S. Nutrition intervention approaches to reduce malnutrition in oncology patients: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2016;24(1): 469-480. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26404858/>
19. de van der Schueren M, Laviano A, Blanchard H, Jourdan M, Arends J, Baracos V. Systematic review and meta-analysis of the evidence for oral nutritional intervention on nutritional and clinical outcomes during chemo(radio)therapy: current evidence and guidance for design of future trials. *Ann Oncol.* 2018;29(5): 1141-1153. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29788170/>
20. Blackwood H, Hall C, Balstad T, Solheim T, Fallon M, Haraldsdottir E, et al. A systematic review examining nutrition support interventions in patients with incurable cancer. *Support Care Cancer.* 2020;28(4): 1877-1889. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31359182/>
21. Odelli C, Burgess D, Bateman L, Hughes A, Ackland S, Gillies J, et al. Nutrition support improves patient outcomes, treatment tolerance and admission characteristics in oesophageal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2005;17(8): 639-45. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16372491/>
22. Nayel H, el-Ghoneimy E, el-Haddad S. Impact of nutritional supplementation on treatment delay and morbidity in patients with head and neck tumors treated with irradiation. *Nutrition.* 1992;8(1): 13-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1562782/>
23. Paccagnella A, Morello M, Da Mosto M, Baruffi C, Marcon M, Gava A, et al. Early nutritional intervention improves treatment tolerance and outcomes in head and neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy. *Support Care Cancer.* 2010;18(7): 837-45. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19727846/>
24. Fietkau R, Iro H, Sailer D, Sauer R. Percutaneous endoscopically guided gastrostomy in patients with head and neck cancer. *Recent Results Cancer Res.* 1991;121: 269-82. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1907019/>
25. Tyldesley S, Sheehan F, Munk P, Tsang V, Skarsgard D, Bowman C, et al. The use of radiologically placed gastrostomy tubes in head and neck cancer patients receiving

- radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;36(5): 1205-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8985044/>
26. Bozzetti F, Cozzaglio L, Gavazzi C, Bidoli P, Bonfanti G, Montalto F, et al. Nutritional support in patients with cancer of the esophagus: impact on nutritional status, patient compliance to therapy, and survival. *Tumori.* 1998;84(6): 681-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10080677/>
27. Lee J, Machtay M, Unger L, Weinstein G, Weber R, Chalian A, et al. Prophylactic gastrostomy tubes in patients undergoing intensive irradiation for cancer of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124(8): 871-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9708712/>
28. van den Berg M, Rasmussen-Conrad E, van Nispen L, van Binsbergen J, Merkx M. A prospective study on malnutrition and quality of life in patients with head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2008;44(9): 830-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18243771/>
29. Isenring E, Bauer J, Capra S. Nutrition support using the American Dietetic Association medical nutrition therapy protocol for radiation oncology patients improves dietary intake compared with standard practice. *J Am Diet Assoc.* 2007;107(3): 404-12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17324657/>
30. Marcy P, Magné N, Bensadoun R, Bleuse A, Falewee M, Viot M, et al. Systematic percutaneous fluoroscopic gastrostomy for concomitant radiochemotherapy of advanced head and neck cancer: optimization of therapy. *Support Care Cancer.* 2000;8(5): 410-3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10975691/>
31. Rabinovitch R, Grant B, Berkey B, Raben D, Ang K, Fu K, et al. Impact of nutrition support on treatment outcome in patients with locally advanced head and neck squamous cell cancer treated with definitive radiotherapy: a secondary analysis of RTOG trial 90-03. *Head Neck.* 2006;28(4): 287-96. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16287132/>
32. Leis C, Arthur A, Chen X, Greene M, Frugé A. Systematic Review of Nutrition Interventions to Improve Short Term Outcomes in Head and Neck Cancer Patients. *Cancers (Basel).* 2023;15(3): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36765780/>
33. Tunzi L, Funk T, Brown T, Findlay M, Bauer J. Optimal frequency of individualised nutrition counselling in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy: A systematic review. *J Hum Nutr Diet.* 2022;35(1): 223-233. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34003532/>
34. Bye A, Sandmael J, Stene G, Thorsen L, Balstad T, Solheim T, et al. Exercise and Nutrition Interventions in Patients with Head and Neck Cancer during Curative Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2020;12(11): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33105699/>
35. Knox L, Crosby L, Feurer I, Buzby G, Miller C, Mullen J. Energy expenditure in malnourished cancer patients. *Ann Surg.* 1983;197(2): 152-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6824369/>
36. Dempsey D, Feurer I, Knox L, Crosby L, Buzby G, Mullen J. Energy expenditure in malnourished gastrointestinal cancer patients. *Cancer.* 1984;53(6): 1265-73. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6692317/>
37. Bosaeus I, Daneryd P, Svanberg E, Lundholm K. Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. *Int J Cancer.* 2001;93(3): 380-3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11433403/>

38. Cao D, Wu G, Zhang B, Quan Y, Wei J, Jin H, et al. Resting energy expenditure and body composition in patients with newly detected cancer. *Clin Nutr.* 2010;29(1): 72-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19647909/>
39. Hansell D, Davies J, Burns H. Effects of hepatic metastases on resting energy expenditure in patients with colorectal cancer. *Br J Surg.* 1986;73(8): 659-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3742183/>
40. Fredrix E, Soeters P, Wouters E, Deerenberg I, von Meyenfeldt M, Saris W. Effect of different tumor types on resting energy expenditure. *Cancer Res.* 1991;51(22): 6138-41. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1657379/>
41. Moses A, Slater C, Preston T, Barber M, Fearon K. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. *Br J Cancer.* 2004;90(5): 996-1002. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14997196/>
42. Gibney E, Elia M, Jebb S, Murgatroyd P, Jennings G. Total energy expenditure in patients with small-cell lung cancer: results of a validated study using the bicarbonate-urea method. *Metabolism.* 1997;46(12): 1412-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9439535/>
43. Van Soom T, El Bakkali S, Gebruers N, Verbelen H, Tjalma W, van Breda E. The effects of chemotherapy on energy metabolic aspects in cancer patients: A systematic review. *Clin Nutr.* 2020;39(6): 1863-1877. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31420208/>
44. Silver H, Dietrich M, Murphy B. Changes in body mass, energy balance, physical function, and inflammatory state in patients with locally advanced head and neck cancer treated with concurrent chemoradiation after low-dose induction chemotherapy. *Head Neck.* 2007;29(10): 893-900. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17405169/>
45. Cereda E, Turrini M, Ciapanna D, Marbello L, Pietrobelli A, Corradi E. Assessing energy expenditure in cancer patients: a pilot validation of a new wearable device. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2007;31(6): 502-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17947607/>
46. Total energy expenditure in patients with advanced solid tumors: A preliminary report. *Nutritional Therapy & Metabolism.* 2008;45
47. Nguyen T, Batterham M, Edwards C. Comparison of Resting Energy Expenditure Between Cancer Subjects and Healthy Controls: A Meta-Analysis. *Nutr Cancer.* 2016;68(3): 374-87. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27007947/>
48. Edén E, Edström S, Bennegård K, Scherstén T, Lundholm K. Glucose flux in relation to energy expenditure in malnourished patients with and without cancer during periods of fasting and feeding. *Cancer Res.* 1984;44(4): 1718-24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6367972/>
49. Lindmark L, Bennegård K, Edén E, Svaninger G, Ternell M, Lundholm K. Thermic effect and substrate oxidation in response to intravenous nutrition in cancer patients who lose weight. *Ann Surg.* 1986;204(6): 628-36. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3098197/>
50. Pirat A, Tucker A, Taylor K, Jinnah R, Finch C, Canada T, et al. Comparison of measured versus predicted energy requirements in critically ill cancer patients. *Respir Care.* 2009;54(4): 487-94. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19327184/>
51. Richards E, Long C, Nelson K, Tohver O, Pinkston J, Navari R, et al. Protein turnover in advanced lung cancer patients. *Metabolism.* 1993;42(3): 291-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8487646/>

52. MacDonald A, Johns N, Stephens N, Greig C, Ross J, Small A, et al. Habitual Myofibrillar Protein Synthesis Is Normal in Patients with Upper GI Cancer Cachexia. *Clin Cancer Res.* 2015;21(7): 1734-40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25370466/>
53. Winter A, MacAdams J, Chevalier S. Normal protein anabolic response to hyperaminoacidemia in insulin-resistant patients with lung cancer cachexia. *Clin Nutr.* 2012;31(5): 765-73. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22647419/>
54. Tayek J, Bistran B, Hehir D, Martin R, Moldawer L, Blackburn G. Improved protein kinetics and albumin synthesis by branched chain amino acid-enriched total parenteral nutrition in cancer cachexia A prospective randomized crossover trial. *Cancer.* 1986;58(1): 147-57. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3085914/>
55. Hunter D, Weintraub M, Blackburn G, Bistran B. Branched chain amino acids as the protein component of parenteral nutrition in cancer cachexia. *Br J Surg.* 1989;76(2): 149-53. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2495147/>
56. Deutz N, Safar A, Schutzler S, Memelink R, Ferrando A, Spencer H, et al. Muscle protein synthesis in cancer patients can be stimulated with a specially formulated medical food. *Clin Nutr.* 2011;30(6): 759-68. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21683485/>
57. Chow R, Bruera E, Arends J, Walsh D, Strasser F, Isenring E, et al. Enteral and parenteral nutrition in cancer patients, a comparison of complication rates: an updated systematic review and (cumulative) meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2020;28(3): 979-1010. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31813021/>
58. Campos A, Butters M, Meguid M. Home enteral nutrition via gastrostomy in advanced head and neck cancer patients. *Head Neck.* 1990;12(2): 137-42. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2107154/>
59. Mellors K, Ye X, Van Den Brande J, Wai Ray Mak T, Brown T, Findlay M, et al. Comparison of prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy with reactive enteral nutrition in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy or chemoradiotherapy: A systematic review. *Clin Nutr ESPEN.* 2021;46: 87-98. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34857252/>
60. Ye X, Chang Y, Findlay M, Brown T, Bauer J. The effect of timing of enteral nutrition support on feeding outcomes and dysphagia in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy or chemoradiotherapy: A systematic review. *Clin Nutr ESPEN.* 2021;44: 96-104. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34330518/>
61. Gomes C, Andriolo R, Bennett C, Lustosa S, Matos D, Waisberg D, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tube feeding for adults with swallowing disturbances. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(5): CD008096. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25997528/>
62. Chen B, Zhou Y, Yang P, Wan H, Wu X. Safety and efficacy of fish oil-enriched parenteral nutrition regimen on postoperative patients undergoing major abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010;34(4): 387-94. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20631384/>
63. Pradelli L, Mayer K, Muscaritoli M, Heller A. n-3 fatty acid-enriched parenteral nutrition regimens in elective surgical and ICU patients: a meta-analysis. *Crit Care.* 2012;16(5): R184. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23036226/>
64. Tian H, Yao X, Zeng R, Sun R, Tian H, Shi C, et al. Safety and efficacy of a new parenteral lipid emulsion (SMOF) for surgical patients: a systematic review and meta-analysis of randomized

- controlled trials. *Nutr Rev.* 2013;71(12): 815-21. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24180519/>
65. Li N, Zhou Y, Qin X, Chen Y, He D, Feng J, et al. Does intravenous fish oil benefit patients post-surgery? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Nutr.* 2014;33(2): 226-39. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24084088/>
66. Mocellin M, Fernandes R, Chagas T, Trindade E. A meta-analysis of n-3 polyunsaturated fatty acids effects on circulating acute-phase protein and cytokines in gastric cancer. *Clin Nutr.* 2018;37(3): 840-850. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28666598/>
67. Pradelli L, Mayer K, Klek S, Omar Alsaleh A, Clark R, Rosenthal M, et al.  $\omega$ -3 Fatty-Acid Enriched Parenteral Nutrition in Hospitalized Patients: Systematic Review With Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020;44(1): 44-57. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31250474/>
68. Lu S, Yang Z, Tang H, Sun X, Wang B, Qu J, et al. Associations between omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation and surgical prognosis in patients with gastrointestinal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Food Chem (Oxf).* 2022;4: 100099. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35601534/>
69. Heyland D, Novak F, Drover J, Jain M, Su X, Suchner U. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA.* 2001;286(8): 944-53. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11509059/>
70. Stableforth W, Thomas S, Lewis S. A systematic review of the role of immunonutrition in patients undergoing surgery for head and neck cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2009;38(2): 103-10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19144498/>
71. Howes N, Atkinson C, Thomas S, Lewis S. Immunonutrition for patients undergoing surgery for head and neck cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8(8): CD010954. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30160300/>
72. Heys S, Walker L, Smith I, Eremin O. Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Ann Surg.* 1999;229(4): 467-77. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10203078/>
73. Beale R, Bryg D, Bihari D. Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med.* 1999;27(12): 2799-805. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10628629/>
74. Montejo J, Zarazaga A, López-Martínez J, Urrútia G, Roqué M, Blesa A, et al. Immunonutrition in the intensive care unit A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr.* 2003;22(3): 221-33. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12765660/>
75. Waitzberg D, Saito H, Plank L, Jamieson G, Jagannath P, Hwang T, et al. Postsurgical infections are reduced with specialized nutrition support. *World J Surg.* 2006;30(8): 1592-604. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16794908/>
76. Wilhelm S, Kale-Pradhan P. Combination of arginine and omega-3 fatty acids enteral nutrition in critically ill and surgical patients: a meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2010;3(4): 459-69. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22111677/>
77. Marik P, Zaloga G. Immunonutrition in high-risk surgical patients: a systematic review and analysis of the literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010;34(4): 378-86. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20631383/>

78. Drover J, Dhaliwal R, Weitzel L, Wischmeyer P, Ochoa J, Heyland D. Perioperative use of arginine-supplemented diets: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Surg.* 2011;212(3): 385-99, 399.e1. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21247782/>
79. Cerantola Y, Hübner M, Grass F, Demartines N, Schäfer M. Immunonutrition in gastrointestinal surgery. *Br J Surg.* 2011;98(1): 37-48. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20931620/>
80. Zhang Y, Gu Y, Guo T, Li Y, Cai H. Perioperative immunonutrition for gastrointestinal cancer: a systematic review of randomized controlled trials. *Surg Oncol.* 2012;21(2): e87-95. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22317969/>
81. Marimuthu K, Varadhan K, Ljungqvist O, Lobo D. A meta-analysis of the effect of combinations of immune modulating nutrients on outcome in patients undergoing major open gastrointestinal surgery. *Ann Surg.* 2012;255(6): 1060-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22549749/>
82. Osland E, Hossain M, Khan S, Memon M. Effect of timing of pharmaconutrition (immunonutrition) administration on outcomes of elective surgery for gastrointestinal malignancies: a systematic review and meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(1): 53-69. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23411423/>
83. Hegazi R, Hustead D, Evans D. Preoperative standard oral nutrition supplements vs immunonutrition: results of a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Surg.* 2014;219(5): 1078-87. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25260681/>
84. Song G, Tian X, Zhang L, Ou Y, Yi L, Shuai T, et al. Immunonutrition Support for Patients Undergoing Surgery for Gastrointestinal Malignancy: Preoperative, Postoperative, or Perioperative? A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(29): e1225. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26200648/>
85. Song G, Tian X, Liang H, Yi L, Zhou J, Zeng Z, et al. Role of Enteral Immunonutrition in Patients Undergoing Surgery for Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(31): e1311. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26252314/>
86. Wong C, Aly E. The effects of enteral immunonutrition in upper gastrointestinal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2016;29: 137-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27020765/>
87. Zhang C, Chen B, Jiao A, Li F, Wang B, Sun N, et al. The benefit of immunonutrition in patients undergoing hepatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(49): 86843-86852. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29156839/>
88. Song G, Liu X, Bian W, Wu J, Deng Y, Zhang H, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy of different enteral immunonutrition formulas in patients underwent gastrectomy. *Oncotarget.* 2017;8(14): 23376-23388. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28423579/>
89. Cheng Y, Zhang J, Zhang L, Wu J, Zhan Z. Enteral immunonutrition versus enteral nutrition for gastric cancer patients undergoing a total gastrectomy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2018;18(1): 11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29338698/>
90. Zhang B, Najarali Z, Ruo L, Alhusaini A, Solis N, Valencia M, et al. Effect of Perioperative Nutritional Supplementation on Postoperative Complications-Systematic Review and Meta-

- Analysis. *J Gastrointest Surg.* 2019;23(8): 1682-1693. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31062270/>
91. Guan H, Chen S, Huang Q. Effects of Enteral Immunonutrition in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Nutr Metab.* 2019;74(1): 53-61. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30541005/>
92. Adiamah A, Skořepa P, Weimann A, Lobo D. The Impact of Preoperative Immune Modulating Nutrition on Outcomes in Patients Undergoing Surgery for Gastrointestinal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2019;270(2): 247-256. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30817349/>
93. Zhang X, Chen X, Yang J, Hu Y, Li K. Effects of nutritional support on the clinical outcomes of well-nourished patients with cancer: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(10): 1389-1400. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32203230/>
94. Yu K, Zheng X, Wang G, Liu M, Li Y, Yu P, et al. Immunonutrition vs Standard Nutrition for Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis (Part 1). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020;44(5): 742-767. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31709584/>
95. Yang F, Chen Y, Tiong C. Immunonutrition in Patients with Pancreatic Cancer Undergoing Surgical Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2020;12(9): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32932707/>
96. Wong C, Praseedom R, Liao S. Perioperative immunonutrition in hepatectomy: A systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2020;24(4): 396-414. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33234742/>
97. Mingliang W, Zhangyan K, Fangfang F, Huizhen W, Yongxiang L. Perioperative immunonutrition in esophageal cancer patients undergoing esophagectomy: the first meta-analysis of randomized clinical trials. *Dis Esophagus.* 2020;33(4): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31950146/>
98. Li X, Zhou H, Xu Y, Cong Z, Wu W, Luo J, et al. Enteral immunonutrition versus enteral nutrition for patients undergoing oesophagectomy: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2020;30(6): 854-862. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32206808/>
99. Gao B, Luo J, Liu Y, Zhong F, Yang X, Gan Y, et al. Clinical Efficacy of Perioperative Immunonutrition Containing Omega-3-Fatty Acids in Patients Undergoing Hepatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Nutr Metab.* 2020;76(6): 375-386. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33311018/>
100. Buzquurz F, Bojesen R, Grube C, Madsen M, Gögenur I. Impact of oral preoperative and perioperative immunonutrition on postoperative infection and mortality in patients undergoing cancer surgery: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *BJS Open.* 2020;4(5): 764-775. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32573977/>
101. Shen J, Dai S, Li Z, Dai W, Hong J, Huang J, et al. Effect of Enteral Immunonutrition in Patients Undergoing Surgery for Gastrointestinal Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Nutr.* 2022;9: 941975. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35845793/>
102. Khan A, Wong J, Riedel B, Laing E, Beaumont A, Kong J, et al. The Impact of Perioperative Enteral Immunonutrition on Post-operative Complications in Gastrointestinal Cancer Surgery: A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2023;30(6): 3619-3631. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36820938/>

103. Matsui R, Sagawa M, Sano A, Sakai M, Hiraoka S, Tabei I, et al. Impact of Perioperative Immunonutrition on Postoperative Outcomes for Patients Undergoing Head and Neck or Gastrointestinal Cancer Surgeries: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Surg.* 2024;279(3): 419-428. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37882375/>
104. Slim K, Badon F, Vacheron C, Occean B, Dziri C, Chambrier C. Umbrella review of the efficacy of perioperative immunonutrition in visceral surgery. *Clin Nutr ESPEN.* 2022;48: 99-108. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35331540/>
105. Liu K, Ji S, Xu Y, Diao Q, Shao C, Luo J, et al. Safety, feasibility, and effect of an enhanced nutritional support pathway including extended preoperative and home enteral nutrition in patients undergoing enhanced recovery after esophagectomy: a pilot randomized clinical trial. *Dis Esophagus.* 2020;33(2): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31329828/>
106. Steffens D, Young J, Beckenkamp P, Ratcliffe J, Rubie F, Ansari N, et al. Feasibility and acceptability of a preoperative exercise program for patients undergoing major cancer surgery: results from a pilot randomized controlled trial. *Pilot Feasibility Stud.* 2021;7(1): 27. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33441181/>
107. Peng L, Wang W, Chen J, Jin J, Min S, Qin P. Implementation of the pre-operative rehabilitation recovery protocol and its effect on the quality of recovery after colorectal surgeries. *Chin Med J (Engl).* 2021;134(23): 2865-2873. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34732661/>
108. Fulop A, Lakatos L, Susztak N, Szijarto A, Banky B. The effect of trimodal prehabilitation on the physical and psychological health of patients undergoing colorectal surgery: a randomised clinical trial. *Anaesthesia.* 2021;76(1): 82-90. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32761611/>
109. Waller E, Sutton P, Rahman S, Allen J, Saxton J, Aziz O. Prehabilitation with wearables versus standard of care before major abdominal cancer surgery: a randomised controlled pilot study (trial registration: NCT04047524). *Surg Endosc.* 2022;36(2): 1008-1017. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33723969/>
110. Daniels S, Lee M, George J, Kerr K, Moug S, Wilson T, et al. Prehabilitation in elective abdominal cancer surgery in older patients: systematic review and meta-analysis. *BJS Open.* 2020;4(6): 1022-41. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32959532/>
111. Waterland J, McCourt O, Edbrooke L, Granger C, Ismail H, Riedel B, et al. Efficacy of Prehabilitation Including Exercise on Postoperative Outcomes Following Abdominal Cancer Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Surg.* 2021;8: 628848. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33816546/>
112. Lambert J, Hayes L, Keegan T, Subar D, Gaffney C. The Impact of Prehabilitation on Patient Outcomes in Hepatobiliary, Colorectal, and Upper Gastrointestinal Cancer Surgery: A PRISMA-Accordant Meta-analysis. *Ann Surg.* 2021;274(1): 70-77. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33201129/>
113. Molenaar C, van Rooijen S, Fokkenrood H, Roumen R, Janssen L, Slooter G. Prehabilitation versus no prehabilitation to improve functional capacity, reduce postoperative complications and improve quality of life in colorectal cancer surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;5(5): CD013259. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35588252/>
114. Berkel A, Bongers B, Kotte H, Weltevreden P, de Jongh F, Eijsvogel M, et al. Effects of Community-based Exercise Prehabilitation for Patients Scheduled for Colorectal Surgery With

- High Risk for Postoperative Complications: Results of a Randomized Clinical Trial. *Ann Surg.* 2022;275(2): e299-e306. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33443905/>
115. McIsaac D, Gill M, Boland L, Hutton B, Branje K, Shaw J, et al. Prehabilitation in adult patients undergoing surgery: an umbrella review of systematic reviews. *Br J Anaesth.* 2022;128(2): 244-257. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34922735/>
116. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J Med.* 1991;325(8): 525-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1906987/>
117. Von Meyenfeldt M, Meijerink W, Rouflart M, Builmaassen M, Soeters P. Perioperative nutritional support: a randomised clinical trial. *Clin Nutr.* 1992;11(4): 180-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16839996/>
118. Bozzetti F, Gavazzi C, Miceli R, Rossi N, Mariani L, Cozzaglio L, et al. Perioperative total parenteral nutrition in malnourished, gastrointestinal cancer patients: a randomized, clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2000;24(1): 7-14. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10638466/>
119. Fukuda Y, Yamamoto K, Hirao M, Nishikawa K, Maeda S, Haraguchi N, et al. Prevalence of Malnutrition Among Gastric Cancer Patients Undergoing Gastrectomy and Optimal Preoperative Nutritional Support for Preventing Surgical Site Infections. *Ann Surg Oncol.* 2015;22 Suppl 3: S778-85. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26286199/>
120. Wada N, Kurokawa Y, Tanaka K, Miyazaki Y, Makino T, Takahashi T, et al. Perioperative Nutritional Support With Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, Arginine, and Glutamine in Surgery for Abdominal Malignancies. *Wounds.* 2018;30(9): 251-256. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30256751/>
121. Heyland D, Montalvo M, MacDonald S, Keefe L, Su X, Drover J. Total parenteral nutrition in the surgical patient: a meta-analysis. *Can J Surg.* 2001;44(2): 102-11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11308231/>
122. Burden S, Todd C, Hill J, Lal S. Pre-operative nutrition support in patients undergoing gastrointestinal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11: CD008879. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23152265/>
123. Sowerbutts A, Burden S, Sremanakova J, French C, Knight S, Harrison E. Preoperative nutrition therapy in people undergoing gastrointestinal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024;4(4): CD008879. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38588454/>
124. MacFie J, Woodcock N, Palmer M, Walker A, Townsend S, Mitchell C. Oral dietary supplements in pre- and postoperative surgical patients: a prospective and randomized clinical trial. *Nutrition.* 2000;16(9): 723-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10978851/>
125. Smedley F, Bowling T, James M, Stokes E, Goodger C, O'Connor O, et al. Randomized clinical trial of the effects of preoperative and postoperative oral nutritional supplements on clinical course and cost of care. *Br J Surg.* 2004;91(8): 983-90. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15286958/>
126. Burden S, Hill J, Shaffer J, Campbell M, Todd C. An unblinded randomised controlled trial of preoperative oral supplements in colorectal cancer patients. *J Hum Nutr Diet.* 2011;24(5): 441-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21699587/>
127. Kong S, Lee H, Na J, Kim W, Han D, Park S, et al. Effect of perioperative oral nutritional supplementation in malnourished patients who undergo gastrectomy: A prospective randomized trial. *Surgery.* 2018;164(6): 1263-1270. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30055788/>

128. Elia M, Normand C, Norman K, Laviano A. A systematic review of the cost and cost effectiveness of using standard oral nutritional supplements in the hospital setting. *Clin Nutr.* 2016;35(2): 370-380. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26123475/>
129. Gillis C, Buhler K, Bresee L, Carli F, Gramlich L, Culos-Reed N, et al. Effects of Nutritional Prehabilitation, With and Without Exercise, on Outcomes of Patients Who Undergo Colorectal Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2018;155(2): 391-410.e4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29750973/>
130. Bruns E, Argillander T, Van Den Heuvel B, Buskens C, Van Duijvendijk P, Winkels R, et al. Oral Nutrition as a Form of Pre-Operative Enhancement in Patients Undergoing Surgery for Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Surg Infect (Larchmt).* 2018;19(1): 1-10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29049000/>
131. Kudsk K, Croce M, Fabian T, Minard G, Tolley E, Poret H, et al. Enteral versus parenteral feeding Effects on septic morbidity after blunt and penetrating abdominal trauma. *Ann Surg.* 1992;215(5): 503-11; discussion 511-3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1616387/>
132. Kompan L, Kremzar B, Gadzijev E, Prosek M. Effects of early enteral nutrition on intestinal permeability and the development of multiple organ failure after multiple injury. *Intensive Care Med.* 1999;25(2): 157-61. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10193541/>
133. Moore F, Feliciano D, Andrassy R, McArdle A, Booth F, Morgenstein-Wagner T, et al. Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications The results of a meta-analysis. *Ann Surg.* 1992;216(2): 172-83. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1386982/>
134. Perel P, Yanagawa T, Bunn F, Roberts I, Wentz R, Pierro A. Nutritional support for head-injured patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2006(4): CD001530. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17054137/>
135. Gupta V. Benefits versus risks: a prospective audit Feeding jejunostomy during esophagectomy. *World J Surg.* 2009;33(7): 1432-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19387726/>
136. Gerritsen A, Besselink M, Cieslak K, Vriens M, Steenhagen E, van Hillegersberg R, et al. Efficacy and complications of nasojejunal, jejunostomy and parenteral feeding after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(6): 1144-51. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22528573/>
137. Holmén A, Hayami M, Szabo E, Rouvelas I, Agustsson T, Klevebro F. Nutritional jejunostomy in esophagectomy for cancer, a national register-based cohort study of associations with postoperative outcomes and survival. *Langenbecks Arch Surg.* 2021;406(5): 1415-1423. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33230577/>
138. Han-Geurts I, Hop W, Verhoef C, Tran K, Tilanus H. Randomized clinical trial comparing feeding jejunostomy with nasoduodenal tube placement in patients undergoing oesophagectomy. *Br J Surg.* 2007;94(1): 31-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17117432/>
139. Zhu X, Wu Y, Qiu Y, Jiang C, Ding Y. Comparative analysis of the efficacy and complications of nasojejunal and jejunostomy on patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(8): 996-1002. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23963691/>

140. Markides G, Alkhaffaf B, Vickers J. Nutritional access routes following oesophagectomy- a systematic review. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(5): 565-73. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21407246/>
141. Gerritsen A, Besselink M, Gouma D, Steenhagen E, Borel Rinkes I, Molenaar I. Systematic review of five feeding routes after pancreatoduodenectomy. *Br J Surg.* 2013;100(5): 589-98; discussion 599. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23354970/>
142. Tanaka M, Heckler M, Mihaljevic A, Probst P, Klaiber U, Heger U, et al. Meta-analysis of effect of routine enteral nutrition on postoperative outcomes after pancreatoduodenectomy. *Br J Surg.* 2019;106(9): 1138-1146. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31241185/>
143. Shen X, Zhuo Z, Li G, Alai G, Song T, Xu Z, et al. Is the routine placement of a feeding jejunostomy during esophagectomy worthwhile?-a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med.* 2021;10(4): 4232-4241. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33894727/>
144. Li H, Chen Y, Dai L, Wang Y, Chen M, Mei L. A Meta-analysis of Jejunostomy Versus Nasoenteral Tube for Enteral Nutrition Following Esophagectomy. *J Surg Res.* 2021;264: 553-561. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33864963/>
145. Hatao F, Chen K, Wu J, Wang M, Aikou S, Onoyama H, et al. Randomized controlled clinical trial assessing the effects of oral nutritional supplements in postoperative gastric cancer patients. *Langenbecks Arch Surg.* 2017;402(2): 203-211. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27807617/>
146. Meng Q, Tan S, Jiang Y, Han J, Xi Q, Zhuang Q, et al. Post-discharge oral nutritional supplements with dietary advice in patients at nutritional risk after surgery for gastric cancer: A randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2021;40(1): 40-46. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32563598/>
147. Chlebowski R, Herrold J, Ali I, Oktay E, Chlebowski J, Ponce A, et al. Influence of nandrolone decanoate on weight loss in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer.* 1986;58(1): 183-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3518910/>
148. Loprinzi C, Kugler J, Sloan J, Mailliard J, Krook J, Wilwerding M, et al. Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. *J Clin Oncol.* 1999;17(10): 3299-306. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10506633/>
149. Burney B, Hayes T, Smiechowska J, Cardwell G, Papusha V, Bhargava P, et al. Low testosterone levels and increased inflammatory markers in patients with cancer and relationship with cachexia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5): E700-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22419719/>
150. Wright T, Dillon E, Durham W, Chamberlain A, Randolph K, Danesi C, et al. A randomized trial of adjunct testosterone for cancer-related muscle loss in men and women. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9(3): 482-496. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID:29654645/>
151. Rhee H, Navaratnam A, Oleinikova I, Gilroy D, Scuderi Y, Heathcote P, et al. A Novel Liver-targeted Testosterone Therapy for Sarcopenia in Androgen Deprived Men With Prostate Cancer. *J Endocr Soc.* 2021;5(9): bvab116. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34308090/>
152. Lundholm K, Gelin J, Hyltander A, Lönnroth C, Sandström R, Svaninger G, et al. Anti-inflammatory treatment may prolong survival in undernourished patients with metastatic solid tumors. *Cancer Res.* 1994;54(21): 5602-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7923204/>

153. Yavuzsen T, Davis M, Walsh D, LeGrand S, Lagman R. Systematic review of the treatment of cancer-associated anorexia and weight loss. *J Clin Oncol*. 2005;23(33): 8500-11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16293879/>
154. Paulsen O, Klepstad P, Rosland J, Aass N, Albert E, Fayers P, et al. Efficacy of methylprednisolone on pain, fatigue, and appetite loss in patients with advanced cancer using opioids: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(29): 3221-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25002731/>
155. Miller S, McNutt L, McCann M, McCorry N. Use of corticosteroids for anorexia in palliative medicine: a systematic review. *J Palliat Med*. 2014;17(4): 482-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24702642/>
156. Currow D, Glare P, Louw S, Martin P, Clark K, Fazekas B, et al. A randomised, double blind, placebo-controlled trial of megestrol acetate or dexamethasone in treating symptomatic anorexia in people with advanced cancer. *Sci Rep*. 2021;11(1): 2421. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33510313/>
157. Jatoi A, Windschitl H, Loprinzi C, Sloan J, Dakhil S, Mailliard J, et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol*. 2002;20(2): 567-73. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11786587/>
158. Jatoi A, Rowland K, Loprinzi C, Sloan J, Dakhil S, MacDonald N, et al. An eicosapentaenoic acid supplement versus megestrol acetate versus both for patients with cancer-associated wasting: a North Central Cancer Treatment Group and National Cancer Institute of Canada collaborative effort. *J Clin Oncol*. 2004;22(12): 2469-76. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15197210/>
159. Ruiz Garcia V, López-Briz E, Carbonell Sanchis R, Gonzalez Perales J, Bort-Martí S. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(3): CD004310. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23543530/>
160. Ruiz-García V, López-Briz E, Carbonell-Sanchis R, Bort-Martí S, González-Perales J. Megestrol acetate for cachexia-anorexia syndrome A systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(3): 444-452. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29542279/>
161. Sathiaraj E, Afshan K, R S, Jadoni A, Murugan K, Patil S, et al. Effects of a Plant-Based High-Protein Diet on Fatigue in Breast Cancer Patients Undergoing Adjuvant Chemotherapy - a Randomized Controlled Trial. *Nutr Cancer*. 2023;75(3): 846-856. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36546552/>
162. Bauersfeld S, Kessler C, Wischnewsky M, Jaensch A, Steckhan N, Stange R, et al. The effects of short-term fasting on quality of life and tolerance to chemotherapy in patients with breast and ovarian cancer: a randomized cross-over pilot study. *BMC Cancer*. 2018;18(1): 476. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29699509/>
163. de Groot S, Lugtenberg R, Cohen D, Welters M, Ehsan I, Vreeswijk M, et al. Fasting mimicking diet as an adjunct to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in the multicentre randomized phase 2 DIRECT trial. *Nat Commun*. 2020;11(1): 3083. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32576828/>
164. Lugtenberg R, de Groot S, Kaptein A, Fischer M, Kranenbarg E, Carpentier M, et al. Quality of life and illness perceptions in patients with breast cancer using a fasting mimicking diet as an adjunct to neoadjuvant chemotherapy in the phase 2 DIRECT (BOOG 2013-14) trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;185(3): 741-758. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33179154/>

165. Freedland S, Allen J, Jarman A, Oyekunle T, Armstrong A, Moul J, et al. A Randomized Controlled Trial of a 6-Month Low-Carbohydrate Intervention on Disease Progression in Men with Recurrent Prostate Cancer: Carbohydrate and Prostate Study 2 (CAPS2). *Clin Cancer Res.* 2020;26(12): 3035-3043. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32108029/>
166. Khodabakhshi A, Akbari M, Mirzaei H, Mehrad-Majd H, Kalamian M, Davoodi S. Feasibility, Safety, and Beneficial Effects of MCT-Based Ketogenic Diet for Breast Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial Study. *Nutr Cancer.* 2020;72(4): 627-634. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31496287/>
167. Cohen C, Fontaine K, Arend R, Soleymani T, Gower B. Favorable Effects of a Ketogenic Diet on Physical Function, Perceived Energy, and Food Cravings in Women with Ovarian or Endometrial Cancer: A Randomized, Controlled Trial. *Nutrients.* 2018;10(9): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30200193/>
168. Erickson N, Boscheri A, Linke B, Huebner J. Systematic review: isocaloric ketogenic dietary regimes for cancer patients. *Med Oncol.* 2017;34(5): 72. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28353094/>
169. Gardner A, Mattiuzzi G, Faderl S, Borthakur G, Garcia-Manero G, Pierce S, et al. Randomized comparison of cooked and noncooked diets in patients undergoing remission induction therapy for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2008;26(35): 5684-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18955453/>
170. Lassiter M, Schneider S. A pilot study comparing the neutropenic diet to a non-neutropenic diet in the allogeneic hematopoietic stem cell transplantation population. *Clin J Oncol Nurs.* 2015;19(3): 273-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26000578/>
171. Radhakrishnan V, Lagudu P, Gangopadhyay D, Vijaykumar V, Rajaraman S, Perumal Kalaiyarasi J, et al. Neutropenic versus regular diet for acute leukaemia induction chemotherapy: randomised controlled trial. *BMJ Support Palliat Care.* 2022;12(4): 421-430. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35803707/>
172. Stella F, Marasco V, Levati G, Guidetti A, De Filippo A, Pennisi M, et al. Nonrestrictive diet does not increase infections during post-HSCT neutropenia: data from a multicenter randomized trial. *Blood Adv.* 2023;7(19): 5996-6004. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37450382/>