



S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM) in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO), der Arbeitsgemeinschaft „Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin“ der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS) und der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung (AKE)

Klinische Ernährung in der Onkologie

S3-Guideline of the German Society for Nutritional Medicine (DGEM) in Cooperation with the DGHO, the ASORS and the AKE

Clinical Nutrition in Oncology

Autoren

J. Arends¹, H. Bertz², S. C. Bischoff³, R. Fietkau⁴, H. J. Herrmann⁵, E. Holm⁶, M. Horneber⁷, E. Hütterer⁸, J. Körber⁹, I. Schmid¹⁰ und das DGEM Steering Committee*

Institute

Die Institute sind am Ende des Artikels gelistet.

Schlüsselwörter

- Tumor
- Ernährung
- Mangelernährung
- Sarkopenie
- Kachexie
- Bestrahlung
- Chemotherapie
- Palliativbehandlung
- Ernährungstherapie
- Ernährungsberatung
- Trinknahrung
- künstliche Ernährung

Keywords

- cancer
- nutrition
- malnutrition
- sarcopenia
- cachexia
- radiotherapy
- chemotherapy
- palliative care
- nutrition support
- nutrition counseling
- oral nutritional supplement
- artificial nutrition

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1552741>
 Aktuell Ernährungsmed 2015; 40: e1–e74
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0341-0501

Korrespondenzadresse

Dr. med. Jann Arends
 Klinik für Tumorbio-
 logie
 Breisacher Straße 117
 79106 Freiburg
 arends@tumorbio.uni-freiburg.
 de

Zusammenfassung

Fragestellung: Bei Tumorpatienten führen sowohl erkrankungs- als auch therapieassoziierte Belastungen häufig zu einer Mangelernährung. Zentrale klinische Probleme sind eine unzureichende Nahrungsaufnahme, eine Einschränkung der körperlichen Aktivität und Mobilität sowie katabole metabolische Veränderungen im Sinne einer systemischen Inflammationsreaktion, die oft gemeinsam vorliegen. Diese Leitlinie soll evidenzbasierte Empfehlungen zur Erkennung und ggf. multimodalen Behandlung von Ernährungs- und Stoffwechselstörungen bei Tumorpatienten geben.

Methodik: Es wurden eine systematische Literaturrecherche sowie eine Handsuche zu Literatur über Ernährungs- und Stoffwechselstörungen bei Tumorpatienten durchgeführt. Die Ergebnisse wurden in einer interdisziplinären Arbeitsgruppe aus Ärzten, Ernährungswissenschaftlern und Diätassistenten diskutiert und bewertet. Auf dieser Basis wurden von der Arbeitsgruppe Empfehlungen erarbeitet, die auf der Konsensuskonferenz am 18. und 19. Oktober 2013 vorgestellt, diskutiert, z.T. modifiziert und verabschiedet wurden.

Ergebnisse: Die Leitlinie enthält 48 Empfehlungen zur klinischen Ernährung in der Onkologie. Zur frühzeitigen Erfassung von Ernährungsstörungen sollen valide Screeningverfahren eingesetzt und bei Auffälligkeiten im Screening durch ein gezieltes Assessment ergänzt werden. Grundsätzlich soll eine ausreichende Energie- und Eiweißzufuhr gesichert werden. Hierzu eignen sich die Linderung ernährungsrelevanter Symptome sowie ein der individuellen Situation angemessener Einsatz professioneller Ernährungsberatung inkl. oraler balanzierter Diäten (Trinknahrungen), Sondener-

* DGEM Steering Committee: Bischoff SC, Weimann A, Adolph M, Normann K, Plauth M, Ockenga J.

Abstract

Aim: In cancer patients, tumor- and treatment-associated factors may promote malnutrition. Inadequate food intake, diminished physical activity and metabolic catabolic derangements (systemic inflammation) are major clinical problems; they are often present simultaneously. This guideline presents evidence-based recommendations for detection and multi-modal treatment of nutritional and metabolic problems in cancer patients. **Methods:** This guideline is based on a systematic literature search and hand-searches of relevant literature by experts. Results were discussed and evaluated by a group of physicians, nutritionists and dietitians. Clinical recommendations derived by the group were presented, discussed, adapted and finally adopted during a consensus conference on 18–19 October 2013.

Results: This guideline is composed of 48 recommendations dealing with clinical nutrition in cancer patients. To detect nutritional problems early, we recommend screening for malnutrition in all cancer patients; abnormal screening should be followed by dedicated nutrition assessment. Generally, an adequate intake of energy and protein should be ensured. This may be achieved by treatment of nutrition impact symptoms and the appropriate and if necessary escalating use of nutrition counseling, oral nutritional supplements (ONS), tube feedings and/or intravenous nutrition. To improve muscle mass, nutritional care should always be accompanied by exercise training. In patients with advanced cancer, pharmacological agents may be considered to improve appetite, muscle mass and systemic inflammation. During radiotherapy of head and neck cancers the appropriate use of ONS or tube feedings should not be missed to ensure continuity of an adequate energy intake and to avoid interruptions of the treatment. Similarly, during anticancer drug treatment an adequate provision of ener-

nahrung bzw. intravenöser Ernährung. Jede Ernährungsbetreuung sollte zum Aufbau der Muskelmasse von bewegungstherapeutischen Maßnahmen begleitet werden. Bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung können medikamentöse Substanzen zur Steigerung des Appetits, zur Vergrößerung der Muskelmasse und zur Minderung der Inflammationsreaktion erwogen werden. Während einer Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich ist frühzeitig der Einsatz von Trinknahrungen und ggf. einer Sondenernährung in Betracht zu ziehen, um den Energiebedarf zu sichern und eine Unterbrechung der Bestrahlung zu verhindern. Während einer medikamentösen Tumorbehandlung gilt analog, dass eine ausreichende Nahrungszufuhr gesichert werden soll, ggf. unter Anwendung einer enteralen und/oder parenteralen Nahrungszufuhr. Nach kurativer Tumorbehandlung werden regelmäßige körperliche Aktivität sowie eine die Bedarfsdeckung nicht übersteigende Energiezufuhr empfohlen. Abhängig von der Erkrankungsprognose sollte auch bei unheilbar kranken Tumorpatienten auf eine ausreichende Nahrungsaufnahme geachtet werden, während in der Sterbephase die Zufuhr von Nahrung und Flüssigkeit allein symptomorientiert erfolgen soll.

Schlussfolgerung: Durchgehende Aufmerksamkeit für mögliche Ernährungsstörungen sowie eine der jeweiligen Situation angemessene Ernährungsbehandlung sollen Teil der Supportivbetreuung jedes Tumorpatienten sein, um die Körperreserven, die Therapietoleranz, den Erkrankungsverlauf und die Lebensqualität günstig zu beeinflussen.

1 Methodik

Die vorliegende Leitlinie stellt die Aktualisierung der DGEM-Leitlinie zur enteralen [1] und parenteralen Ernährung [2] in der Onkologie dar. Sie wurde von einer Expertengruppe aus Internisten, Onkologen, Strahlenmedizinerinnen sowie Ernährungswissenschaftlern und Diätassistenten erarbeitet. Es handelt sich hierbei um eine S3-Leitlinie der DGEM (AWMF-Registernummer 073/006). Die Methodik ist im Leitlinienreport ausführlich beschrieben, wo sich auch die Suchstrategien und Evidenztabellen finden. Der Leitlinienreport ist über die Internetseite der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) abrufbar (www.awmf.org, AWMF-Registernummer der Fachgesellschaft 073). Ein Auszug zum methodischen Vorgehen bei der Leitlinienerstellung wurde bereits in der *Aktuellen Ernährungsmedizin* veröffentlicht [3].

2 Einleitung: Problem Mangelernährung in der nicht-chirurgischen Onkologie

Mangelernährung, Kachexie, Sarkopenie

Patienten mit aktiver Tumorerkrankung haben häufig eine unzureichende Nahrungsaufnahme und erleiden einen Gewichtsverlust, der erheblich sein kann. Der Gewichtsverlust ist mit einer eingeschränkten Lebensqualität und mit einer reduzierten Erkrankungsprognose assoziiert.

Die Energie- und Proteinaufnahme ist bei Karzinompatienten gelegentlich bereits in frühen Stadien, besonders ausgeprägt jedoch in fortgeschrittenen, im Vergleich zu Gesunden oder gegenüber dem rechnerischen Bedarf reduziert [2, 4–6]. Parallel kommt es

zu einem z.T. erheblichen ungewollten Gewichtsverlust, der häufig sogar der Tumordiagnose vorausgeht [5, 7, 8]. So findet sich bei Diagnosestellung einer primär fortgeschrittenen Erkrankung bei 31–87% der Patienten ein Gewichtsverlust in Abhängigkeit von der Tumorentität [1, 9]. Bei 15% der Fälle ist der Verlust bereits ausgeprägt und beträgt mehr als 10% des üblichen Körpergewichts [7]. Bei der Hälfte der Patienten, die wegen einer gastrointestinalen Tumorerkrankung chemotherapeutisch behandelt wurden, fand sich ein Gewichtsverlust [8] oder bestand eine manifeste Mangelernährung [10]. Patienten mit Kopf/Hals-, Ösophagus-, Pankreas- und Magenkarzinomen sind in bis zu 85% der Fälle und oft von einem besonders großen Gewichtsverlust betroffen [1, 6]. Sowohl die Häufigkeit als auch die Schwere des Gewichtsverlusts korrelieren mit dem Tumorstadium [6, 9]. Neben einer verminderten Nahrungsaufnahme können weitere Faktoren wie eine systemische Inflammation und eine anhaltende Katabolie zum Gewichtsverlust beitragen [5, 6, 11, 12]. Längsschnittuntersuchungen zeigten für gewichtsverlierende Tumorpatienten eine eingeschränkte Prognose. Dazu zählten häufigere Therapieebenenwirkungen, ein reduziertes Ansprechen auf antitumorale Behandlungen, eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit und Lebensqualität sowie eine verkürzte Überlebenszeit [13].

Conclusion: Supportive care of all cancer patients should always include continuous attention to potential nutritional problems and if necessary early and adequate nutritional support. This is aimed at improving body resources, the tolerance of anticancer treatments, the overall prognosis and the patients' quality of life.

zu einem z.T. erheblichen ungewollten Gewichtsverlust, der häufig sogar der Tumordiagnose vorausgeht [5, 7, 8]. So findet sich bei Diagnosestellung einer primär fortgeschrittenen Erkrankung bei 31–87% der Patienten ein Gewichtsverlust in Abhängigkeit von der Tumorentität [1, 9]. Bei 15% der Fälle ist der Verlust bereits ausgeprägt und beträgt mehr als 10% des üblichen Körpergewichts [7]. Bei der Hälfte der Patienten, die wegen einer gastrointestinalen Tumorerkrankung chemotherapeutisch behandelt wurden, fand sich ein Gewichtsverlust [8] oder bestand eine manifeste Mangelernährung [10]. Patienten mit Kopf/Hals-, Ösophagus-, Pankreas- und Magenkarzinomen sind in bis zu 85% der Fälle und oft von einem besonders großen Gewichtsverlust betroffen [1, 6]. Sowohl die Häufigkeit als auch die Schwere des Gewichtsverlusts korrelieren mit dem Tumorstadium [6, 9]. Neben einer verminderten Nahrungsaufnahme können weitere Faktoren wie eine systemische Inflammation und eine anhaltende Katabolie zum Gewichtsverlust beitragen [5, 6, 11, 12]. Längsschnittuntersuchungen zeigten für gewichtsverlierende Tumorpatienten eine eingeschränkte Prognose. Dazu zählten häufigere Therapieebenenwirkungen, ein reduziertes Ansprechen auf antitumorale Behandlungen, eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit und Lebensqualität sowie eine verkürzte Überlebenszeit [13]. Patienten mit aktiver Tumorerkrankung haben häufig eine eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit, die mit einem Verlust von Muskelmasse einhergeht [12, 14] und einen Muskelaufbau einschränkt. Sowohl eine niedrige Muskelmasse als auch ein reduzierter Leistungsindex sind bei aktiver Tumorerkrankung mit einer ungünstigen Prognose und verminderter Lebensqualität assoziiert [15–17].

„Sarkopenie“ bezeichnet einen erheblichen Muskelverlust, der nicht nur im Alter auftreten kann. In der Onkologie wird „Sarkopenie“ als eine Muskelmasse unterhalb eines geschlechtsspezifischen Grenzwerts (5. Perzentile) definiert [18]. Die Körpermuskelmasse wird bestimmt durch die Auswirkungen der Tumorer-

krankung, die Ernährung und die körperliche Aktivität [11]. Sie ist dabei ein deutlich besserer Prädiktor der Prognose als die Gesamtkörpermasse [16].

Bei manifesten Tumorerkrankungen findet sich häufig ein systemisches Inflammationssyndrom mit Auswirkungen auf den Protein-, Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel der Leber und der peripheren Organe.

Unabhängig von der Tumorentität lassen sich bei systemischer Inflammation häufig eine Insulinresistenz und eine eingeschränkte Glukosetoleranz nachweisen. Der Eiweißumsatz ist meist verändert und es kommt zu einem Verlust von Muskelmasse und einer gesteigerten Produktion von Akute-Phase-Proteinen. Bei gewichtsverlierenden Tumorkranken ist andererseits die Fähigkeit zur Lipidoxidation zumindest erhalten und oft sogar gesteigert.

Eine von systemischer Inflammation begleitete Mangelernährung kann als „erkrankungsassoziierte“ [19] oder als „inflammatorische“ Mangelernährung [20] bezeichnet werden und wird in einer Reihe aktueller Definitionsvorschläge mit dem Begriff „Kachexie“ belegt [20–24].

Bei Tumorkranken finden sich über den Normbereich erhöhte systemische Konzentrationen von proinflammatorischen Zytokinen (TNF- α , Interleukin 1 β , Interleukin 6) und Akute-Phase-Proteinen, z. B. C-reaktives Protein und Fibrinogen, während Albuminspiegel oft subnormal sind [25, 26].

Eine systemische Inflammationsreaktion und die zugehörigen metabolischen Störungen sind eng assoziiert mit der Ausbildung von Fatigue, reduzierter körperlicher Aktivität, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust. Das katabole Stoffwechselsyndrom erschwert oder verhindert einen (Wieder-)Aufbau an Körperzellmasse und ist bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung mit einer ungünstigen Erkrankungsprognose und verminderter Lebensqualität assoziiert. Ein ausgeprägtes Inflammationssyndrom vor Therapiebeginn bedeutet bei soliden Tumoren eine höhere posttherapeutische Rezidivrate [27].

Therapieziele und -konzepte

Eine Ernährungstherapie soll eingesetzt werden, um den Ernährungszustand, die körperliche Leistungsfähigkeit, den Stoffwechsel, die Verträglichkeit antitumoraler Therapien, die Lebensqualität und den Erkrankungsverlauf zu verbessern oder zu stabilisieren.

Eine Besserung des Ernährungszustands und der damit assoziierten Erkrankungsprognose ist allerdings bei metabolisch stark gestörten Tumorkranken schwerer zu erreichen als bei weitgehend normalem Stoffwechsel [13, 28].

Ernährungsmaßnahmen sollen sich auf die Normalisierung, Verbesserung oder Stabilisierung

- ▶ der Nahrungsaufnahme sowie des Gewichts,
- ▶ der körperlichen Leistungsfähigkeit und
- ▶ der Stoffwechselsituation

konzentrieren. Dies schließt:

- ▶ die Beseitigung von Behinderungen der Nahrungsaufnahme und -absorption,
- ▶ das Anbieten spezieller Lebensmittel und Nährlösungen, um den Energie- sowie Substratbedarf zu decken,

- ▶ ein adäquates Muskeltraining,
- ▶ ggf. den Einsatz anaboler Substanzen,
- ▶ das Vermeiden, bzw. die ursächliche Behandlung inflammatorischer Prozesse
- ▶ ggf. den symptomatischen Einsatz antiinflammatorischer Substanzen ein.

Ernährungsinterventionen, insbesondere eine enterale oder eine parenterale Ernährungstherapie sollen nur eingeleitet werden, wenn die erwarteten Vorteile gegenüber den Belastungen durch die Therapie überwiegen, und wenn der Patient die Therapie wünscht.

Ein Abwägen von Vor- und Nachteilen ist die unabdingbare Grundvoraussetzung für jede medizinische Intervention. Beim Thema der Ernährung konkurrieren Konzepte der Nahrung als Grundbedürfnis, das nicht vorenthalten werden darf, und der Ernährung als medizinische Therapie, für die neben Indikationen auch Kontraindikationen gelten [13]. Bei weit fortgeschrittener unheilbarer Erkrankung kann ein Vorteil durch Ernährungstherapie marginal sein oder fehlen, während Ernährungsinterventionen mit relevanten Belastungen und Risiken verbunden sein können. Bei etwaigen Bedenken oder Einwänden gegen eine Ernährungstherapie, besonders aber im Grenzbereich zwischen palliativ-supportiver und palliativ-terminaler Betreuung sind deshalb die möglichen Vorteile und die erwarteten Belastungen eingehend mit den Betroffenen zu diskutieren [29].

Eine Energie- und Substratzufuhr kann die Tumorzellproliferation, aber auch die Tumorsensibilität für eine Chemotherapie beeinflussen. In einer Zusammenfassung von 12 Untersuchungen mit insgesamt 224 Patienten berichteten Bozzetti und Mori, dass sich bei der Untersuchung von Zellproliferationsmarkern in Biopsiematerial in 7 der 12 Studien unter enteraler oder parenteraler Ernährung Hinweise auf eine gesteigerte Tumorzellproliferation fanden [30]. Gleichzeitig erhöhte die künstliche Ernährung in einigen Untersuchungen allerdings die Sensibilität der Tumorzellen für eine parallel verabreichte Chemotherapie [31, 32].

Angesichts fehlender klinischer Daten sollten diese Beobachtungen die Indikation für den Einsatz einer Ernährungstherapie allerdings nicht beeinflussen. Eine adäquate Ernährung des Patienten hat vor dem Problem des Tumorwachstums Vorrang, denn eine anhaltende Mangelernährung ist assoziiert mit erhöhten Komplikationsraten, eingeschränkten Therapieoptionen, reduzierter Therapiewirkung und reduzierter Prognose. Die Furcht vor einem überproportional gesteigerten Tumorwachstum sollte daher nicht dazu führen, dass Tumorkranken eine adäquate Ernährungstherapie vorenthalten wird [9].

3 Screening und Assessment

Empfehlung 1:

Für das Screening auf Mangelernährung, das Assessment von Ernährungssituation, Leistung und Stoffwechsel, die Ernährungstherapie und das Monitoring onkologischer Patienten sollten in jeder Institution verbindliche Regeln und personelle Zuständigkeiten festgelegt sein.
(KKP; starker Konsens)

Kommentar: Um Ernährungsstörungen rechtzeitig erkennen und zuverlässig behandeln zu können, müssen entsprechend geeignete Strukturen und Handlungsabläufe etabliert sein [33–36]. Dies betrifft ein Screening aller onkologischen Patienten auf das Risiko oder das Vorliegen einer Mangelernährung, eine weitergehende Diagnostik (Assessment) der im Screening auffälligen Patienten sowie eine an der individuellen Problematik orientierte Therapie zur Prophylaxe oder Behandlung einer Mangelernährung einschließlich weiterer Verlaufsbewertungen und ggf. Anpassen der Ernährungstherapie [36].

Es sollten unproblematisch

- ▶ Screeningunterlagen als Hardcopy oder digital,
- ▶ Messverfahren für ein detailliertes Assessment,
- ▶ ein geeignetes Angebot an Kostformen und Nährstofflösungen sowie Materialien für eine künstliche Ernährung verfügbar sein.

Die für die einzelnen Schritte zuständigen Mitarbeiter müssen ausreichend geschult sein, um ein effizientes und situationsadäquates Vorgehen zu gewährleisten, da bei Ärzten und Pflegenden in der Regel erkennbare Defizite in der Ausbildung und im Kenntnisstand zu ernährungsmedizinischen Konzepten bestehen [37]. Um den Schulungsaufwand zur Erlangung des für die unterschiedlichen Aufgaben erforderlichen Fachwissens auf die Inzidenz der Probleme abzustimmen, kann es sinnvoll sein, ein 2-stufiges Konzept anzustreben. So sollte das Basiswissen zur allgemeinen Problematik und zu Therapiekonzepten der Mangelernährung sowie zum Stellenwert, zur Durchführung und zur Bewertung eines Screenings auf Mangelernährung bei allen Mitarbeitern vorhanden sein (Stufe 1). Die Expertise zur Durchführung und Bewertung des Assessments sowie zur Planung, Durchführung und Kontrolle der Ernährungstherapie kann sinnvoll bei einer Mitarbeitergruppe angesiedelt sein, die sich überwiegend und spezifisch mit diesen Problemen beschäftigt (Stufe 2, ernährungsmedizinische Experten).

Die Entwicklung und Prüfung von Strukturen zur Sicherung ernährungsmedizinischer Maßnahmen, die auf die Prävention und Behandlung der Mangelernährung zielen, rückt zunehmend in den Fokus einzelner Arbeitsgruppen [34–42].

Empfehlung 2:

Um eine Beeinträchtigung der Ernährungssituation frühzeitig zu erkennen, sollen beginnend mit dem Erstkontakt regelmäßig in ausreichend kurzen Abständen (zumindest alle 4–8 Wochen) ein Screening des Ernährungszustands, der Nahrungsaufnahme, der körperlichen Leistungsfähigkeit und des Schweregrads der Erkrankung durchgeführt werden

(KKP; starker Konsens)

Kommentar: Einschränkungen der Nahrungs- und Energieaufnahme und der körperlichen Aktivität und Leistungsfähigkeit sowie systemische inflammatorische Einflüsse auf den Stoffwechsel zählen zu den wichtigsten Faktoren, welche die Lebensqualität und Prognose bei Tumorpatienten einschränken (siehe Einleitung).

Bei Patienten mit primär fortgeschrittener Erkrankung findet sich bei Diagnosestellung ein Gewichtsverlust bei etwa der Hälfte der Patienten, der in einem Teil der Fälle erheblich ist [7]. Bei der Hälfte der Patienten, die wegen einer gastrointestinalen Tumorerkrankung chemotherapeutisch behandelt wurden, bestand eine manifeste Mangelernährung, die in den wenigsten Fällen erkannt wurde [10]. Diese Daten sprechen dafür, ein Screening auf

Mangelernährung bereits ab Stellung der Tumordiagnose zu beginnen. Bei normaler Ernährungssituation sollten Screeninguntersuchungen in der Folge wiederholt werden, um die Entwicklung einer Risikokonstellation und einer Mangelernährung rechtzeitig zu erfassen. Die Intervalle zwischen den Screenings sind abhängig vom Erkrankungsverlauf und der Stabilität der Ernährungssituation zu wählen. Da sich die Ernährungssituation bei einer Tumorerkrankung und besonders während einer antitumoralen Behandlung rasch ändern kann, ist das erneute Screening in der Regel im Abstand von 4–8 Wochen sowie bei Therapieumstellungen zu empfehlen. Während eines Krankenhausaufenthalts wird empfohlen, das Screening auf Mangelernährung in wöchentlichen Abständen zu wiederholen [33].

Empfehlung 3:

Für ein Screening auf Mangelernährung sollten validierte und international etablierte Instrumente wie der NRS-2002 oder MUST eingesetzt werden.

(B; starker Konsens)

Kommentar: Ein Screening mit validierten Verfahren kann Tumorpatienten mit Mangelernährung oder einem Risiko für Mangelernährung identifizieren [43–46]. Eine rasche Einschätzung des Ernährungszustands erfolgt zur Klärung, ob eine Mangelernährung oder ein Risiko für die Entwicklung einer Mangelernährung vorliegen; es sollte standardisiert erfolgen und dokumentiert werden [33]. Der Empfehlungsgrad B wurde gewählt, da zwar prospektive Studien und Vergleiche zwischen unterschiedlichen Verfahren zur Prädiktion des Outcome vorliegen [45], jedoch keine randomisierten Daten zum Einfluss von Screeningverfahren auf den Einsatz klinischer Ressourcen und das klinische Outcome.

Abweichungen von der normalen Nahrungsaufnahme, Körperaktivität und Stoffwechselsituation können separat, mit unterschiedlichen Verfahren, quantitativ, semiquantitativ oder qualitativ und subjektiv oder objektiv erfasst werden. Um eine hohe Screeningrate zu sichern, sind eine einfache Handhabung der Verfahren, geringer Zeit- und Kostenbedarf sowie gute Korrelation der Screeningergebnisse mit dem klinischen Outcome zu fordern. Die Nutzung validierter und weit verbreiteter Screeninginstrumente, die die Bewertung mehrerer Parameter integrieren, verbessert die Vergleichbarkeit sowohl in der klinischen Praxis als auch bei klinischen Studien. Der Einsatz nicht validierter Verfahren ist nicht effizient und kann zur Fehlinvestition von Ressourcen führen.

Der NRS-2002 (Nutrition Risk Score) wurde für stationäre Patienten (ausgenommen Intensivstation) entwickelt und validiert [45]. Der daraus entwickelte Punktwert korreliert mit dem „Outcome“ der Patienten dahingehend, dass er postoperative Komplikationen und Krankenhausverweildauer vorhersagt. Zumindest das zweite Kriterium ist vermutlich auch für Tumorpatienten relevant, zumal das Tool teilweise auch explizit für diese Patientengruppe validiert wurde [45, 47]. Dieses Tool wird auch von der europäischen Fachgesellschaft ESPEN empfohlen.

Der MUST (Malnutrition Universal Screening Tool) ist ein besonders schnell durchführbares Screening-Tool, das speziell für ambulante Patienten entwickelt und validiert wurde [47, 48].

Der SGA (Subjective Global Assessment) war das erste Bewertungsinstrument, das in zahlreichen klinischen Studien erfolgreich eingesetzt wurde [49]. Auch dieses Tool kann, ähnlich wie der NRS-2002, das Risiko für Komplikationen und die Kranken-

hausverweildauer vorhersagen [47]. Später wurde der SGA weiterentwickelt und um einen Patientenfragebogen ergänzt [49]. Es konnte gezeigt werden, dass auch der „Patient-generated SGA“ (pgSGA) mit der Krankenhausverweildauer und der Rate an erneuten Klinikaufhalten korreliert [50]. Der pgSGA bietet keinen Vorteil gegenüber dem klassischen SGA hinsichtlich der Beurteilung des Ernährungszustands, er enthält jedoch zusätzliche Therapieinformationen und Teile eines differenzierteren Assessments.

Weitere Verfahren sind publiziert, vor einem Einsatz muss jedoch die Validierung für die beabsichtigte Zielgruppe geprüft werden.

Empfehlung 4:

Im Screening auffällige Patienten sollen einer weitergehenden Diagnostik im Sinne eines Assessments zugeführt werden. Dazu gehört die Erfassung der Nahrungsaufnahme, ernährungsrelevanter Symptome, der Körper- und Muskelmasse, der Leistungsfähigkeit und einer systemischen Inflammation.

(KKP; starker Konsens)

Kommentar: Das Ernährungsassessment ist die umfassende Diagnose von Ernährungsproblemen und identifiziert damit Patienten, die potenziell von einer Ernährungstherapie profitieren. Das Ergebnis des Ernährungsassessments stellt die Rationale zur Indikation jeder Ernährungsintervention und damit zur Entwicklung eines detaillierten Ernährungsplans dar [33]. Das Screening erfolgt in der Regel als qualitative oder semiquantitative Einschätzung bezüglich vorgegebener Parameter; dagegen stehen für Assessmentverfahren Objektivität und Quantifizierbarkeit im Vordergrund. Das Ernährungsassessment schließt des Weiteren ein: die Krankengeschichte einschließlich der Ernährungsanamnese, die aktuelle Medikation, eine körperliche Untersuchung, Erfassung der Körperzusammensetzung (z. B. Anthropometrie, Bioimpedanzanalyse) und Laborwerte [33]. Wiederholungen des Assessments sollten sich nach der Dynamik des Krankheitsverlaufs richten und besonders auch bei Umstellungen der antitumoralen Therapie erfolgen.

Empfehlung 5:

Die Nahrungsaufnahme sollte zumindest qualitativ und, wenn möglich, quantitativ erfasst werden.

(KKP; starker Konsens)

Kommentar: Eine verminderte orale Nahrungsaufnahme soll frühzeitig erkannt und nach Möglichkeit behoben werden. Diese offensichtliche Selbstverständlichkeit wird in der Praxis leider nicht durchgehend umgesetzt. Die qualitative Erfassung der Nahrungsaufnahme beschreibt, welche Lebensmittel wie häufig verzehrt werden. Die quantitative Erhebung umfasst die Portionsgrößen, verzehrte Mengen und die stoffliche Zusammensetzung der Nahrung. Ess- und Trinkmengen können mit geringem Aufwand semiquantitativ durch Analogskalen [51] oder Tellerdiagramme [52] erfasst werden. Aufwendigere Verfahren ermöglichen die detaillierte retrospektive oder prospektive Erfassung der verzehrten Lebensmittel. Retrospektiv sind u. a. 24-h-recall, diet history interview und food frequency questionnaire, prospektiv sind 3–7 Tage Verzehr- oder Fotoprotokolle geeignet. Zur Berechnung der Energie- und Nährstoffzufuhr stehen Computerprogramme zur Verfügung. Dabei ist die in den Program-

men verwendete Nährstoffdatenbank zu berücksichtigen, um Fehler durch falsche Zuordnung bzw. Auswahl von Lebensmitteln zu vermeiden. Ein 24-h-Recall der Nahrungsaufnahme erscheint für das Erkennen einer Verminderung der normalen Nahrungsaufnahme adäquat. Im Einzelfall kann die Erstellung eines solchen Protokolls schwierig oder gar nicht durchführbar sein. In diesen Fällen sollte der Patient befragt werden, ob er weniger als 75%, 50% oder 25% der Portionen isst, die er vor Erkrankungsbeginn üblicherweise zu sich genommen hatte [9]. Im ersten Fall handelt es sich um eine verminderte, im zweiten um eine unzureichende Nahrungsaufnahme, im dritten Fall faktisch um eine Nahrungskarenz.

Empfehlung 6:

Da unterschiedliche Ursachen die Nahrungsaufnahme beeinträchtigen können, soll vor einer ernährungsmedizinischen Maßnahme gezielt nach beeinflussbaren Symptomen und Störungen gesucht werden.

(KKP; starker Konsens)

Kommentar: Gastrointestinale Störungen können tumorbedingt sein oder durch antitumorale Behandlungen mitverursacht werden. Dies schließt Folgendes ein: Anorexie, Geruchs- und Geschmacksveränderungen, Xerostomie, Übelkeit, Erbrechen, Kau- und Schluckstörungen, defekter Zahnstatus, Mukositis oder Soor, Reflux und andere gastrointestinale Motilitätsstörungen, abdominelles Druckgefühl, Blähungen, Obstipation, Diarrhö, Malabsorption, unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Infektionen, akute und chronische Schmerzen, psychologischer Distress, Fatigue, ungünstige Zusammenstellung der Nahrung, Menge und Anrichtung der Speisen [4, 53–57]. Eine optimale Behandlung dieser Störungen hat hohe Priorität, um ungünstige Auswirkungen auf die Körperressourcen zu vermeiden. So haben Patienten, die unter Übelkeit leiden, ein signifikant erhöhtes Risiko für Mangelernährung [58]. Die Nahrungsaufnahme beeinträchtigende Symptome und Störungen können durch geeignete Maßnahmen häufig gelindert oder beseitigt werden; angemessen sind z. B. eine Anpassung der analgetischen oder antiemetischen Medikation, eine diätetische Beratung sowie gezielte supportive Therapien [59, 60]. Darüber hinaus ist es wichtig, den Druck psychologischer und sozialer Belastungen zu erkennen. Angst, Depression, Erschöpfung, familiärer und beruflicher Stress sind ernst zu nehmen und erfordern professionelle Unterstützung [12, 61].

Empfehlung 7:

Zur Einschätzung der Prognose sollten Muskelmasse und Leistungsfähigkeit mit adäquaten Methoden bestimmt werden.

(B; starker Konsens)

Kommentar: Sowohl Muskelmasse [62] als auch Leistungsfähigkeit [63, 64] korrelieren mit der Erkrankungsprognose von Tumorkranken. Die Körpermuskelmasse kann mittels bildgebender Verfahren präzise bestimmt werden. Den größten Fortschritt in der Quantifizierung der Ganzkörpermuskulatur und des Fettgewebes brachte 2004 der Vorschlag von Shen et al. [65]: Anhand von Computertomografien, die im Rahmen der Routinediagnostik durchgeführt werden, lassen sich die Muskelquerschnittsfläche und daraus extrapoliert die Gesamtmuskelmasse ermitteln, wobei als Standardbezugspunkt zumeist der dritte Lendenwirbel gewählt wird [65–68]. Alternativ kann die Muskelmasse zumin-

dest angenähert mithilfe der Anthropometrie (Armmuskelumfang), DEXA oder Bioimpedanz bestimmt werden [69–71]. Da Muskelmasse und -funktion nicht immer korrelieren, sollten zusätzlich Leistungs- und Muskelfunktionsmessungen durchgeführt werden [72–74]. Die Leistungsfähigkeit kann global mit dem WHO/ECOG-Score eingeschätzt werden. Differenziertere Verfahren erfassen die gesamte Tagesaktivität (z.B. Akzelerometer) oder spezielle Fähigkeiten (z.B. Gehsteste, Ergometrietest) [73]. Es gibt viele Parameter der Muskelfunktion, von denen die Muskelkraft am einfachsten zu messen ist (Dynamometrie) [74].

Empfehlung 8:

Zur Einschätzung der Prognose soll eine systemische Inflammation anhand von C-reaktivem Protein (CRP) und Albumin im Serum erfasst und die Einstufung nach dem modifizierten Glasgow-Prognose-Score (mGPS) vorgenommen werden.
(A; starker Konsens)

Kommentar: Die Prognose onkologischer Patienten wird u.a. durch das Ausmaß einer systemischen tumorassoziierten Inflammation beeinflusst [75, 76]. Der Prognosewert der Inflammation ist vergleichbar mit dem der Leistungsfähigkeit [77]. Eine mittels modifiziertem Glasgow-Prognose-Score erfasste erhöhte systemische Inflammation ist mit einem verminderten Ernährungsstatus und einem reduzierten Skelettmuskelindex assoziiert [78, 79]. CRP ist als Akute-Phase-Protein ein direkter und schnell reagierender Marker der Inflammation, während der Serumalbuminspiegel langsamer reagiert. Beide Parameter werden im modifizierten Glasgow-Prognose-Score kombiniert. Zahlreiche Studien haben die prognostische Bedeutung dieses Scores belegt, wie in einer kürzlichen Übersichtsarbeit auf Niveau einer Metaanalyse zusammengestellt wurde [25].

Kriterien des modifizierten Glasgow-Prognose-Scores (mGPS):
normales C-reaktives Protein (≤ 10 mg/l) \rightarrow mGPS = 0
erhöhtes CRP (> 10 mg/l) \rightarrow mGPS = 1
erhöhtes CRP (> 10 mg/l) und erniedrigtes Albumin (< 35 g/l) \rightarrow mGPS = 2

4 Energie- und Nährstoffbedarf

Empfehlung 9:

Bei der Ernährung von Tumorpatienten sollte sich die Zufuhr an Energie und essenziellen Nährstoffen am individuellen Bedarf orientieren und möglichst nicht über- oder unterschritten werden.
(KKP; starker Konsens)

Kommentar: Für die optimale Energie- und Nährstoffzufuhr onkologischer Patienten gibt es keine prospektiven Studien aber etablierte Erfahrungswerte; dies gilt besonders für die ausschließlich künstliche Ernährung. Die Bedarfszahlen aller Nährstoffe (Makro- und Mikronährstoffe) orientieren sich an den Empfehlungen für Gesunde [80]. Um das besondere Risiko einer Mangelernährung bei Tumorpatienten möglichst gering zu halten, sollte der Ernährungsbedarf möglichst durchgehend gedeckt werden. Eine hyperkalorische Ernährung kann den Stoffwechsel überfordern, was sich an erhöhten Serumglukose- und Triglyzeridwerten zeigt. Die Hyperglykämie gilt als „toxisch“; sie intensi-

viert entzündliche Prozesse, u.a. durch Vermittlung freier Radikale, und fördert die Lipogenese mit Leberverfettung. Zum Wiederaufbau von Körpersubstanz ist bei Tumorpatienten ohne Inflammationssyndrom für eine bestimmte Zeit ein hyperkalorisches Regime angezeigt. Dabei sollte ein Monitoring relevanter Stoffwechselformen erfolgen (Glukose, Triglyzeride, Harnstoff und Elektrolyte). Bei manifester Inflammation sollte selbst in Fällen einer fortbestehenden Mangelernährung nicht hyperkalorisch ernährt werden, denn ein ausgeprägtes Inflammationssyndrom ist mit einer Tendenz zur Hyperglykämie verbunden. Letztere beeinträchtigt u.a. Immunreaktionen [81–84].

Aktuell wird der mögliche Vorteil einer kurzfristigen (24–48 Stunden) peritherapeutischen hypokalorischen Ernährung bei Tumorpatienten diskutiert. Während präklinische Daten Hinweise erbrachten, dass eine hypokalorische Ernährung die Ansprechrate von Chemo- und Radiotherapie verbessern könnte [85, 86], ist zu bedenken, dass eine risikobehaftete Mangelernährung begünstigt bzw. verstärkt werden kann. Belastbare klinische Daten zu dieser Thematik fehlen.

Empfehlung 10:

Der Gesamtenergiebedarf von Tumorpatienten ist nicht grundsätzlich anders als der von Gesunden und sollte mit etablierten Methoden bestimmt werden.
(B; starker Konsens)

Kommentar: Der Ruheenergieumsatz kann im Vergleich zum berechneten Erwartungswert unverändert, gesteigert oder vermindert sein [87–90]. Bei Patienten mit gesteigertem Ruheenergieumsatz findet sich oft eine verminderte körperliche Aktivität. So fanden Moses et al. [91] bei bereits kachektischen Patienten mit Pankreaskarzinom zwar einen erhöhten Ruheumsatz, dabei aber eine reduzierte körperliche Aktivität und demzufolge einen gegenüber Gesunden um 10% verminderten Gesamtenergieumsatz. In den letzten Lebensmonaten führt eine relative Größenzunahme viszeraler Organe möglicherweise zu einer weiteren relativen Steigerung des Ruheenergieumsatzes [92]. In der Regel kann deshalb ein im Normbereich liegender Gesamtenergieumsatz angenommen werden.

Der Ruheenergieumsatz (resting energy expenditure, REE) sollte entweder durch indirekte Kalorimetrie bestimmt oder mithilfe etablierter Formeln (z. B. nach WHO [93], Schofield [94] oder Harris-Benedict [95]) in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Körpergröße und Gewicht geschätzt werden. Der Gesamtenergieumsatz (total energy expenditure, TEE) wird durch Multiplikation des REE mit einem Faktor für die körperliche Aktivität (PAL, physical activity level) zwischen 1,0 und 1,5 berechnet. Für Tumorpatienten wird in vielen Fällen ein Faktor von maximal 1,3 angesetzt [96]. Moses et al. [91] haben in einer klinischen Studie mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom einen durchschnittlichen Faktor von 1,24 ermittelt. Zur Festlegung des Aktivitätsfaktors bzw. des TEE können auch tragbare Akzelerometer bzw. ein Sensewear® verwendet werden [97]. Die Bestimmung des TEE kann auch mit doppelt-markiertem Wasser erfolgen. Diese Methode bleibt jedoch wegen ihrer Komplexität wenigen spezialisierten Zentren für wissenschaftliche Untersuchungen vorbehalten [98, 99]. Die angemessene Tagesenergiezufuhr resultiert meist bei 25–30 kcal/kg Körpergewicht und beträgt zur Stabilisierung des Körpergewichts nur äußerst selten mehr als 30 kcal/kg. Für Patienten im normalen Gewichtsbereich können als Faustregel zur Vereinfachung

chung folgende Annahmen zum Gesamtenergieumsatz, also des Gesamtbedarfs gemacht werden [9, 100]:

mobiler Patient: 30 kcal/kg täglich

bettlägeriger Patient: 25 kcal/kg täglich.

Untergewichtige Patienten haben – bezogen auf ihre Körpermasse – häufig einen erhöhten, adipöse Patienten einen verringerten Energieumsatz. Verringert wird der Umsatz durch einen Überschuss an Fettgewebe. Bei adipösen Patienten sind individuelle Messungen erforderlich, und spezifische Formeln heranzuziehen [101].

Empfehlung 11:

Bei Tumorpatienten kann in der Regel eine tägliche Eiweiß-/Aminosäurezufuhr von 1,2–1,5 g/kg KG empfohlen werden; der Bedarf kann bei ausgeprägter Inflammation auch höher (bis zu 2 g/kg KG) liegen.
(C; starker Konsens)

Kommentar: Welche Eiweiß-/Aminosäurezufuhr für Tumorpatienten optimal ist, konnte bislang nicht eindeutig geklärt werden. Bei Tumorpatienten findet sich häufig ein gesteigerter Ganzkörper-Eiweißumsatz [102] bzw. ein Netto-Eiweißverlust [103], sodass ein erhöhter Protein- bzw. Aminosäurebedarf anzunehmen ist. Als Ursache kommen Inaktivität und systemische Entzündungsprozesse infrage. Zur Kompensation dieser metabolischen Belastungen wird eine Eiweißzufuhr von 1,2–1,5 g/kg KG/Tag empfohlen [104]. Als „normal“ gilt bei Gesunden ein Proteinangebot von mindestens 0,8 g/Tag. Diese Angabe beruht auf älteren Untersuchungen zur Analyse der Stickstoffbilanzen. Eine neuere Methode, die sich der Aminosäureoxidation bedient, lieferte bei gesunden Personen gegenüber den früheren Daten um 30% höhere Werte und kam zu einem „Normalbereich“ 0,9–1,2 g/kg [105]. Expertengruppen der europäischen Gesellschaft für klinische Ernährung (ESPEN) sowie der Europäischen Gesellschaft für Geriatrie (EUGMS) empfehlen nach ausführlicher Analyse der vorliegenden Daten für chronisch erkrankte ältere Personen eine Eiweißzufuhr von 1,2–1,5 g/kg/Tag [106, 107]. Nitenberg und Raynard [55] empfehlen für Tumorpatienten ein Protein/Aminosäuren-Angebot von 1,2–2,0 g/kg/Tag. Es gibt keinen Beleg dafür, dass noch höhere Proteinmengen Vorteile bringen, aber ein Argument dafür wäre, dass bei Tumorpatienten vielfach eine „anabole Resistenz“ vorliegt. Darunter wird verstanden, dass die Schwelle zur Stimulation der Proteinsynthese durch Aminosäuren gegenüber der Norm relevant erhöht ist („anabolic resistance“) [108]. Diese Schwelle wird durch ein hohes Protein- oder Aminosäureangebot v. a. dann überschritten, wenn gleichzeitig eine Hyperinsulinämie besteht, wie man sie durch Kohlenhydrate herbeiführen kann [109].

Im Rahmen einer parenteralen Ernährung hat bei schwer mangelernährten Tumorpatienten eine kurzfristige Zufuhr von ca. 2 g Aminosäuren/kg KG/Tag und bei weniger mangelernährten Patienten eine mehrtägige bis mehrwöchige Zufuhr von ca. 1,5 g Aminosäuren/kg KG/Tag keine negativen Auswirkungen auf den Stoffwechsel [110]. Bei normaler Nierenfunktion bestehen auch für solche relativ hohen Proteinangebote keine Bedenken [111]. Bei akuter oder chronischer Niereninsuffizienz sollte jedoch die Protein-/Aminosäurezufuhr nicht über 1,2 bzw. 1,0 g/kg/Tag liegen [112].

Empfehlung 12:

Der Fettanteil soll mindestens 35% der Gesamtenergiezufuhr beitragen (entsprechend der allgemeinen Ernährungsempfehlungen) und kann bei Insulinresistenz oder zur Erhöhung der Energiedichte auf 50% der Nichteiweiß-Energiezufuhr erhöht werden.
(C; starker Konsens 100%)

Kommentar: Das für Tumorpatienten optimale Verhältnis Kohlenhydrate/Fett wird klinisch nicht einheitlich beurteilt, kann aber aus pathophysiologischen Befunden hergeleitet werden. Die muskuläre Aufnahme und Oxidation der Glukose ist bei Tumorpatienten infolge der Insulinresistenz eingeschränkt, die Utilisation von Fett aber normal oder gesteigert [2]. Dies spricht für eine Anreicherung von Fett im Ernährungsregime. Was den Tumor betrifft, so ist seine Glukoseretention vom Angebot unabhängig [113]. Für Fettsäuren und Ketonkörper ist experimentell gezeigt worden, dass sie das Tumorwachstum eher hemmen [114]. Holm und Mitarb. fanden, dass gastrointestinale Tumoren unter einem fettreichen intravenösen Ernährungsregime zwar reichlich Glukose aufnahmen, Fettsäuren dagegen eher freisetzen [82, 114]. In einer randomisierten Studie an mäßig mangelernährten Karzinompatienten unter Chemotherapie konnte gezeigt werden, dass das Körpergewicht, die fettfreie Körpermasse und die Körperzellmasse bis zur 4. und 8. Behandlungswoche unter einem fettreichen Ernährungsregime einen besseren Verlauf hatte als unter einer Standardkost [115]. Allerdings sollte das Angebot von essenziellen n-6-Fettsäuren den Bedarf möglichst nicht übersteigen (2,5% der Energiezufuhr [80], entsprechend ca. 0,1 g Linolsäure pro kg KG pro Tag), da n-6-Fettsäuren eine systemische Inflammation fördern. Fettemulsionen zur parenteralen Ernährung auf alleiniger Sojaölbasis enthalten durchweg mehr Linolsäure, als es dem normalen Bedarf entspricht, sodass ein Zumischen von Emulsionen auf anderer Basis (z. B. MCT, Fischöl, Olivenöl) möglicherweise Vorteile bietet.

Empfehlung 13:

Die Ernährung von Tumorpatienten soll Vitamine und Spurenelemente in Mengen enthalten, die den Empfehlungen für gesunde Personen bzw. für künstliche Ernährung entsprechen.
(KKP; starker Konsens)

Kommentar: Mehr noch als bei Gesunden sollte bei Tumorpatienten darauf geachtet werden, dass eine ausreichende Zufuhr von Mikronährstoffen gesichert ist [116–119], da die Versorgung in mehrfacher Hinsicht gefährdet sein kann [120, 121]. Am ehesten werden bei Patienten mit Malignomen Mangelzustände von Vitamin D beobachtet [122] und von einigen Autoren mit der Erkrankungsinzidenz und -prognose in Verbindung gebracht [123–126].

Bei oraler und enteraler Ernährung gelten für die Zufuhr von Mikronährstoffen die DACH-Empfehlungen [80]. Die Nährstoffgehalte von bilanzierten Diäten sollen der Diätverordnung entsprechen. Bei komplett parenteraler Ernährung kann die Supplementierung von Spurenelementen deren Abfall im Serum verhindern; dies betrifft besonders Mangan und Kupfer [127]. Siehe auch Empfehlung Nr. 46.

5 Nahrungszufuhr und Bewegungstraining

Empfehlung 14:

Zur Steigerung der oralen Nahrungsaufnahme sollten möglichst immer qualifizierte Ernährungsberatungen angeboten werden, inkl. einer Anreicherung der Speisen und/oder dem Angebot oraler Trinknahrungen.
(B; starker Konsens)

Kommentar: Mehrere prospektiv randomisierte Studien konnten zeigen, dass eine qualifizierte Ernährungsberatung einschließlich der Option oraler Trinknahrungen die Energie- und Proteinaufnahme steigert sowie Komplikationen, Therapieverchiebungen und den Gewichtsverlust unter antitumoraler Behandlung vermindert [128–133]. Während ein systematischer Review ohne Fokus auf Tumorerkrankungen zur Wirksamkeit oraler und enteraler Supplemente Vorteile in Bezug auf das Körpergewicht und die Mortalität nachweisen konnte [134], ist ein entsprechender Nachweis bei onkologischen Patienten bisher nicht gelungen. Einzelne Studien konnten allerdings zeigen, dass Trinknahrungen die Energie- und Eiweißaufnahme steigern sowie die Lebensqualität verbessern [129, 130]. Die Autorengruppe um Ravasco berichtete sogar, dass im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie eine die Strahlentherapie begleitende Ernährungsberatung das Überleben bis 6 Jahre nach Ernährungsberatung verbesserte [135]. Dennoch wurde diese Leitlinienempfehlung nicht mit Evidenzgrad A klassifiziert, weil die Datenlage nicht durchgehend einheitlich ist und andere gut angelegte Studien die positiven Ergebnisse nicht bestätigen konnten. So konnten Baldwin et al. in einer randomisierten Studie an Patienten mit gastrointestinalen und Lungenkarzinomen keine Auswirkungen der oralen Intervention auf das Körpergewicht oder die Überlebenszeit nachweisen [136]. Zwei systematische Reviews untersuchten randomisierte kontrollierte Studien zur Wirksamkeit einer oralen Ernährungstherapie bei mangelernährten Tumorpatienten und fanden keine belastbaren Effekte auf die Energieaufnahme, das Körpergewicht und die Mortalität [137, 138]. Zu dieser wichtigen Thematik liegen allerdings insgesamt nur sehr wenige qualitativ hochwertige Untersuchungen vor; dies wird u. a. dadurch offensichtlich, dass Baldwin et al. 13 RCTs für ihre Analyse wählten [137], während Balstad et al. bei einer ähnlichen Literaturanalyse lediglich 2 adäquate Studien akzeptierten [138].

Die orale Nahrungsaufnahme kann durch spezifische Symptome und Störungen des Gastrointestinaltrakts behindert sein. Diese Symptome und Störungen sollen minimiert oder kompensiert werden [139, 140]; unter den supportiven Medikamenten werden in diesem Zusammenhang am häufigsten Prokinetika, Laxanzien, Antiemetika und Antidepressiva eingesetzt [140]. Die Ernährungsberatungen sollten über mindestens 30 min durchgeführt werden und Themen wie Lebensmittelauswahl, Art der Speisenzubereitung, Verteilung der Nahrungsmenge auf mehrere kleinere Mahlzeiten, Anreicherung der Speisen mit Energie- und Eiweißträgern, Angebot von oralen Nahrungssupplementen (ONS, oral nutritional supplements) beinhalten. Die Umsetzung von Ernährungsrichtlinien in praktische Ratschläge lässt sich durch eine Standardisierung verbessern [141]. Bedacht werden muss aber, dass bei Stoffwechselveränderungen im Sinne einer systemischen Inflammation eine Steigerung oder sogar Normalisierung der Nahrungsaufnahme bei Tumorpatienten als alleinige Maßnahme zur Verhinderung eines Gewichtsverlusts nicht ausreichend ist [137, 142].

Empfehlung 15:

Sogenannte „Krebsdiäten“ werden nicht empfohlen. Diätvorschriften, die die Nahrungsaufnahme bei Patienten mit (drohender) Mangelernährung einschränken, können potenziell schädlich sein und sollten vermieden werden.
(KKP; starker Konsens)

Kommentar: Als sog. „Krebsdiäten“ werden Kostformen bezeichnet, die zu einer Besserung bzw. Heilung von Tumorleiden führen sollen. Es liegen keine klinischen Studien vor, die die Wirksamkeit von „Krebsdiäten“ belegen. Dagegen besteht insbesondere bei Krebspatienten mit eingeschränkter Nahrungsaufnahme (z. B. infolge Anorexie) oder bereits vorliegender Mangelernährung ein hohes Risiko für eine weitere, rasche Verschlechterung des Ernährungszustands [143]. Die in der Laienpresse empfohlenen alternativen Kostformen zur Besserung bzw. Heilung von Tumorleiden, z. B. die Makrobiotik, entbehren im Allgemeinen einer wissenschaftlich akzeptablen Beweisführung; sie gehen meist nicht von Fakten, sondern oft von falsch interpretierten Befunden aus und sind infolgedessen häufig fehlerhaft oder zumindest spekulativ [144, 145]. Da bei Patienten häufig der Wunsch besteht, über die Essenswahl selbst zur Eindämmung der Tumorerkrankung beizutragen, sollten diese Zusammenhänge unvoreingenommen angesprochen und für die Betroffenen nachvollziehbar diskutiert werden [146].

Pathophysiologisch argumentieren dagegen Befürworter einer exzessiv kohlenhydratarmen Kost [147–149]. Sie berufen sich auf eine Theorie Otto Warburgs, der eine Glykolyseabhängigkeit von Tumorzellen aufzeigte [150], und sie verweisen auf präklinische Daten, die über antitumorale Effekte für entsprechende Nährstoffmischungen berichteten [151–153]. Bisher liegen keine klinischen Untersuchungen vor, die eine antitumorale Wirksamkeit einer kohlenhydratarmen oder ketogenen Kost belegen; eine Pilotuntersuchung bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung zeigte eine geringe Compliance und keine relevanten Änderungen bei Parametern der Lebensqualität [154]. Es ist zu erwarten, dass eine diätetische Glukoseverarmung von Tumorzellen gar nicht bzw. nur schwierig zu erreichen sein wird [155]. Da andererseits insbesondere bei systemischer Inflammation mit Insulinresistenz eine Glukoseintoleranz bei gleichzeitig erhaltener Kapazität zur Lipidverwertung besteht, kann eine fettbetonte Kost in dieser Situation durchaus sinnvoll sein [114, 115]. Siehe auch Empfehlung Nr. 46.

Empfehlung 16:

Eine enterale oder parenterale Zufuhr von Nährlösungen sollte erfolgen, wenn eine ausreichende orale Nahrungsaufnahme – beispielsweise aufgrund erheblicher Beeinträchtigung des Gastrointestinaltrakts – nicht erreicht werden kann.
(B; starker Konsens)

Kommentar: Bei Tumorpatienten, die keine Nahrung aufnehmen, verdauen oder absorbieren können, lässt sich der Ernährungszustand durch künstliche Substratzufuhr aufrechterhalten [156–158]. Dies betrifft meistens Situationen mit schwerem Darmdefekt wie Strahlenenteritis, chronischem Ileus, Verwachsungen, Kurzdarm, Peritonealkarzinose oder Vorliegen eines Chylothorax. Ob künstliche Ernährung bei Patienten mit Appetitlosigkeit und intakter GI-Funktion den Ernährungszustand und den klinischen Verlauf verbessern kann, ist nicht gezeigt worden. Ein „sys-

tematischer Review“ zu Studien, die vor 1993 erschienen sind, konnte keinen Vorteil einer standardmäßigen künstlichen Ernährung – auch ohne Vorliegen von Ernährungsstörungen – bei Tumorpatienten nachweisen [159]. Diese Studie schließt aber nicht aus, dass in ausgewählten Fällen von Mangelernährung, die mittels Beratung nicht kompensiert werden kann oder bei schweren GI-Funktionsstörungen eine künstliche Ernährung bei Tumorpatienten indiziert ist. Eine unzureichende Nahrungszufuhr liegt vor, wenn für mehrere Tage eine orale Nahrungszufuhr von weniger als 500 kcal/Tag (Nahrungskarenz) oder wenn für länger als 1–2 Wochen eine orale Nahrungszufuhr von nicht mehr als 75% des Bedarfes erwartet wird [9, 100]. Eine ungenügende Nahrungsaufnahme lässt sich oft allein schon durch eine Anamnese über die letzten 24h erfassen oder semiquantitativ einschätzen [51]. Über Effekte der enteralen Ernährung bei onkologischen Patienten gibt es nur relativ wenige Daten [160]. Bozzetti folgerte aus den Ergebnissen von Studien zur enteralen Ernährung von Karzinompatienten, dass sich der Ernährungszustand durch diese Behandlung stabilisieren ließe, auch wenn zunächst eine Verschlechterung vorausgesagt war [13].

Empfehlung 17:

Auch bei onkologischen Patienten soll bei ausreichender Funktion des Verdauungstrakts die enterale oder parenterale Ernährung vorgezogen werden, wobei man zur Bedarfsdeckung auch die Kombination einsetzen kann.
(KKP; starker Konsens)

Kommentar: Bei intaktem Magendarmtrakt kann eine enterale Ernährungstherapie zumindest ebenso wirksam sein wie eine parenterale Ernährung [13]. Der Vorteil der enteralen Ernährung (EE) begründet sich aufgrund besserer Effekte hinsichtlich Darmbarriere und infektiösen Komplikationen („Prinzip physiologische Ernährung“) sowie hinsichtlich der Kosten (siehe auch DGEM LL Chirurgie und Heim-EE/PE [161, 162]). Die EE kann über nasogastrale Sonde oder perkutane endoskopische Gastrotomie (PEG) appliziert werden [163]. Von den Patienten wird eine PEG (perkutane endoskopisch angelegte Gastrotomie) oft bevorzugt [161]; auch war die Liegedauer einer PEG wesentlich länger als die nasogastraler Sonden [162]. Im Übrigen ist die PEG im Hinblick auf die Entstehung einer Peritonitis und bezüglich der Mortalität der radiologisch platzierten Gastrotomie überlegen [164].

Empfehlung 18:

Eine langfristige künstliche Ernährung sollte bei relevanter chronischer Einschränkung der Nahrungsaufnahme oder -absorption als ambulante häusliche enterale oder parenterale Ernährung erfolgen.
(KKP; starker Konsens)

Kommentar: Eine relevante Einschränkung der Nahrungsaufnahme oder -absorption liegt vor, wenn diese innerhalb der Lebenszeit des Betroffenen voraussichtlich zu einer unerwünschten Beeinträchtigung des Ernährungszustands, der Prognose oder der Lebensqualität führt. Die Voraussetzung einer ambulanten häuslichen parenteralen Ernährung ist im Allgemeinen die Platzierung eines komplett implantierbaren venösen Zugangs, wofür Broviac- bzw. Hickman-Katheter oder Portsysteme in Betracht kommen. Unmittelbare schwere Komplikationen der Katheteran-

lage wie Blutungen, Pneumothorax oder Fehlpositionen kommen bei chirurgischem Vorgehen im Vergleich zu den perkutanen Techniken entweder nicht vor oder sind seltener; das zeigte eine Übersichtsarbeit über Publikationen aus 27 Jahren [165]. Hinsichtlich weiterer Empfehlungen zu Indikation, Zugangswegen, Katheterpflege, Monitoring u.a. siehe DGEM-LL zur Heimernährung [162].

Empfehlung 19:

Bei über längere Zeit stark eingeschränkter oraler Ernährung sollte die enterale oder parenterale Ernährung zur Vermeidung eines Refeedingsyndroms in reduzierter Form eingeleitet und engmaschig laborchemisch kontrolliert werden.
(B; starker Konsens)

Kommentar: Unter dem Begriff Refeedingsyndrom fasst man eine Gruppe teils lebensbedrohlicher Symptome zusammen, die durch rasche Zufuhr normaler Nahrungsmengen nach langer Zeit der Unterernährung hervorgerufen werden können. Es spielt bei der Behandlung der Anorexia nervosa und anderer Formen der Mangelernährung eine wichtige Rolle [166]. Entsprechend der NICE-Empfehlung 2006 zum Ernährungssupport bei Patienten mit Risiko ein Refeedingsyndrom zu entwickeln [167, 168], auf der die Evidenzklassifizierung basiert, ist folgendes Vorgehen zu empfehlen:

- ▶ Patienten, die für mehr als 5 Tage eine geringe oder fehlende Nahrungszufuhr hatten, sollten in den ersten 2 Tagen des Ernährungssupports nicht mehr als 50% des Bedarfs erhalten. Danach kann die Nährstoffzufuhr bis zur Bedarfsdeckung gesteigert werden, sofern im klinischen und biochemischen Monitoring keine Refeedingprobleme erkennbar sind.
- ▶ Patienten, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines Refeedingsyndroms besitzen, sollten zu Beginn des Ernährungssupports maximal 10 kcal/kg KG/Tag erhalten. Die Steigerung der Nährstoffzufuhr soll langsam erfolgen, sodass der vollständige Bedarf innerhalb von 4–7 Tagen gedeckt oder überschritten wird.
- ▶ In extremen Fällen (z. B. BMI < 14 kg/m² oder vernachlässigbarer Nahrungszufuhr für > 15 Tage) sollten zu Beginn nur 5 kcal/kg KG/Tag verabreicht werden. Bei diesen Patienten und solchen, die bereits eine Herzrhythmusstörung haben oder entwickeln, sollte der Herzrhythmus kontinuierlich untersucht werden.

Das Kreislaufvolumen, die Flüssigkeitsbilanz und der klinische Zustand sollten engmaschig überwacht werden. Unmittelbar vor und während der ersten 10 Tage des Ernährungssupports sollten täglich 200–300 mg Vitamin B₁ und ein balanciertes Mikronährstoffpräparat supplementiert werden. Folgende Elektrolyte sollten, außer bei hohen Plasmaspiegeln vor Beginn des Ernährungssupports, oral, enteral oder parenteral verabreicht werden: Kalium (wahrscheinlicher Bedarf 2–4 mmol/kg KG/Tag), Phosphat (wahrscheinlicher Bedarf 0,3–0,6 mmol/kg KG/Tag) und Magnesium (wahrscheinlicher Bedarf 0,2 mmol/kg KG/Tag bei parenteraler bzw. 0,4 mmol/kg KG/Tag bei oraler Verabreichung).

Empfehlung 20:

Zum Erhalt bzw. zur Vergrößerung der Muskelmasse sollten parallel zur Ernährungstherapie bewegungstherapeutische Maßnahmen angeboten und von geschultem Personal angeleitet werden.
(B; starker Konsens)

Kommentar: Zur Optimierung der Muskelkraft und Muskelfunktionen wird von der Europäischen Gesellschaft für Klinische Ernährung und Stoffwechsel (ESPEN) und der Europäischen Gesellschaft für Geriatrie (EUGMS) auch bei älteren und chronisch kranken Personen tägliche körperliche Aktivität oder ein Bewegungstraining empfohlen, da Alterungsprozesse, chronische Erkrankungen und Inaktivität die Antwort der Muskulatur auf anabole Stimuli vermindern und zu muskulären Dysfunktionen führen [106, 107, 169]. Körperliche Aktivität wird deshalb als integraler Teil eines multimodalen Therapiekonzepts zur Stärkung der Muskelfunktionen genannt [170]. Ein Muskeltraining wirkt antiinflammatorisch und antikatabol und ist damit potenziell antikachektisch wirksam [171, 172]. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen für aerobes Training protektive Effekte gegenüber einer durch Anthrazykline induzierten Kardiotoxizität [173].

Bewegungstrainingsprogramme werden bereits bei Patienten mit unterschiedlichen Tumoren, Stadien und Behandlungssituationen erfolgreich in das therapeutische Konzept integriert [171]. Zur Charakterisierung der Wirksamkeit bei Tumorpatienten liegen bisher allerdings nur unzureichend qualitativ hochwertige Untersuchungen vor. So fand eine Cochrane-Arbeitsgruppe bei der Suche nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum alleinigen Effekt eines Bewegungstrainingsprogramms auf die Körpermagermasse bei erwachsenen Tumorpatienten keine entsprechende Studie [174]. Allerdings besteht bei Tumorpatienten ein hohes Risiko für Inaktivität [15], die durch tumorassoziierte Symptome und durch Therapiebelastungen gefördert wird. Symptome einer tumorassoziierten Fatigue wie Kurzatmigkeit, Tachykardie, rascher Ermüdbarkeit, ausgeprägter Schwäche und depressiver Stimmungslage werden ebenso durch ein Bewegungstraining verbessert wie Parameter der Lebensqualität [175 – 178]. Dies gilt auch für Patienten mit unheilbarer Erkrankung [179, 180].

Oldervoll u. Mitarb. berichteten 2011 über eine randomisierte Studie bei 231 Tumorpatienten zur Wirksamkeit eines Bewegungstrainingsprogramms, die zwar keinen Effekt auf den primären Zielparame- ter der Fatigue ergab, wohl aber eine signifikante Verbesserung der muskulären Leistungsfähigkeit [181]. Ähnlich berichtete ein systematisches Review von 16 RCT zur Wirkung von Trainingsprogrammen bei Patienten mit frühen Tumorstadien über eine signifikante Besserung der Muskelkraft [182]. Studien bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung liegen zu dieser Fragestellung allerdings bisher nicht vor. Eine Cochrane-Analyse von 56 RCT bei Tumorpatienten (überwiegend mit Brust- und Prostatakarzinomen) fand einen günstigen Effekt von Ausdauertraining, nicht aber von Krafttraining auf die Fatigue [183].

Auch postoperative Patienten [184] oder Patienten mit einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung tolerieren ein Trainingsprogramm [185]. Prinzipiell spricht das Nutzen/Risiko-Verhältnis dafür, Bewegungstherapieprogramme allen Tumorpatienten zu empfehlen [186]. Allerdings ist vor Beginn die Eignung des Patienten für das geplante Programm zu prüfen. So müssen die kardiovaskuläre und pulmonale Leistungsfähigkeit sowie das kardiovaskuläre Risiko eingeschätzt und bei Verdacht auf Knochenmetastasen die Stabilität geprüft werden [178, 186]. Patienten, die früher kardiotoxische Substanzen (u.a. Anthrazykline oder Trastuzumab) erhalten haben oder die aktuell mit solchen Medikamenten behandelt werden, müssen vor anstrengenden Trainingsprogrammen möglichst mit kardiologischen Belastungstesten untersucht werden [186]. Insgesamt sollten wegen potenzieller kardio- oder nephrotoxischer Effekte anstrengende Aktivitäten in den ersten 24h nach einer Chemotherapie vermieden wer-

den [178]. Bei sehr niedrigen Thrombozytenzahlen ($<20 \times 10^9/l$) sind anstrengende Aktivitäten wegen des Blutungsrisikos, bei Thrombozyten unter $50 \times 10^9/l$ ist ein Krafttraining wegen möglicher Blutdruckspitzen nicht angezeigt [178]. Bei ausgeprägter Anämie muss das Risiko ischämischer Komplikationen beachtet werden; eine Neutropenie ist bei Beachtung der üblichen Hygieneregeln dagegen keine Kontraindikation gegen ein Bewegungstraining [178].

6 Pharmakologische Substanzen



Bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung und drohender Kachexie können Pharmaka eingesetzt werden, um den Appetit zu steigern, eine systemische Inflammation zu reduzieren und die Muskelmasse zu vergrößern. Diese 3 Aspekte zielen auf die zentralen Punkte in der Entstehung bzw. der Ausprägung der Tumorkachexie. Beim Einsatz solcher pharmakologischer Substanzen müssen die häufigen unerwünschten Nebenwirkungen gegenüber den möglichen positiven Effekten abgewogen werden.

Empfehlung 21:

Zur Steigerung eines eingeschränkten Appetits können bei Patienten in palliativer Situation und unter Beachtung möglicher unerwünschter Wirkungen für eine auf wenige Wochen begrenzte Zeit Kortikosteroide eingesetzt werden.
(C; starker Konsens)

Kommentar: Kortikosteroide steigern den Appetit und das Wohlbefinden; diese Wirkungen klingen jedoch nach wenigen Wochen ab [187 – 189]. Aufgrund der passageren Effekte und der nicht unerheblichen Nebenwirkungen (Immunschwäche, Insulinresistenz, Muskel- und Knochenabbau etc.) wurde die Empfehlung von „soll“ auf „kann“ herabgestuft. Bei kachektischen Patienten kann der Einsatz dieser Substanzen besonders in den letzten Lebenswochen in besonderen Situationen eine Option sein.

Empfehlung 22:

Zur Steigerung eines eingeschränkten Appetits können bei Patienten in palliativer Situation und unter Beachtung möglicher unerwünschter Wirkungen Gestagene eingesetzt werden.
(C; starker Konsens)

Kommentar: Gestagene steigern den Appetit und das Körpergewicht, nicht aber die Körpermagermasse, sondern vorwiegend die Fettmasse und das Körperwasser, wie kürzlich in einem Cochrane-Review bestätigt wurde [190]. Andererseits schränken relevante Nebenwirkungen wie Impotenz, Thromboembolien und Nebenniereninsuffizienz den Einsatz ein. Zur Behandlung von Anorexie und Kachexie sind Gestagene in Deutschland nicht zugelassen. Aus diesen Gründen wird die Empfehlung von „soll“ auf „kann“ herabgestuft.

Empfehlung 23:

Cannabispräparate können zur Verbesserung des Appetits bei Patienten mit Tumorkachexie und Geschmacksstörungen erwogen werden.
(C; starker Konsens)

Kommentar: Eine randomisierte Untersuchung von 164 Kranken mit einem fortgeschrittenen Karzinom zeigte, dass Cannabis, in 2 Darreichungsformen getestet, den Appetit nicht beeinflusst [191]. Eine andere randomisierte Studie zeigte dagegen, dass bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung, Anorexie und Geschmacksstörung die tägliche Gabe von 2×2,5 mg Tetrahydrocannabinol (THC) den Geschmack und den Appetit verbessern kann [192]. In dieser Untersuchung wurde THC gut vertragen, gegenüber der Placebogruppe traten keine vermehrten Nebenwirkungen auf, jedoch resultierten eine bessere Schlafqualität und Entspannung [192].

Cannabispräparate sind – wenn überhaupt – bei onkologischen Patienten im Vergleich schwächer appetitsteigernd als Gestagene [193]. Allerdings entwickelte sich unter Cannabis im Vergleich zu einem Gestagen seltener eine Impotenz, während andere Nebenwirkungen wie Erbrechen, Flüssigkeitsretention und zentralnervöse Symptome unter beiden Substanzen gleich häufig auftraten [193].

Cannabispräparate haben unerwünschte Wirkungen auf das zentrale Nervensystem und können Bewusstseinsveränderungen, Angstzustände und in hohen Dosen Halluzinationen auslösen. Zu den möglichen unerwünschten Wirkungen von THC als Einzelsubstanz gehören psychotrope Effekte, Verdauungsbeschwerden und Herz-Kreislauf-Störungen. Die Verordnung von Cannabispräparaten ist möglich, aber nur nach der Betäubungsmittelverordnung.

Empfehlung 24:

Der Einsatz von Androgenen zur Vergrößerung der Muskelmasse bei Tumorpatienten wird nicht empfohlen.
(C; starker Konsens)

Kommentar: Die Muskelmasse kann durch eine Förderung der Proteinsynthese und/oder eine Hemmung der Proteolyse gesteigert werden. Zu diesen Zwecken stehen endogene und exogene Agenzien zur Verfügung. Anabole androgene Steroide (AAS) wirken ähnlich wie die männlichen Sexualhormone Testosteron und Dihydrotestosteron. Sie erhöhen die Proteinsyntheserate, v.a. im Muskel. Allerdings haben sie unerwünschte Wirkungen wie Virilisierung, Wasserretention oder Nausea und die erwünschten Effekte auf Muskelmasse und Gewicht sind schwach. Deshalb können sie nicht generell empfohlen werden. Bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Karzinom finden sich häufig erniedrigte Spiegel des freien Testosterons [194]; dies kann eine Substitution im Einzelfall rechtfertigen, jedoch ist ein Nutzen nicht belegt. Einer randomisierten Studie zufolge war Nandrolon nicht eindeutig wirksam, reduzierte allenfalls im Trend den Gewichtsverlust bei Bronchialkarzinompatienten unter Chemotherapie [195]. Fluoxymesteron wirkte in einer ebenfalls randomisierten Vergleichsstudie auf den Appetit schwächer als Megestrolazetat und Dexamethason, zeigte aber ähnlich häufig unerwünschte Wirkungen [196]. In einem randomisierten Vergleich von Oxandrolon mit Megestrolazetat resultierte das Androgen in einem Verlust von Körpergewicht und Fettmasse gegenüber der Vergleichsgruppe, während die Körpermagermasse in beiden Gruppen stabil blieb [197].

Eine neuere Phase-IIb-Studie zeigte, dass kleinmolekulare selektive Androgen-Rezeptor-Modulatoren (SARM) positive Effekte auf Muskelmasse und körperliche Leistungsfähigkeit haben [198]. SARM sind zukunftsweisende neue Substanzen, die sich insbesondere für Kombinationsbehandlungen bei Kachexie

eignen könnten, aber die Zulassung steht in Deutschland noch aus.

Myostatin ist ein von der Skelettmuskulatur sezernierter Regulator aus der TGF- β -Familie, der Differenzierung und Wachstum der Muskeln hemmt. Eine Hemmung der Myostatinwirkung kann auf unterschiedlichen Wegen erreicht werden und erscheint als interessante Option zur Behandlung einer Kachexie. Der anti-Myostatin-Antikörper AMG 745/Mu-S ist eine hoffnungsvolle Substanz, für die in einer Phase-II-Studie gezeigt werden konnte, dass sie nicht nur in Mäusen, sondern auch bei Tumorpatienten vertragen wird und die Körpermagermasse erhöht [199]. Auch hier müssen Zulassungsstudien abgewartet werden.

Empfehlung 25:

Der Leuzinmetabolit β -Hydroxy- β -Methylbutyrat kann in Kombination mit Glutamin und Arginin bei Tumorpatienten zum Erhalt der Muskelmasse eingesetzt werden.
(C; starker Konsens)

Kommentar: Patienten mit einem malignen Tumor weisen oft eine „anabole Resistenz“ ihrer Muskulatur auf [108, 169]. Dies bedeutet, dass zur Induktion einer Proteinanabolie die Zufuhr einer größeren Aminosäurenmenge erforderlich ist als bei metabolisch gesunden Personen. Zu den ursächlichen Faktoren einer anabolen Resistenz zählen ein metabolisches Syndrom, entzündliche Prozesse, ein hohes Lebensalter, aber auch tumorinduzierte metabolische Veränderungen. Mit der Kombination des Leuzinmetaboliten β -Hydroxy- β -Methylbutyrat mit Glutamin und Arginin erreichten May et al. [200] in einer kleinen, randomisierten Studie an gewichtsverlierenden Karzinompatienten eine Zunahme der fettfreien Körpermasse. Dieser Studie entspricht auf dem HIV-Sektor eine Untersuchung von Clark et al. mit einem gleichartigen Effekt [201]. Eine groß angelegte Studie an 472 Tumorkranken mit derselben Kombination scheiterte letztlich an gastrointestinalen Unverträglichkeiten wie Nausea, Obstipation und Diarrhö [202]. Da die Daten von May et al. [200] bislang nicht bestätigt wurden und die längerfristige Umsetzung mit Schwierigkeiten verbunden ist, ist diese Empfehlung nicht mehr als eine zurückhaltende „kann“-Empfehlung.

Die verzweigt-kettigen Aminosäuren – und unter ihnen besonders Leuzin – sind bezüglich ihrer Wirkung auf die Proteinkinetik untersucht worden. In Pilotstudien wurde gezeigt, dass ein hohes Angebot von Leuzin bei Tumorkranken und anderen Patienten die Proteinsynthese stimuliert [203, 204]. In einer randomisierten Studie bei Patienten mit Leberzellkarzinom verbesserte eine langfristige Supplementierung mit verzweigt-kettigen Aminosäuren die Serumalbuminspiegel und die Lebensqualität [205]. Eine Steigerung der Muskelkraft durch die verzweigt-kettigen Aminosäuren ist bislang jedoch nicht gesichert [11, 206]. Ham et al. bewerteten Leuzin als alleinige Ernährungsintervention zur Prävention eines Muskelverlusts als wirkungslos [207].

Empfehlung 26:

Zur Verbesserung der Körperreserven kann bei Patienten mit Tumorkachexie Insulin in Kombination mit anderen Ernährungsmaßnahmen erwogen werden.
(C; Konsens%)

Kommentar: Bereits 1994 wurde Insulin für die Behandlung der Tumorkachexie vorgeschlagen, nachdem gezeigt werden konnte,

dass es in Kombination mit parenteraler Ernährung die Muskelproteinsynthese und die Eiweißbilanz bei postoperativen Tumorpatienten verbessern kann [208].

Da bei Patienten mit Tumorkachexie zum einen die Körperfettmasse mit der Überlebensprognose korreliert und zum anderen die Fettreserven bei fortschreitender Kachexie aufgebraucht werden [209, 210], wurde ein Vorteil für eine antilipolytische Therapie postuliert [211].

In einer prospektiv randomisierten Studie an 138 Patienten mit vorwiegend fortgeschrittenen GI-Tumoren konnten Lundholm und Mitarb. zeigen, dass Insulin ($0,11 \pm 0,05$ Einheiten/kg/Tag über 193 ± 139 Tage) in Kombination mit palliativem Support (antiinflammatorische Behandlung mit Indomethacin, Prävention der Anämie mit rekombinantem Erythropoetin und individueller ernährungsmedizinischer Behandlung mit oraler Trinknahrung bzw. parenteraler Ernährung) im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Insulin die Kohlenhydrataufnahme und die Körperfettmasse – aber nicht die lean body mass – erhöhte und die Überlebenszeit signifikant verlängerte [211]. Tumormarker-Untersuchungen in dieser Studie erbrachten keine Hinweise dafür, dass durch die Insulintherapie das Tumorstadium stimuliert wurde. Eine ausreichende Zufuhr an Kohlenhydraten muss allerdings sichergestellt werden. Da die Studienlage auf diese eine Studie limitiert ist, wurde eine „C-Empfehlung“ gegeben.

Bei der Bewertung der Peptidhormone Insulin, Wachstumshormon (GH) und Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) sind theoretische Erwägungen und präklinische Befunde zu beachten. Insulin, GH und IGF-1 wirken anabol und steigern die Muskelmasse [212]. Andererseits finden sich Rezeptoren für Insulin und IGF-1 auf Tumorzellen und vermitteln fördernde Effekte auf die Tumorzellproliferation [213, 214]. Gegen den IGF-1-Rezeptor gerichtete Strategien werden sogar als mögliche antitumorale Konzepte diskutiert [214, 215]. Wegen dieser Bedenken wurden Untersuchungen zum Einsatz von Wachstumshormon und IGF-1 in der Behandlung des Muskelverlusts bei Tumorpatienten bisher nicht durchgeführt. Rekombinantes Wachstumshormon (Serostim®, Somatotropin aus rDNA) ist in den USA für die Behandlung des AIDS-assoziierten Muskelverlusts (muscle wasting) zugelassen, darf allerdings nicht bei Tumorpatienten eingesetzt werden (www.serostim.com).

Andererseits erscheint angesichts umfangreicher epidemiologischer Daten eine klinisch relevante Steigerung der Tumorentstehung durch eine Insulintherapie [216] oder durch eine langfristige Behandlung mit Wachstumshormonen [217] unwahrscheinlich. Auch wenn Insulin und IGF-1 das Tumorzellwachstum stimulieren können, so ist es denkbar, dass im Hinblick auf die klinische Gesamtsituation bei Patienten mit fortgeschrittener Mangelernährung solche Effekte von einer durch Insulin induzierten Verbesserung der metabolischen Stoffwechsellage mit Auswirkungen auf die Energiebilanz und die Körperreserven überwogen werden [211].

Das gastrale und pankreatische Peptid Ghrelin ist ein Ligand für einen Rezeptor, der die Abgabe von GH in der Hypophyse reguliert; gleichzeitig stimuliert Ghrelin den Appetit und die Nahrungsaufnahme bei Gesunden und Tumorpatienten [218]. Das kleinmolekulare orale Ghrelinanalog Anamorelin verbesserte in 2 Phase-3-Studien den Appetit, das Körpergewicht und die Körpermagermasse [219]. Eine Zulassung der Substanz steht allerdings noch aus.

Empfehlung 27:

Bei kachektischen Tumorpatienten, die gleichzeitig eine Schmerztherapie benötigen, kann die Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) erwogen werden, um dadurch möglicherweise auch Gewicht und Leistungsfähigkeit zu verbessern. (C; starker Konsens)

Kommentar: Die pathogenetische Rolle und die Behandelbarkeit der systemischen Inflammation bei Tumorpatienten sind in Übersichtsarbeiten dargestellt worden [12]. NSAR (z. B. Indomethacin 100 mg oder Ibuprofen 1200 mg oder Celecoxib 400 mg) können bei Karzinompatienten das Körpergewicht, die physische Leistungsfähigkeit und Entzündungsparameter verbessern [220]. In einer randomisierten Studie konnte gezeigt werden, dass Indomethacin (ähnlich wie Prednisolon) in einem Kollektiv von unterernährten Tumorpatienten mit metastasierten soliden Tumoren die Überlebenszeit verlängert [221, 222]. Nebenwirkungen wie GI-Blutung, Niereninsuffizienz und Thrombozytenaggregationshemmung sind in Betracht zu ziehen [223].

Empfehlung 28:

Patienten mit Tumorkachexie kann zur Verbesserung systemischer Inflammationsmarker, des Appetits, der Nahrungsaufnahme, des Körpergewichts und der Lebensqualität Eicosapentaensäure (EPA; 1,5–2,5 g; auch als Bestandteil von Fischöl) verabreicht werden. (C; starker Konsens)

Kommentar: Fischöl bzw. die darin enthaltenen langkettigen Omega-3-Fettsäuren (n3-FS) verringern in Dosen zwischen 2 und 6 g/Tag die systemische Entzündungsreaktion, was sich in einer Absenkung inflammatorischer Marker wie CRP, IL-6, CRP/Albumin-Quotient und des Ruheenergieumsatzes zeigt [224–226]. In einer Reihe relativ kleiner Studien mit z. T. methodischen Einschränkungen wurden eine Zunahme des Appetits, der Energieaufnahme, des Körpergewichts und der fettfreien Körpermasse bzw. der Muskelmasse [224, 225, 227–229] berichtet. Die eindrucksvollsten Daten stammen von Sanchez-Lara et al. Diese Gruppe konnte in einem randomisierten plazebokontrollierten Design bei 92 Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom während einer Chemotherapiebehandlung zeigen, dass ein Trinksupplement mit Omega-3-Fettsäuren das Körpergewicht, die Magermasse sowie Symptome von Anorexie, Fatigue und neuropathischen Beschwerden verbesserte [229].

Weitere Berichte beschreiben eine Zunahme der körperlichen Aktivität [91], ein besseres Ansprechen auf eine Chemotherapie [230] und sogar eine Verlängerung der Überlebenszeit [231]. Günstige Wirkungen wurden in den letzten Jahren insbesondere für die Verabreichung von Omega-3-Fettsäuren begleitend zu einer antitumoralen Therapie berichtet [232] mit Verbesserungen der Lebensqualität und der körperlichen Leistungsfähigkeit [233], von Appetit, Energie- und Eiweißaufnahme und der Körpermagermasse [229] bzw. des Körpergewichts [227] und der Ansprechraten auf die Chemotherapie [230].

Diesen Untersuchungen stehen allerdings mehrere große randomisierte Studien mit jeweils 200–518 Patienten gegenüber, die keine Vorteile für die Einnahme von n3-FS beobachten konnten [234–236]. Zwei von 3 systematischen Reviews zur Wirksamkeit von Fischöl oder n3-FS zur Behandlung der Tumorkachexie schlossen mit der Aussage, dass die vorliegende Datenlage unzu-

reichend für eine Empfehlung ist; beide Übersichten konnten jedoch klinische Untersuchungen, die nach 2010 erschienen, nicht einschließen [237, 238]. Eine weitere systematische Übersicht bewertete nicht nur RCTs, sondern auch kontrollierte Studien und schlussfolgerte, dass die Einnahme von pro Tag zumindest 1,5 g langkettiger n3-FS den Appetit, das Körpergewicht und die Lebensqualität verbessert [239]. Zu einem ähnlich günstigen Ergebnis kommt die systematische Übersicht, die sich allein auf Studien zur chemo-/radiotherapiebegleitenden Supplementierung von n3-FS konzentriert [232].

Den erwünschten Wirkungen von Fischöl stehen Compliance-Probleme bei der Einnahme [240] gegenüber. Fischöl- bzw. n3-FS-Präparate werden geschmacklich nur begrenzt toleriert und können in sehr hohen Dosen die Blutgerinnung beeinträchtigen. Aufgrund der nicht einheitlichen Datenlage wurde die Empfehlung als „C-Evidenz“ eingestuft.

Empfehlung 29:

Die supplementierende Gabe von Glutamin zur Behandlung einer Mangelernährung oder Kachexie bei onkologischen Patienten wird nicht empfohlen.

(C; starker Konsens)

Kommentar: In einer Übersichtsarbeit ist für Glutamin eine generelle Indikation bei Tumorpatienten postuliert worden [241]. Die derzeitige klinische Datenlage zur Prävention oder Behandlung einer Mangelernährung bei onkologischen Patienten ist jedoch unzureichend. Für Glutamin wurde eine besondere Rolle bei der Behandlung einer Reihe schwerer Erkrankungen vermutet, da die extrazelluläre Glutaminkonzentration höher ist als die aller anderen Aminosäuren. Sowohl Zellen der Darmschleimhaut, der Leber, des zentralen Nervensystems und des Immunsystems verstoffwechseln Glutamin mit hoher Rate und bei kritisch Kranken sinken Glutaminspiegel z.T. deutlich ab. Es ist allerdings nicht nachgewiesen, dass diese Veränderungen der Serumspiegel Ausdruck einer Mangelsituation sind [242]. Andererseits nehmen auch Tumorzellen Glutamin mit hoher Stoffwechsellkapazität auf [243] und es wurde spekuliert, dass Glutamin in Tumorzellen wesentlich zur Stabilisierung des Intrazellulärmilieus gegen eine Übersäuerung beiträgt [244].

Eine intravenöse Glutaminzufuhr zur Senkung der postoperativen Infektionsrate wird bei mangelernährten chirurgischen Patienten empfohlen, die unzureichend enteral ernährt werden können [161]. Bei parenteral ernährten kritisch Kranken konnte eine parenterale Glutamingabe von <0,5 g/kg/Tag die Krankenhausmortalität reduzieren [245], während für höhere Dosierungen negative Auswirkungen berichtet wurden [246]. Glutamin wurde in einigen Untersuchungen bei Tumorpatienten in einer Kombination mit dem Leuzinmetaboliten β -Hydroxy- β -Methylbutyrat und Arginin eingesetzt; die entsprechenden Daten werden unter Punkt Nr. 25 besprochen. Klinische Daten zur Behandlung der Tumorkachexie mit Glutamin liegen nicht vor. Angesichts der physiologischen Bedeutung von Glutamin für eine Vielzahl von Stoffwechselwegen wurde vor einer nicht durch Studien abgesicherten langfristigen Glutaminsupplementierung gewarnt [247].

Für die intravenöse Gabe weiterer Substrate wie Arginin, Taurin, verzweigtkettige Aminosäuren oder langkettige Omega-3-Fettsäuren fehlen klinische Wirksamkeitsnachweise.

Empfehlung 30:

Abgesehen von Steroiden (Nr. 21), Gestagenen (Nr. 22), Cannabinoiden (Nr. 23), Methylbutyrat (Nr. 25), Insulin (Nr. 26), nicht steroidalen Antirheumatika (Nr. 27), Eicosapentaensäure (Nr. 28) sowie supportiven Magen-Darm-Therapeutika (siehe Nr. 14) können keine Empfehlungen für weitere appetitsteigernde Substanzen gegeben werden.

(C; starker Konsens)

Kommentar: Für zahlreiche Substanzen wurde eine appetitsteigernde Wirkung postuliert.

Für Zink [248] und den Serotoninantagonisten Cyproheptadin [249] konnte in klinischen Studien keine Wirksamkeit nachgewiesen werden. Für pflanzliche Bitterstoffe und für den Einsatz von Antioxidanzien liegen keine aussagekräftigen klinischen Studien vor.

Die Wirkung des gastralen Peptids Ghrelin auf Nahrungsaufnahme und Appetit wurde mehrfach in klinischen Studien belegt, die Wirkung ist allerdings nur kurzfristig und die Praktikabilität aufgrund der parenteralen Applikation eingeschränkt [250, 251]. Das orale Ghrelinanalog Anamorelin stimuliert den Appetit und fördert die Gewichtszunahme in randomisierten klinischen Studien [219, 252], aber eine Zulassung für Deutschland steht aus. Neben nicht steroidalen Antirheumatika und Eicosapentaensäure können auch Inhibitoren proinflammatorischer Zytokine wie Anti-Interleukin-6-Antikörper [253, 254], JAK1/2-Inhibitoren wie Ruxolitinib [255] sowie der TNF- α -Inhibitor Thalidomid [256–258] die für die Tumorkachexie wichtige Inflammation antagonisieren [12, 259]. Während Thalidomid mit erheblichen unerwünschten Wirkungen assoziiert ist [256], scheint Ruxolitinib nur eine sehr geringe Toxizität aufzuweisen [255]. Für keine dieser Substanzen ist die Datenlage allerdings ausreichend für eine Empfehlung; in keinem Fall liegt eine Zulassung zur Behandlung der Tumorkachexie vor.

Des Weiteren wurden Melatonin [260–262], Proteasomeninhibitoren [263], ATP-Infusionen [264, 265], IL-15-Agonisten [266], Carnitin [267] und der MEK-Inhibitor Selumetinib [268] für die Behandlung der Kachexie vorgeschlagen. Für keine dieser Substanzen gibt es eine ausreichende klinische Datenlage, die zum aktuellen Zeitpunkt eine Empfehlung begründen könnte.

7 Ernährung und Radiotherapie



Empfehlung 31:

Patienten mit Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich sollen eine individuelle Ernährungsbetreuung (A) und – bei unzureichender Nahrungsaufnahme trotz Ernährungsberatung – eine Supplementierung mit Trinknahrung erhalten (B), um den Energiebedarf zu sichern, das Gewicht zu verbessern und um eine Unterbrechung der Bestrahlung zu verhindern.

(starker Konsens)

Kommentar: Eine Radiotherapie im Kopf-Hals-Ösophagusbereich führt durch die erzeugte Mukositis zu einer verminderten Nahrungsaufnahme mit nachfolgendem und z.T. erheblichem Gewichtsverlust bei bis zu 80% der Patienten [42, 131, 269–277]. Regelmäßige, intensive und individuell abgestimmte Ernährungsberatung v.a. bei Patienten mit oberen gastrointestinalen

Tumoren und Kopf-Hals-Tumoren sind die wichtigsten und effektivsten ernährungstherapeutischen Maßnahmen.

Eine Metaanalyse belegte, dass bei Patienten während einer Strahlentherapie Trinknahrungen signifikant die Energieaufnahme steigern [278]. Für den Einsatz gezielter Ernährungsberatung einschließlich ggf. von Trinknahrungen konnten in mehreren randomisierten, kontrollierten Studien signifikant günstigere Ergebnisse für das Körpergewicht, den Ernährungsstatus und die Lebensqualität gezeigt werden [128–130, 270, 279]. Zwei prospektiv kontrollierte Studien [131, 275] sowie mehrere retrospektive Analysen [42, 271, 274, 276, 280] berichteten ebenfalls über ein signifikant besseres Körpergewicht bei radioonkologischen Patienten, die eine individuelle Ernährungsbetreuung erhielten. Bisher ist weiterhin offen, ob die Einnahme von Trinknahrungen unabhängig von einer individuellen Ernährungsbetreuung klinische Parameter beeinflussen kann [281].

Ravasco et al. beobachteten darüber hinaus in einem prospektiven 3-armigen Design sowohl bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen [130] als auch mit Kopf-Hals-Tumoren [129], dass eine intensive Ernährungsberatung und -betreuung einschließlich Trinknahrungen zwar ähnlich wie eine alleinige Supplementierung mit einer eiweißreichen Trinknahrung zu einer signifikant gesteigerten Energie- und Proteinaufnahme und Lebensqualität im Vergleich zur Ad-libitum-Zufuhr führte. In der posttherapeutischen Phase 3 Monaten nach Abschluss der Radiotherapie profitierte jedoch nur noch die initial intensiv ernährungsbetretene Gruppe. Interessanterweise ergab sich für die während der Bestrahlung intensiv beratene Gruppe in der Nachbeobachtung über im Median 6,5 Jahre ein signifikant besseres medianes Gesamtüberleben [135]. Eine systematische Übersicht zur Ernährungsbetreuung von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren während einer Radio- oder Radiochemotherapie analysierte 10 randomisiert kontrollierte Studien und fand günstige Effekte einer individuellen Ernährungsberatung auf den Ernährungsstatus und die Lebensqualität, während eine isolierte Wirkung von oralen Supplementen oder Sondenernährung nicht zu sichern war [282].

Alle Patienten mit geplanter Bestrahlung des Gastrointestinaltrakts oder der Kopf-Hals-Region sollen deshalb konsiliarisch vom Ernährungsteam gesehen und ggf. mitbetretet werden [283, 284]. Die Leitlinie der Clinical Oncological Society of Australia empfiehlt für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren während der Bestrahlung wöchentliche Kontakte mit einer Diätassistentin und Kontrollen alle 2 Wochen für zumindest 6 Wochen nach Abschluss der Bestrahlung [283]. Ist eine Ernährungsbetreuung erforderlich, so soll sie frühzeitig erfolgen und bei unzureichender Nahrungsaufnahme um eine Supplementierung mit oralen Trinknahrungen [42, 128–130, 270, 271, 279] oder – v. a. bei Bestrahlungen im Kopf-Hals-Bereich – über enterale Ernährungs sonden [271, 273–276, 280, 285] ergänzt werden.

Diese Empfehlungen werden nicht eingeschränkt durch eine sekundäre Analyse einer randomisierten Studie von 1073 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, die ergab, dass Patienten, bei denen bereits vor Beginn einer kurativ geplanten Radiotherapie Ernährungsmaßnahmen eingeleitet wurden, eine schlechtere lokoregionale Kontrolle und eine kürzere Überlebenszeit aufwiesen; dies blieb auch nach versuchter Korrektur für die bei diesen Patienten fortgeschrittenere Erkrankung signifikant [286]. Es ist davon auszugehen, dass die Einleitung einer Ernährungsbetreuung Zeichen eines eingeschränkten Ernährungszustands war und dass deshalb trotz des statistischen Korrekturmodells wahrscheinlich keine Vergleichbarkeit der retrospektiv gebildeten Gruppen vorlag.

Empfehlung 32:

Bei Kopf-, Hals- oder Ösophagustumoren mit erheblicher Schluckstörung sollte bei unzureichender oraler Nahrungsaufnahme eine enterale Sondenernährung durchgeführt werden. (B; starker Konsens)

Kommentar: Bei Patienten mit obstruierenden Kopf-Hals- oder Ösophagustumoren oder bei zu erwartender schwerer strahleninduzierter oraler bzw. ösophagealer Mukositis besteht ein hohes Risiko für die Entwicklung oder Verschlechterung einer Mangelernährung [13, 42, 270, 271]. Bei durch den Tumor oder durch Therapieebenenwirkungen verursachte Kau- oder Schluckstörungen und unzureichender oraler Nahrungsaufnahme besteht die Indikation zur enteralen Ernährung [168], die über eine Sonde distal der vorhandenen oder erwarteten Alteration oder Stenose zu infundieren ist. Aus ethischen Gründen liegen zu dieser Fragestellung keine randomisierten Untersuchungen vor. Prospektive und retrospektive Beobachtungen konnten jedoch zeigen, dass eine am Bedarf und den oralen Möglichkeiten der Nahrungsaufnahme orientierte Ernährungsintervention mit Sondenernährung im Vergleich zu normaler Nahrung signifikant den Gewichtsverlust [42, 271, 273–275, 285, 287] sowie Zahl und Dauer von Therapieunterbrechungen [42, 271, 276] und die Zahl von stationären Wiederaufnahmen [42, 271, 276] reduzierte. Ob für die enterale Ernährung Spezialnahrungen Vorteile gegenüber Standardnahrungen aufweisen, ist bisher nicht hinreichend geklärt. In einer prospektiv randomisierten Studie an 111 Patienten mit Kopf-, Hals- und Ösophaguskarzinomen, die vor einer Radiochemotherapie prophylaktisch mit einer PEG versorgt wurden, wurde eine Standardnahrung mit einer fettreichen Nahrung mit erhöhtem Gehalt an langkettigen Omega-3-Fettsäuren (Supportan®) verglichen. Am Ende der Tumorthherapie zeigte die Interventionsgruppe zwar bessere Screeningscores, verfehlte mit einem nur grenzwertig geringeren Verlust an Körperzellmasse jedoch das Studienziel [288].

Empfehlung 33:

Liegen bei einer intensivierten oder von Chemotherapie begleiteten Strahlentherapie Rachen oder Ösophagus im Strahlenfeld, kann wegen der zu erwartenden lokalen Mukositis die prophylaktische Einbringung einer Sonde zum Zweck einer enteralen Ernährung sinnvoll sein. (KKP; starker Konsens)

Kommentar: Liegen Rachen, Hypopharynx oder Ösophagus im Bestrahlungsfeld, so entsteht bei nahezu allen Patienten eine lokale Mukositis, die die Nahrungsaufnahme erschweren oder unmöglich machen kann. So ist bei der Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumoren in 20–40% der Fälle eine schwere Mukositis (Grad 3–4) zu erwarten, während einer kombinierten Radiochemotherapie jedoch bei 40–50% der Betroffenen [289–291]. Das Auftreten einer schweren Mukositis ist mit Gewichtsverlust, Leistungseinschränkung, Dehydratation sowie mit reduzierter Therapietoleranz und Therapieverzögerungen assoziiert [289]. Weitere Risikofaktoren wie ein obstruierender Tumor oder eine bereits bestehende Mangelernährung können die Situation zusätzlich komplizieren.

Bei entsprechender Risikokonstellation (z. B. Hypopharynx tumor, T4-Tumor, weibliches Geschlecht, oder kombinierte Radiochemotherapie [292]) können durch eine prophylaktisch begonnene

Sondenernährung – im Vergleich zur Einleitung einer Sondenernährung erst im weiteren Verlauf oder zur Fortführung der Bestrahlung ohne enterale Ernährung – der Ernährungsstatus aufrechterhalten bzw. verbessert und Therapieunterbrechungen vermieden werden. Allerdings liegt zu dieser Fragestellung lediglich eine randomisiert kontrollierte Studie mit methodischen Mängeln vor, die bei 40 Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren und bevorstehender Radio- oder Radiochemotherapie durch eine nasogastrale Ernährung den Gewichtsverlust im Vergleich zur Kontrollgruppe vermindern konnte [293]. Mehrere nicht randomisierte Untersuchungen mit retrospektiven Vergleichen (Fallkontrollstudien) [42, 271, 273, 275, 276, 289] oder prospektiver Datensammlung und historischem Vergleich [285] zeigen jedoch ebenfalls durchgehend in der prophylaktisch enteral ernährten Gruppe günstigere Verläufe für das Körpergewicht, die Inzidenz von stationärem Behandlungsbedarf und die Inzidenz und Dauer von Therapieunterbrechungen. Tyldesley et al. sahen bei 34 Patienten mit Radiatio von Kopf-Hals-Tumoren keine Unterschiede im Gewicht, wohl aber einen deutlich geringeren stationären Behandlungsbedarf für eine prophylaktische versus eine erst nach Bestrahlungsbeginn erforderliche Gastrostomie [274].

Empfehlung 34:

Die Sondenernährung kann transnasal oder transkutan erfolgen, bei bestehender oder zu erwartender schwerer radiogener Mukositis kann eine PEG jedoch einer nasogastralen Sonde vorgezogen werden.

(KKP; starker Konsens)

Kommentar: Eine Sondenernährung kann über nasogastrale (NG) oder über perkutane Sonden erfolgen. Nasogastrale Sonden werden v. a. für eine kurzdauernde Ernährung von <30 Tagen, perkutane Sonden für eine längerfristige Nutzung eingesetzt [168, 294]. Die Anlage perkutaner Magensonden kann endoskopisch (PEG) oder radiologisch kontrolliert (RIG, radiologically inserted gastrostomy) erfolgen. Dabei scheint die Anlage einer PEG gegenüber einer RIG mit einem geringeren Mortalitäts- und Peritonitisrisiko assoziiert zu sein [164].

Zum Vergleich zwischen nasogastralen und perkutanen Sonden liegen eine RCT [295], 2 retrospektive Vergleiche [292, 296] sowie 2 Cochrane-Analysen [272, 297] und 2 weitere systematische Reviews vor [298, 299]. Diese Publikationen berichten für beide Methoden über vergleichbare Wirksamkeit auf das Körpergewicht [295, 296] und vergleichbar geringe Komplikationsraten [295, 297, 298] sowie keine Unterschiede im Überleben [299]; allerdings verrutschen nasogastrale Sonden sehr viel leichter (relatives Risiko PEG/NG=0,17) [299] und es kommt häufiger zum Interventionsversagen (PEG 12% vs. NG 40%) [297]. Auffällig ist dagegen, dass eine PEG-Ernährung deutlich länger durchgeführt wurde als eine nasogastrale Ernährung (Liegedauer 28 vs. 8 [292] bzw. 20 vs. 9 Wochen [295]) und dass nach 1 Jahr noch 10–30% der PEG-Patienten über die Sonde ernährt wurden [298]. Parallel berichten 2 Gruppen über eine höhere Inzidenz von Dysphagie bei PEG-Patienten [292, 296, 299], sodass nach PEG-Anlage eine logopädische Betreuung und Dysphagieübungen angezeigt sein können.

Corry et al. berichteten über eine vergleichbare Patientenzufriedenheit für beide Methoden [295] während Lees et al. bei PEG-Patienten eine bessere Lebensqualität beobachteten [296]. Dagegen könnten für die Ernährung via PEG höhere Kosten anfallen [295].

Sowohl mit einer PEG als auch mit einer nasogastralen Sonde lässt sich also das Körpergewicht gleichermaßen und bei gleichen Komplikationsraten erhalten. Vorteile der PEG liegen in einer stabileren Sondenlage und möglicherweise einer etwas besseren Lebensqualität, während die Vorteile der nasogastralen Sonde in einer rascheren Entwöhnung nach Abschluss der Bestrahlung und in einer geringeren Dysphagieinzidenz liegen. Für eine zuverlässigere Einschätzung fehlen weitere prospektive randomisierte Studien, die eine PEG mit einer nasogastralen Sonde vergleichen.

Empfehlung 35:

Die supplementierende Applikation von Glutamin während einer Strahlentherapie zur Verminderung von Schleimhautschäden wird nicht generell empfohlen.

(B; starker Konsens)

Kommentar: Das Interesse an Glutamin beruht auf dem hohen Glutaminsatz der gastrointestinalen Mukosa [242] sowie tierexperimentellen Beobachtungen, dass Glutamin gegenüber unterschiedlichen Noxen protektive Effekte vermittelt [300]. Die Datenlage zum Einsatz von Glutamin in der Radioonkologie ist jedoch nicht einheitlich. Zwei kleinere randomisierte Studien berichteten, dass sowohl Mundspülungen mit Glutamin (16g/Tag; 17 Patienten) [301] als auch die intravenöse Gabe von Glutamin (0,3g/kg/Tag; 29 Patienten) [302] die Inzidenz, den Schweregrad und die Dauer einer strahleninduzierten oralen Mukositis verringern können. Ein Einsatz bei Radiatio im Kopf-Hals-Bereich erscheint damit zumindest denkbar. Unterstützung für dieses Argument lässt sich aus einer nicht randomisierten prospektive Untersuchung ableiten, die unter oralen Glutamingaben (30g/Tag; 104 Patienten) bei Patienten mit Lungenkarzinom unter einer Radiochemotherapie eine Reduktion des Schweregrads einer Ösophagitis und weniger Therapieunterbrechungen beobachtete [303]. Der orale Einsatz von Glutamin zur Linderung einer durch Bestrahlung der Beckenregion induzierten Enteritis zeigte in 4 randomisiert kontrollierten Studien [304–307] in einem Fall eine Verringerung des Enteritisschweregrads [307], in einer Studie eine Steigerung der Enteritisinzidenz [306] und in den beiden anderen Untersuchungen keinen Effekt [304, 305]. Als interessante neue Beobachtung beschrieben 2 kleine randomisierte Studien bei Frauen mit Mammakarzinom unter einer Thoraxwandbestrahlung eine Minderung der Hauttoxizität durch eine orale Glutamingabe (0,5g/kg/Tag; 17 Patienten [308]; 15g/Tag; 40 Patienten [309]). Für keine der untersuchten Situationen ist die Datenlage bisher überzeugend genug für eine Empfehlung.

Empfehlung 36:

Eine Empfehlung zum Einsatz von Probiotika während einer Strahlentherapie kann aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht gegeben werden.

(C; Konsens)

Kommentar: Während einer Bestrahlung der Beckenregion treten bei bis zu 90% der Patienten gastrointestinale Beschwerden auf [310], die häufig auch nach Abschluss der Strahlentherapie noch andauern [311]. Zu den Beschwerden gehören veränderte Stuhlgewohnheiten (94%), wässrige Stühle (80%), erhöhte Stuhlfrequenz (74%), häufiger Stuhldrang (39%) und Stuhlinkontinenz (37%) [310]. Als eine Ursache werden strahlentherapieinduzierte

Veränderungen der Darmflora diskutiert [312]. Zur Untersuchung möglicher protektiver Effekte der oralen Gabe von Probiotika, insbesondere von Lactobacillus- und Bifidusspezies, liegen 6 RCT vor [313–318]. Die eingesetzten Bakterienstämme sowie die Dosierungen unterschieden sich allerdings und die Studien wiesen methodische Mängel auf.

Drei der RCT (mit 206, 85 bzw. 246 Patienten) fanden keinen Einfluss von Probiotika auf die Diarrhö-Inzidenz [313, 315, 317], während 3 RCT (mit 24, 490 bzw. 63 Patienten) eine Reduktion der Diarrhö-Inzidenz beobachteten [314, 316, 318]. Alle 4 Gruppen, die die Stuhlkonsistenz untersuchten, berichteten dagegen einheitlich einen signifikanten Vorteil in der Probiotikagruppe [315–318].

Die 5 bis 2010 publizierten Studien wurden 2013 von 3 unterschiedlichen Autorengruppen im Rahmen systematischer Reviews analysiert; diese Autoren bewerteten die vorliegende Evidenz jeweils vorsichtig als Hinweise auf eine mögliche prophylaktische Wirksamkeit der eingesetzten Probiotika in Bezug auf strahleninduzierte Darmbeschwerden [319–321].

Zusammenfassend kann die Anwendung von Lactobacillus enthaltenden Probiotika während einer Bestrahlung der Beckenregion wahrscheinlich die Stuhlkonsistenz verbessern und möglicherweise die Inzidenz einer Diarrhö vermindern. Angesichts der Heterogenität der Studien sowie der eingeschränkten Studienqualität kann aktuell keine Empfehlung ausgesprochen werden. Insbesondere sind vor dem Einsatz dieser Produkte bei immunkompromittierten Patienten ausführliche Untersuchungen zur Sicherheit zu fordern [319].

Ein systematischer Cochrane-Review mit Metaanalyse von 4 nicht verblindeten Studien ergab, dass weitere diätetische Maßnahmen die Inzidenz einer gastrointestinalen Toxizität unter Bestrahlung der Beckenregion um etwa 1/3 vermindern können [59]. Allerdings waren die Ernährungsinterventionen sehr unterschiedlich (niedrige Fett- und Laktosezufuhr; Psyllium-Ballaststoffe; niedrige Ballaststoff- und Laktosezufuhr; niedrige Fettzufuhr). Aus diesen Daten lassen sich keine zuverlässigen Empfehlungen ableiten, insbesondere da einige der Interventionen geschmacklich eine geringe Akzeptanz aufweisen.

8 Ernährung während kurativer medikamentöser Tumorthherapie

Empfehlung 37:

Während einer medikamentösen antitumoralen Behandlung soll eine regelmäßige z. T. intensive Ernährungsbetreuung erfolgen, um eine ausreichende Nahrungszufuhr zu sichern.

(KKP; starker Konsens)

Kommentar: Während einer antitumoralen medikamentösen Therapie steigt das Risiko für die Entwicklung einer Mangelernährung durch das Auftreten gastrointestinaler Nebenwirkungen (u. a. Anorexie, Nausea, Emesis, Obstipation, Diarrhö) und die resultierenden Veränderungen der Nahrungsaufnahme und der körperlichen Aktivität. Um dem entgegenzuwirken, soll die Energie- und Substratzufuhr möglichst dem Bedarf entsprechen (siehe Empfehlung Nr. 9) und die körperliche Aktivität erhalten bleiben (siehe Empfehlung Nr. 20). Solange eine orale Ernährung möglich ist, ist sie invasiveren Ernährungsformen vorzuziehen (siehe Empfehlung Nr. 17). Zur supportiven Basisbetreuung gehört in diesen Situationen deshalb eine professionelle und individuelle

Ernährungsberatung; dies schließt abhängig vom Bedarf das Angebot oraler Nahrungssupplemente ein. Eine solche Betreuung verbessert die Nahrungsaufnahme und Parameter der Lebensqualität [137, 282]. Eine intensive ernährungsmedizinische Begleitung von Patienten mit Ösophaguskarzinomen während einer neoadjuvanten Chemotherapie kann postoperative Komplikationen und Gewichtsverlust mindern [132]. Während der medikamentösen Tumorbehandlung sollte die Ernährungsbetreuung fortgeführt und in regelmäßigen Abständen evaluiert werden.

Empfehlung 38:

Bei unzureichender oraler Nahrungsaufnahme sollte eine enterale Ernährung durchgeführt werden. Nur wenn dies nicht möglich ist, sollte eine additive oder komplette parenterale Ernährung erfolgen.

(KKP; starker Konsens)

Kommentar: Ist während einer medikamentösen antitumoralen Therapie die Energiezufuhr trotz intensiver Betreuung nicht auf oralem Weg zu decken, sodass es zu einem anhaltenden Gewichtsverlust kommt, so sollten die Optionen einer supplementierenden künstlichen Ernährung erläutert und angeboten werden. Insbesondere bei Patienten mit Kopf-, Hals- oder Ösophagustumoren kommt es bei einem relevanten Anteil zur erheblichen Einschränkung der oralen Nahrungsaufnahme. Wenn immer möglich, ist dann eine enterale einer parenteralen Ernährung vorzuziehen, da letztere mit häufigeren Nebenwirkungen (Infektionen/Thrombosen des Katheters) einhergeht und höhere Kosten verursacht. Darüber hinaus beobachteten Miyata und Mitarb. in einem randomisierten Design bei 91 Patienten mit Ösophaguskarzinom während einer neoadjuvanten Polychemotherapie, dass eine teilerale Ernährung (etwa 1/3 der Energie enteral, 2/3 parenteral) mit einer signifikant geringeren hämatologischen Toxizität assoziiert war als eine komplett parenterale Ernährung [322]; weitere Toxizitäten und das Tumorsprechen unterschieden sich in den Gruppen jedoch nicht. Allerdings bleibt zu beachten, dass Patienten mit einem bereits implantierten venösen Kathetersystem häufig Akzeptanzprobleme mit der Anlage eines weiteren enteralen Katheters haben und dann v. a. bei absehbar kurzzeitigen Ernährungsproblemen eine intravenöse Ernährung vorziehen.

Empfehlung 39:

Die Gabe hochdosierter Antioxidanzien während einer Chemotherapie wird nicht empfohlen.

(B; starker Konsens)

Kommentar: Die Beziehungen zwischen oxidativem Stress und den erwünschten und unerwünschten Wirkungen antineoplastischer Substanzen sind in vielen Punkten noch unklar. Viele Zytostatika induzieren oxidativen Stress in biologischen Systemen [323] und dieser oxidative Stress wird sowohl als Mediator der Antitumorwirkung als auch der unterschiedlichen Therapienebenwirkungen diskutiert. Allerdings ist nur für wenige antineoplastische Substanzen (u. a. Mitomycin und Bleomycin) die oxidative Wirkung als Ursache der antitumoralen Wirkung definitiv nachgewiesen und lediglich für die bekannte Kardiotoxizität der Anthrazykline werden am ehesten oxidative Prozesse als Ursache angenommen [324]. Da oxidativer Stress auch einen

Zellzyklusarrest fördert, könnten Antioxidanzien theoretisch auch die Zytotoxizität antineoplastischer Substanzen verstärken. Watson argumentiert jedoch überzeugend, dass die Zytostatikaresistenz von Tumorzellen mit dem zellulären Gehalt an Antioxidanzien zunimmt, und rät von einer Supplementierung dringend ab [325].

Präklinische Daten zeigen für Vitamin C eine antitumorale Wirkung [326], jedoch auch eine Blockade der Wirksamkeit unterschiedlicher Zytostatika [327]. Vitamin C antagonisiert ähnlich wie antioxidative Polyphenole spezifisch die Wirkung des Proteasomenhemmers Bortezomib [328–330]. In einer Phase-I-Studie bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung zeigte die intravenöse Bolusgabe von Ascorbinsäure bis zu einer Dosis von 1,5 g/kg an 3 Tagen pro Woche keine Antitumorwirkung, allerdings auch keine erkennbaren unerwünschten Wirkungen [331].

In 2 randomisiert kontrollierten Studien fanden sich für die Einnahme von Vitamin E (300 mg täglich) sowie die Bolusinfusion von reduziertem Glutathion (1,5 g/m² direkt vor der Chemotherapie) jeweils eine signifikante und relevante Reduktion der belastenden Neurotoxizität von Cisplatin [332] bzw. Oxaliplatin [333]. Veränderungen der Platinwirkung auf den Tumor wurden nicht beobachtet, konnten mit dem Studiendesign jedoch auch nicht ausgeschlossen werden. Patienten mit einem kolorektalen Karzinom, die ein Multivitaminpräparat einnahmen, wiesen Nebenwirkungen einer adjuvanten Chemotherapie in gleicher Inzidenz auf wie Patienten, die nicht supplementierten [334]. Eine Cochrane-Analyse fand keine ausreichende Datenlage zur Beurteilung protektiver Effekte von Selenpräparaten auf Nebenwirkungen einer Chemotherapie [335].

Empfehlung 40:

Die Gabe von Glutamin zur Prävention und Behandlung chemotherapieassoziiert toxischer Wirkungen wird aufgrund widersprüchlicher Datenlage nicht empfohlen.
(C; starker Konsens)

Kommentar: Eine orale Mukositis und Diarrhöen sind häufige Nebenwirkungen einer Chemotherapie. Das Interesse an Glutamin beruht auf dem hohen Glutaminsatz der gastrointestinalen Mukosa [242] sowie tierexperimentellen Beobachtungen, dass Glutamin gegenüber unterschiedlichen Noxen protektive Effekte vermittelt [300]. Zur Beeinflussung der Mukositis kommen prinzipiell oral oder parenteral verabreichtes Glutamin in Betracht; mit beiden Ansätzen wurden günstige Wirkungen auf Entzündungserscheinungen [302] und Symptome wie Erbrechen und Durchfall [336, 337] sowie vereinzelt auch auf hämatologische Befunde berichtet [338].

Eine Übersicht zum Einsatz von Glutamin zur Linderung einer oralen Mukositis unter normal dosierter Chemotherapie berichtete über mehrere sehr kleine Studien, die einen Vorteil dokumentierten, während größere Untersuchungen ohne Wirknachweis blieben [300]. Ein systematischer Review mit Metaanalyse analysierte 8 randomisiert kontrollierte Studien (3-mal orale Gabe, 5x intravenös; 16–40 g/Tag) zur Prävention einer chemotherapieinduzierten Diarrhö und fand zwar eine signifikante Verkürzung der Diarrhödauer von im Mittel 3 auf 2 Tage, jedoch keine Beeinflussung des Schweregrads der Diarrhö [337]. In einem weiteren systematischen Review der gleichen klinischen Studien sah die Arbeitsgruppe der MASCC/ISOO Anhaltspunkte um ihre bisherige Empfehlung gegen eine chemotherapiebegleitende

Glutaminsupplementierung abzuschwächen, ohne allerdings eine Empfehlung für die Glutamingabe auszusprechen [320]. Aufgrund tierexperimenteller Daten wurde Glutamin auch zur Prävention chemotherapieinduzierter Neuropathie eingesetzt [300]. In einer randomisierten Studie an 86 Patienten mit kolorektalem Karzinom verringerte die orale Gabe von 30 g Glutamin pro Tag die Inzidenz einer Neuropathie vom Grad 3–4 von 32 auf 12% [339]. Angesichts dieser heterogenen Datenlage kann die Gabe von Glutamin zur Minimierung chemotherapieassoziiert toxischer Wirkungen nicht empfohlen werden [320]. Siehe auch Empfehlungen Nr. 29, 35 und 43.

Empfehlung 41:

Der Einsatz von Omega-3-Fettsäuren und Fischöl zur Verringerung der Nebenwirkungen oder zur Steigerung der Wirkung einer Chemotherapie wird nicht empfohlen.
(C; starker Konsens)

Kommentar: Die Datenlage zu Interaktionen zwischen Fischöl sowie den enthaltenen langkettigen Omega-3-Fettsäuren (n3-FS) und Wirkungen einer Chemotherapie ist uneinheitlich.

Basierend auf Untersuchungen an Mäusen und Zellkulturen wurde vermutet, dass eine in Fischölpräparaten enthaltene spezifische langkettige n3-FS (16:4-Hexadecatetraensäure) [340] eine Chemotherapieresistenz vermitteln kann [341]. Hexadecatetraensäure wird offensichtlich von mesenchymalen Stammzellen bei Exposition mit Platinpräparaten freigesetzt und antagonisiert im Tiermodell die Wirkung unterschiedlicher neoplastischer Substanzen mutmaßlich durch Apoptoseprotektion [341].

Aktuell gibt es allerdings keine klinischen Hinweise, dass n3-FS die Wirkung einer Chemotherapie abschwächen [342]. Präklinische Daten und klinische Studien legen vielmehr günstige Effekte von Fettsäuren aus Fischöl auf den therapeutischen Index unterschiedlicher zytotoxischer Chemotherapeutika nahe. So können langkettige n3-FS in präklinischen Modellen den für ein Abtöten von Tumorzellen wirksamen oxidativen Stress fördern und bewirken eine Steigerung der zytotoxischen Wirksamkeit unterschiedlicher Chemotherapeutika [343, 344]. n3-FS wirken kompetitiv antagonistisch zu n6-FS und können so die Balance inflammatorischer Eicosanoide beeinflussen und möglicherweise die lokale Produktion des tumorproliferationsfördernden Prostaglandin E2 [345] reduzieren. Nicht randomisierte klinische Studien zeigen ein besseres Ansprechen auf eine Chemotherapie sowohl bei Patienten mit Lungenkarzinom unter einer Supplementierung mit Fischöl [230] als auch bei Frauen mit fortgeschrittenem Brustkrebs unter einer Supplementierung mit der n3-FS-Docosahexaensäure (DHA) [346]. In einer randomisierten Studie ließ sich allerdings kein Einfluss von Fischöl auf das Therapieansprechen nachweisen [229].

Nach traumatischen Schäden von Nervengewebe können n3-FS neuroprotektive Wirkungen entwickeln [347, 348]. Dies könnte auch hinsichtlich der klinisch relevanten neuropathischen Nebenwirkungen bestimmter Zytostatika (z. B. Platin, Vincaalkaloide, Taxoide) von Interesse sein. Tatsächlich konnte in einer kleinen randomisiert kontrollierten Studie an 20 Patientinnen mit Mammakarzinom gezeigt werden, dass die orale Gabe von n3-FS (2 g/Tag) parallel zu einer Chemotherapie mit Paclitaxel die Inzidenz einer Neuropathie von 60 auf 30% signifikant verminderte [349]. In einer größeren randomisierten Studie (n=90) mit anderem primärem Zielparame- ter fand sich bei Patienten mit Lungenkarzinom, die mit einer Platin/Paclitaxel-Kombinationstherapie

behandelt wurden, unter der Gabe eines fischöhlhaltigen Trinksupplements eine signifikant geringere Neuropathieinzidenz [229]. Ohne Daten zu möglichen Langzeiteffekten kann diese Behandlung jedoch nicht generell empfohlen werden. Siehe auch Empfehlung Nr. 28.

9 Ernährung bei Hochdosistherapie und hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HZT)

Empfehlung 42:

Die Indikation für eine enterale Sondenernährung bei autolog und allogent transplantierten Patienten unterscheidet sich nicht prinzipiell von der bei anderen malignen Erkrankungen. Bestehen – bei besonderer Beachtung eines erhöhten lokalen Blutungs- und Infektionsrisikos durch die Sonde – keine Kontraindikationen gegen eine enterale Ernährung, so sollte dieses Verfahren einer parenteralen Ernährung vorgezogen werden (B). Bestehen eine Mukositis oder eine gastrointestinale Graft-versus-Host-Disease (GvHD), dann kann frühzeitig eine parenterale Ernährung erfolgen (C).
(starker Konsens 100%)

Kommentar: Zahlreiche Studien belegen die grundsätzlichen Vorteile der enteralen Ernährung gegenüber der parenteralen Ernährung. Die enterale Ernährung verursacht weniger Nebenwirkungen, reduziert die Inzidenz von Infektionen und induziert eine raschere Zellregeneration. Dies konnte auch für Patienten in der myoablativen Konditionierung für HZT gezeigt werden [350]. Eine parenterale Ernährung wird nach autologer HZT nur in einem Teil der Fälle, nach allogener HZT jedoch wegen einer ausgeprägten Mukositis und GvHD-bedingter Gastrointestinalschäden häufiger und für längere Zeiträume erforderlich sein [351].

Empfehlung 43:

Die supplementierende Gabe von parenteralem Glutamin zur Reduktion unerwünschter Wirkungen einer Hochdosistherapie mit anschließender HZT wird aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht empfohlen.
(B; starker Konsens)

Kommentar: Es wurde vermutet, dass Glutamin die Schwere und Dauer der Mukositis nach HZT senken kann. In einer randomisierten, kontrollierten Studie an 83 normal ernährten Kindern mit HZT konnte gezeigt werden, dass eine mit Glutamin supplementierte parenterale Ernährung (Alanin-Glutamin-Dipeptid 0,4 g/kg/Tag über 23 Tage) keinen Vorteil hinsichtlich des Verlaufs der Mukositis hat [352]. In einer anderen kleinen randomisierten, kontrollierten Studie an 32 Patienten wurde ebenfalls kein Vorteil durch Supplementierung von parenteraler Ernährung mit Glutamin (Alanin-Glutamin-Dipeptid 0,57 g/kg/Tag über 19 Tage) beobachtet [353]. Wegen der eher kleinen Studien wurde eine „B-Empfehlung“ formuliert. Siehe auch Empfehlungen Nr. 29, 35 und 40.

10 Ernährung und Verhalten nach kurativer Tumortherapie/Tumorheilung

Empfehlung 44:

Nach kurativer Tumorbehandlung sollten Maßnahmen durchgeführt werden, die ein metabolisches Syndrom vermindern oder vermeiden. Hierzu gehören regelmäßige körperliche Aktivitäten von 10–20 MET-Stunden pro Woche sowie eine Energiezufuhr, die die Bedarfsdeckung nicht übersteigt.
(B; starker Konsens 100%)

Kommentar: Seit der Untersuchung von Calle et al. [354] ist die Assoziation zwischen Adipositas und dem Risiko für mehrere – wenn nicht sogar die meisten – Krebsarten offensichtlich. Die Ergebnisse von Beobachtungsstudien weisen daneben darauf hin, dass eine Ernährung mit hohem glykämischen Index und hoher glykämischer Last sowohl das Risiko für Karzinome der Prostata, des Kolorektums und des Pankreas [355] als auch das Rezidivrisiko und das Überleben nach Primärbehandlung eines Kolonkarzinoms erhöht [356].

Für einige Entitäten wie Brust- und Darmkrebs konnte darüber hinaus eine Assoziation zwischen Tumorinzidenz und der durchschnittlichen körperlichen Aktivität nachgewiesen werden [357–361]. Inzwischen wurde gezeigt, dass mit geeigneten Programmen eine Gewichtskontrolle und eine Steigerung der Bewegung bei Personen mit erhöhtem Darmkrebsrisiko erreicht werden kann [362]. Diese Maßnahmen bieten sich auch für „Cancer Survivors“ an. Insbesondere Personen, die vor der Tumordiagnose Übergewichtig waren, weisen ein erhöhtes Risiko für Zweitumoren auf und sollten besonders dringlich an den empfohlenen Maßnahmen teilnehmen [363].

Das metabolische Äquivalent (engl. metabolic equivalent task; MET) beschreibt den Stoffwechselumsatz eines Menschen im Verhältnis zu seinem Körpergewicht, wobei 1 MET dem Umsatz von 3,5 ml (Männer) bzw. 3,15 ml (Frauen) Sauerstoff pro kg Körpergewicht pro Minute entspricht. Eine andere Definition bezeichnet als 1 MET einen Energieverbrauch von 4,2 kJ (1 kcal) je kg Körpergewicht pro Stunde. Beide Definitionen entsprechen in etwa dem Ruheumsatz des Körpers. Moderate körperliche Aktivität entspricht etwa einem Energieverbrauch von 3–6 MET, intensive Anstrengungen hingegen von über 6 MET [364].

Empfehlung 45:

Zur Verminderung des Rezidivrisikos nach Primärbehandlung einer Brustkrebserkrankung bei Frauen sollte eine Ernährung reich an Gemüse und Obst in Kombination mit Bewegungstherapie angeboten werden.
(B; starker Konsens)

Kommentar: Eine gemüse- und obstreiche Ernährung (Stichwort „5 Portionen Gemüse/Obst pro Tag“) in Kombination mit körperlicher Aktivität hat nachweislich einen protektiven Effekt [365]. Auch hohe β -Karotinspiegel als Marker eines hohen Gemüseverzehr sind mit einer verminderten Brustkrebsrezidivrate assoziiert [366]. In einer großen prospektiven randomisierten Studie (WINS Trial) an 2437 Frauen nach kurativer Brustkrebserkrankung resultierte eine über 5 Jahre durchgeführte Beratung und Anleitung zu einer fettreduzierten Kost in einer deutlichen Reduktion des Fettverzehr und des Körpergewichts und war mit einer grenzwertig signifikanten Verminderung der Tumorrezi-

divrate assoziiert [367]. Die zweite große randomisierte Interventionsstudie (WHEL Trial) zielte auf eine Steigerung des Gemüseverzehrs und Senkung des Fettverzehrs bei 3088 Frauen nach Brustkrebsbehandlung. Nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 7 Jahren ergaben sich zwischen den Behandlungsgruppen allerdings keine Unterschiede in der Rezidivrate und der Mortalität [368]. Eine sekundäre Analyse der Daten dieser Studie ergab später, dass ein hoher Gemüseverzehr zu Beginn der Studie signifikant mit einer geringeren Rezidivrate korrelierte [369].

Empfehlung 46:

Das Einhalten einseitiger Diäten oder die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln und Mikronährstoffpräparaten zur Rezidivprophylaxe wird nicht empfohlen.
(KKP; starker Konsens)

Kommentar: Es liegen keine zuverlässigen Daten vor, die eine Einschätzung der Wirkung betont fettarmer oder kohlenhydratarmer Diäten auf die Tumorinzidenz oder das Tumorrezidivrisiko erlauben. Die Compliance für einseitige Diäten ist jeweils gering [370, 371]. Die aktuelle epidemiologische Datenlage zeigt nur geringe Auswirkungen der Nahrungswahl auf die Tumorinzidenz insgesamt [372–375]. Ein hoher Konsum an rotem Fleisch (Rind, Schwein, Hammel) steigert das Risiko für Kolonkarzinome [373, 375], Mammakarzinome [376] und die Gesamt-tumor-mortalität [377]. Protektive Effekte von Gemüse und Obst betreffen v. a. eine diskrete Risikominderung für nikotin- und alkoholassoziierte Tumorentitäten [378]. Andererseits findet sich eine zuverlässige Evidenz für eine Verminderung der Gesamtmortalität (und insbesondere der kardiovaskulären Mortalität) durch eine gemüse- und obstreiche Ernährung [372]. Deshalb sollte eine solche Kost auch Patienten nach Tumorheilung empfohlen werden. Etwa 50% aller Tumorpatienten nehmen komplementäre Präparate ein [379]; Multivitaminprodukte machen einen großen Teil davon aus [380]. Eine nicht speziell auf Tumorerkrankungen gezielte Metaanalyse von 68 randomisierten Präventionsstudien mit über 230 000 Teilnehmern ergab keine Hinweise auf protektive Effekte durch die Einnahme von Antioxidanzien, jedoch eine gering erhöhte Mortalität bei Einnahme von β -Karotin, Vitamin A oder Vitamin E [381]. In einer prospektiven Beobachtung von über 290 000 Männern war die häufige Einnahme von Multivitaminpräparaten mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für ein fortgeschrittenes Prostatakarzinom und einer erhöhten Mortalität an Prostatakarzinom assoziiert [382]. Die Einnahme von Multivitaminpräparaten bei Patienten mit frühen Stadien eines Kolonkarzinoms war mit keiner Verbesserung der Rezidiv- oder Überlebensrate assoziiert [334]. Ristow und Mitarb. beobachteten, dass die Einnahme von Vitamin C (1000 mg) und Vitamin E (400 IE) ungünstige metabolische Wirkungen hat und eine Verbesserung der Insulinempfindlichkeit durch körperliche Aktivität antagonisiert [383]. Bereits 1994 wurde eine Risikosteigerung für das Auftreten von Lungenkarzinomen bei Rauchern beschrieben, die über mehrere Jahre hochdosiert β -Karotin (25 mg/Tag) einnahmen [384]. In der SELECT-Studie fand sich eine nicht signifikant erhöhte Inzidenz von Prostatakarzinomen bei langjähriger Einnahme von Vitamin E (400 IE/Tag), nicht jedoch von Selen (200 μ g/Tag) aus Selenomethionin [383]. Dagegen fand sich in einer prospektiven Beobachtungsstudie bei 4459 Männern mit primär operablem Prostatakarzinom eine um den Faktor 2,6 höhere Mortalität für diejenigen, die mehr als 140 μ g/Tag Selen supplementierten [385]. In einer randomisierten Studie an 14641

US-Ärzten blieb die kombinierte Einnahme von Vitamin E (400 IU/Tag) und Vitamin C (500 mg/Tag) jedoch ohne Einfluss auf das Risiko für einzelne Tumoren sowie auf das Gesamt-tumor-risiko [386]. Eine Empfehlung für die Einnahme von Mikronährstoffpräparaten lässt sich aus diesen Daten nicht ableiten. Über mögliche Zusammenhänge zwischen dem Vitamin-D-Status und der Entstehung bzw. dem Verlauf maligner Erkrankungen erschienen bisher ca. 8000 englischsprachige Publikationen. Eine im Oktober 2013 erschienene Metaanalyse zu diesem Thema hält solche Zusammenhänge für wahrscheinlich, verzichtet aber auf die Annahme einer Kausalität [387]. Ein aktueller systematischer Review [388] sowie eine sequenzielle Metaanalyse [389] sahen keine Vorteile einer oralen Vitamin-D-Supplementierung auf die Tumorinzidenz. Für die Prävention und Therapie relevante Folgerungen, die über eine Vitaminsupplementierung bis zum Tagesbedarf hinausgehen, bieten sich bislang nicht an.

11 Supportive Ernährungstherapie in der palliativen Tumorthherapie und in der Sterbephase



Empfehlung 47:

Auch bei unheilbar kranken Tumorpatienten sollte auf eine ausreichende Nahrungsaufnahme geachtet werden, da die Überlebenszeit auch bei diesen Patienten stärker durch eine Unterernährung als durch die Grunderkrankung eingeschränkt sein kann.
(KKP; starker Konsens)

Kommentar: Jeder Mensch hat einen Anspruch auf eine ausreichende Ernährung [29]. Bei Einschränkungen der natürlichen Form der Nahrungsaufnahme dienen pflegerische und ärztliche Maßnahmen sowohl der Deckung des lebensnotwendigen Bedarfs als auch der Befriedigung der natürlichen Bedürfnisse von Hunger und Durst mit dem Ziel der Ermöglichung einer optimalen Teilhabe am Leben in der Gesellschaft. Andererseits muss der Arzt in Situationen, in denen die Indikation nicht mehr gegeben ist, bereit sein, einen Abbruch der Ernährungstherapie zu erwägen [29]. In diesem Spannungsfeld sind mögliche Behandlungsziele und Vorgehensweisen ausführlich gemeinsam mit dem Patienten und den Angehörigen zu erläutern und abzuwägen. Ist unter Berücksichtigung der durch die Tumorerkrankung begrenzten mutmaßlichen Lebenszeit zu erwarten, dass ein progredienter Gewichtsverlust die Lebensqualität des Patienten zunehmend einschränkt, so können Maßnahmen zur Steigerung der Nahrungszufuhr im Rahmen eines Supportivkonzepts sinnvoll sein. Dies ist umso eher zu fordern, wenn der Gewichtsverlust Begleiterscheinung oder Folge einer palliativen antitumoralen Behandlung – also iatrogen mitbedingt ist. In der heutigen Onkologie werden – unter Ausnutzung der zunehmenden Anzahl potenziell wirksamer antitumoraler Substanzen – oft nacheinander mehrere palliative Therapiekonzepte eingesetzt mit häufig unerwünschten Begleitwirkungen auf die Nahrungsaufnahme und die Körperreserven. Es bleibt allerdings festzustellen, dass bisher nur wenige Daten aus qualitativ guten Studien vorliegen, die den Stellenwert einer gezielten Ernährungstherapie untersuchten. Etabliert ist jedoch, dass eine uneingeschränkte, d. h. nicht an der Ernährungssituation orientierte Entscheidung zu einer künstlichen Ernährung parallel zu einer Tumorthherapie nicht indiziert ist und eher zu erhöhten Komplikationsraten führt [159, 390].

In der palliativen Situation kann parallel zu einer Strahlentherapie eine individuelle Ernährungsbetreuung die Nahrungsaufnahme und die Lebensqualität [129, 130], Dekubitalgeschwüre [391] und möglicherweise sogar die Überlebenszeit signifikant verbessern [135]. Bei ausgewählten Karzinompatienten mit fortgeschrittener Erkrankung und erheblicher Einschränkung der Nahrungsaufnahme aufgrund einer Dünndarminsuffizienz kann eine eskalierende Ernährungstherapie einschließlich heimparenteraler Ernährung die Lebenszeit verlängern [156, 392, 393]. Andere Autoren beobachteten, dass durch parenterale supplementierende Ernährung sich nur dann eine Verbesserung von Lebensqualität und Überlebenszeit ergibt, wenn bei Einleitung der Ernährungstherapie zumindest eine körperliche Leistungsfähigkeit mit einem WHO-Leistungsindex ≤ 2 vorliegt [394].

Mehrere Fachgesellschaften (DGEM, ESPEN, ASPEN, AGA u.a.) halten auch künstliche Ernährungsmaßnahmen dann für erwägenswert, wenn die mutmaßliche Lebenserwartung bei zumindest 1–3 Monaten liegt [9, 100, 162, 390, 395]. Eine Abschätzung der Lebenserwartung ist schwierig [396], kann sich aber an relevanten Parametern wie Tumorausbreitung, Leistungsindex und Ausmaß einer systemischen Inflammation orientieren [25, 397].

Empfehlung 48:

In der Sterbephase soll die Zufuhr von Nahrung (KKP) und Flüssigkeit (A) allein symptomorientiert erfolgen.
(starker Konsens)

Kommentar: Weil der Beginn der Sterbephase wissenschaftlich nicht weiter objektivierbar ist, kann eine ernährungsmedizinische Intervention in dieser Lebensphase keinem evidenzbasierten Algorithmus folgen [29]. In der Sterbephase stehen allein die Linderung der Symptome von Hunger und Durst im Vordergrund [398]. Die Hilfe besteht in palliativmedizinischer Versorgung und damit auch in Beistand und Sorge für die Basisbetreuung. Dazu gehören nicht immer Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr, da sie für Sterbende eine schwere Belastung darstellen können [398]. Für das Stillen von Hunger und Durst genügen in den meisten Fällen geringe Mengen von Nahrung und Flüssigkeit. In einer prospektiven Beobachtung bei Patienten einer Hospizstation berichteten 20 von 32 Patienten nie, 11 nur anfangs über Hunger und 20 nie oder nur anfangs über Durst [399]. Eine routinemäßige parenterale Flüssigkeitsgabe (Hydrierung) verbesserte in einer randomisierten und plazebokontrollierten Studie (1000 vs. 100 ml/Tag) weder Symptome noch die Lebensqualität oder das Überleben [400].

Da gelegentlich Angehörige eine parenterale Ernährung oder Hydrierung erwarten [401], muss der Arzt „in Situationen, in denen die Indikation nicht mehr gegeben ist (v.a. bei Wirkungslosigkeit, bei therapierefraktären Komplikationen, im unmittelbaren Sterbeprozess), bereit sein, die Entscheidung zum Abbruch der Ernährungstherapie zu treffen und dies dem Patienten, ggf. seinem Stellvertreter und den Angehörigen aber auch dem Behandlungsteam nachvollziehbar vermitteln“ [29].

Empfehlung 49:

Durch Exsikkose induzierte Verwirrheitszustände können durch die parenterale (intravenöse oder subkutane) Infusion von Elektrolytlösungen kontrolliert werden.
(C; starker Konsens)

Kommentar: Akute Verwirrheitszustände treten bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung häufig auf. Solche Zustände sind meist multifaktoriell verursacht, aber dennoch bei einem Teil auch terminal erkrankter Personen reversibel [402]. Während eine routinemäßige parenterale Hydrierung terminal Kranken keinen Vorteil bringt [400], kann eine durch Exsikkose ausgelöste Verwirrtheit durch Rehydrierung reversibel sein [402–404]. Besteht bei einem terminal kranken und exsikkierten Patienten mit Bewusstseinstörung Unklarheit, ob der Bewusstseinszustand irreversible Folge der Sterbephase oder reversibler Ausdruck der Dehydrierung mit z. B. durch Niereninsuffizienz bedingter Medikamententoxizität ist, so kann ein Versuch mit 1 Liter parenteral verabreichter Elektrolytlösung durchgeführt werden. Erfolgt keine Verbesserung der Vigilanz sollte die parenterale Flüssigkeitsgabe nicht fortgesetzt werden [400, 402].

Interessenkonflikt

Gemäß den AWMF-Richtlinien wurden die bestehenden potenziellen Interessenkonflikte zu Beginn der Leitlinienarbeit von allen Autoren bzw. Arbeitsgruppenmitgliedern dargelegt. Die Autoren/Arbeitsgruppenmitglieder haben bei folgenden Punkten entsprechende Angaben gemacht: Berater- bzw. Gutachter Tätigkeit oder Mitglied eines wissenschaftlichen Beirats eines Unternehmens: J. Arends, H. Bertz, S. C. Bischoff, R. Fietkau, E. Holm, I. Schmid.

Vortragshonorare von Unternehmen: J. Arends, H. Bertz, S. C. Bischoff, R. Fietkau, E. Holm, M. Horneber, E. Hütterer, I. Schmid.
Finanzielle Zuwendungen für Forschungsvorhaben vonseiten eines Unternehmens: J. Arends, H. Bertz, S. C. Bischoff, R. Fietkau
Die anderen Autoren haben keinen Interessenkonflikt. Einzelheiten sind im Leitlinienreport des Leitlinien-Updates Klinische Ernährung, der über die Internetseite der AWMF abrufbar ist, hinterlegt.

Institute

- ¹ Klinik für Tumorbiologie, Freiburg im Breisgau
- ² Klinik Innere Medizin I, Universitätsklinik, Hämatologie/Onkologie/Stammzelltransplantation, Sektion Ernährungsmedizin, Freiburg
- ³ Institut für Ernährungsmedizin, Universität Hohenheim, Stuttgart
- ⁴ Strahlenklinik, Universitätsklinikum Erlangen
- ⁵ Klinische und Experimentelle Ernährungsmedizin, Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Erlangen
- ⁶ Universitätsklinikum Mannheim
- ⁷ Klinik für Innere Medizin 5, Schwerpunkt Onkologie/Hämatologie, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Klinikum Nürnberg
- ⁸ Universitätsklinik für Innere Med. I, Onkologie 6i, Wien
- ⁹ Hamm-Kliniken GmbH & Co. KG, Klinik Nahetal, Bad Kreuznach
- ¹⁰ Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum der Universität München

Tab. 1 Screening und Assessment.

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Methods	Outcome	Results
			N	Characteristics		
Bozzetti et al. 2012 [43]	IIb	multicenter cohort study	1453	nutritional status of cancer outpatients screened according to the NRS-2002 score; score ≥ 3 indicates "nutritional risk"	prevalence and rate of malnutrition and of nutritional risk in cancer outpatients and the need for a nutritional intervention; association of some patient-related, tumour-related and therapy-related variables with the nutritional risk	32 % of outpatients were at nutritional risk; primary tumour site, Eastern Cooperative Oncology Group score and presence of anorexia or fatigue were significantly associated with the nutrition risk score
Gavazzi et al. 2011 [44]	III	observational study	100	patients' nutritional status investigated with anthropometric, biochemical, inflammatory and functional variables; nutritional risk evaluated with the Nutritional Risk Screening 2002; QoL evaluated using the Functional Assessment of Anorexia/ Cachexia Therapy questionnaire	relationship between nutritional status, disease stage and quality of life (QoL)	36 patients were malnourished or at risk for malnutrition; patients with NRS ≥ 3 significantly greater percentage of stage IV gastric cancer (53.3 v. 20.0%; $P < 0.001$) and pathological values of C-reactive protein (48 v. 22%; χ^2 test $P = 0.023$); no correlation was found with the site of tumour; NRS was negatively associated with QoL ($P < 0.001$); NRS directly correlated with tumour stage ($P = 0.005$)
Ryu et al. 2010 [46]	III	observational study	80	patients with no evidence of recurrent disease and no loss to follow-up after curative surgery for gastric cancer (9 patients underwent total gastrectomy and 71 patients subtotal gastrectomy)	evaluate the prevalence of preoperative and postoperative malnutrition and the relationships between objective and subjective nutritional assessment of gastric cancer patients	the prevalence of malnutrition at admission was 31 % by SGA and 43 % by NRS-2002. At admission, the anthropometric data were lower in the malnourished groups defined by the SGA and NRS-2002 assessments, but did not differ between the groups using the NRI assessment. Body weight (BW), body mass index (BMI), triceps skin fold and midarm circumference were significantly reduced, but the total lymphocyte count, albumin, protein, cholesterol and serum iron levels did not decrease during the postoperative period. Six months after surgery, there was a good correlation between the nutritional assessment tools (SGA and NRS-2002) and the other nutritional measurement tools (BW, BMI, and anthropometric measurements). However, 12 mo after surgery, most patients who were assessed as malnourished by SGA and NRS-2002 had returned to their preoperative status, although their BW, BMI, and anthropometric measurements still indicated a malnourished status

Tab. 1 (Fortsetzung)

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Methods	Outcome	Results
			N	Characteristics		
Stratton et al. 2004 [48]	III	observational study	398	groups of patients were consecutively screened using 'MUST' (malnutrition universal screening tool) and: (1) MEREK Bulletin (MEREK) and Hickson and Hill (HH) tools (N = 50); (2) nutrition risk score (NRS) and malnutrition screening tool (MST; N = 75); (3) short-form mini nutritional assessment (MNA-tool; N = 171); (4) subjective global assessment (SGA; N = 50); (5) Doyle undernutrition risk score (URS; N = 52)	compare the prevalence of malnutrition risk assessed by MUST and a variety of other published tools in both hospital outpatients and inpatients; to investigate the concurrent validity of 'MUST' with these other published tools and to assess whether the same patients are identified as malnourished; to compare the ease of use of 'MUST' with these other published tools	using 'MUST', the prevalence of malnutrition risk ranged from 19–60% in inpatients and 30% in outpatients. 'MUST' had 'excellent' agreement (k = 0.775–0.893) with MEREK, NRS and SGA tools, 'fair–good' agreement (k = 0.551–0.711) with HH, MST and MNA-tool tools and 'poor' agreement with the URS tool (k = 0.255). When categorization of malnutrition risk differed between tools, it did not do so systematically, except between 'MUST' and MNA-tool (P = 0.0005) and URS (P = 0.039). 'MUST' and MST were the easiest, quickest tools to complete (3–5 min). The present investigation suggested a high prevalence of malnutrition in hospital inpatients and outpatients (19–60% with 'MUST') and 'fair–good' to 'excellent' agreement beyond chance between 'MUST' and most other tools studied. 'MUST' was quick and easy to use in these patient groups
Prado CM et al. 2009 [62]	IIa	prospective, cross-sectional study	55	women with metastatic breast cancer resistant to anthracycline and/or taxane treatment; an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0, 1, 2, or 3; creatinine of < 1.5 times the upper limit of normal; an aspartate aminotransferase or alanine aminotransferase of ≤ 350 IU/L; bilirubin of ≤ 500 $\mu\text{mol/L}$; and adequate bone marrow reserve with a neutrophil count of $\geq 1.0 \times 10^9/\text{L}$	to determine if sarcopenia was associated with a higher incidence of toxicity and a shorter time to tumor progression (TTP)	approximately 25% of patients were classified as sarcopenic, and this feature was seen in normal weight, overweight, and obese individuals. Toxicity was present in 50% of sarcopenic patients, compared with only 20% of nonsarcopenic patients (P = 0.03), and TTP was shorter in sarcopenic patients (101.4 days; CI 59.8–142.9) versus nonsarcopenic patients (173.3 days; CI 126.1–220.5; P = 0.05)

Tab. 1 (Fortsetzung)

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Methods	Outcome	Results
Jang RW et al. 2014 [63]	III	observational study	N 1,655	Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), Palliative Performance Scale (PPS), and Karnofsky Performance Status (KPS) were completed by physicians for each new patient	the purpose of this study was to provide survival estimates for outpatients with advanced cancer, using the ECOG, PPS, KPS scales, and to compare their ability to predict survival	measures were completed for 1,655 patients. Performance status delineated survival well for all three scales according to the log-rank test for trend (P<0.001). Survival was approximately halved for each worsening performance level. Median survival times, in days, for each ECOG level were: ECOG 0, 293; ECOG 1, 197; ECOG 2, 104; ECOG 3, 55; and ECOG 4, 25.5. Median survival times, in days, for PPS (and KPS) were: PPS/KPS 80 – 100, 221 (215); PPS/KPS 60 – 70, 115 (119); PPS/KPS 40 – 50, 51 (49); PPS/KPS 10 – 30, 22 (29). The C-statistic was similar for all three scales and ranged from 0.63 – 0.64
Richards CH et al. 2012 [78]	III	retrospective correlation study	174	image analysis of CT scans was used to measure total fat index (cm ² /m ²), subcutaneous fat index (cm ² /m ²), visceral fat index (cm ² /m ²) and skeletal muscle index (cm ² /m ²). Systemic inflammatory response was measured by serum white cell count (WCC), neutrophil:lymphocyte ratio (NLR) and the Glasgow Prognostic Score (mGPS)	relationships between CT measured parameters of body composition and the systemic inflammatory response in patients with primary operable colorectal cancer	there were no relationships between any parameter of body composition and serum WCC or NLR. There was a significant relationship between low skeletal muscle index and an elevated systemic inflammatory response, as measured by the mGPS (P = 0.001). This was confirmed by linear relationships between skeletal muscle index and both C-reactive protein (r = -0.21, P = 0.005) and albumin (r = 0.31, P < 0.001). There was no association between skeletal muscle index and tumour stage
Proctor M] et al. 2011 [79]	IIb	cohort study	9608	measurement of C-reactive protein, albumin and calcium (and liver function tests); cancers were grouped by tumour site in accordance with International Classification of Diseases 10 (ICD 10)	the aim of the present study was to examine the relationship between an inflammation-based prognostic score (mGPS), biochemical parameters, tumour site and survival in patients with cancer of the Glasgow Inflammation Outcome Study	on follow-up, there were 6005 (63 %) deaths of which 5122 (53 %) were cancer deaths. Increasing age, male gender and increasing deprivation was associated with a reduced 5-year overall and cancer-specific survival (all P < 0.001). An elevated mGPS, adjusted calcium, bilirubin, alkaline phosphatase, aspartate transaminase, alanine transaminase and γ-glutamyltransferase were associated with a reduced 5-year overall and cancer-specific survival (independent of age, sex and deprivation in all patients sampled). An increasing mGPS was predictive of a reduced cancer-specific survival in all cancers (all P < 0.001)

Tab. 2 Energie- und Nährstoffbedarf.

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients		Methods	Outcome	Results
			N	Characteristics			
Knox et al. 1983 [88]	Ia	controlled clinical cohort study	200	heterogeneous hospitalized cancer patients: 77 males and 123 females with a variety of tumor types: 44% with gastrointestinal malignancy, 29% with gynecologic malignancy, and 19% with a malignancy of genitourinary origin	nutritional assessment including anthropometric assessment and evaluation of immunologic and secretory protein status; resting energy expenditure (REE) was measured by bedside indirect calorimetry; measured resting energy expenditure (REE-M) was compared with expected energy expenditure (REE-P) as defined by the Harris-Benedict formula; patients were classified as hypometabolic (REE less than 90% of predicted), normometabolic (90–110% of predicted) or hypermetabolic (greater than 110% of predicted)	measuring and evaluating REE in a large series of cancer patients and to evaluate the possible determinants of energy expenditure in this patient population	59% of patients exhibited aberrant energy expenditure outside the normal range; 33% were hypometabolic (79.2% REE-P), 41% were normometabolic (99.5% REE-P), and 26% were hypermetabolic (121.9% REE-P) ($P < 0.001$); aberrations in REE were not due to age, height, weight, sex, nutritional status (% weight loss, visceral protein status), tumor burden (no gross tumor, local, or disseminated disease), or presence of liver metastasis; hypermetabolic patients had significantly longer duration of disease ($p < 0.04$) than normometabolic patients (32.8 vs. 12.8 months)
Dempsey et al. 1986 [89]	III	observational study	73	patients with biopsy proven and pathologically staged adenocarcinomas of the colon and rectum	resting energy expenditure (REE) was measured by indirect calorimetry and compared with predicted energy expenditure (PEE), which was calculated from the Harris-Benedict formulas; nutritional and tumor characteristics were examined	energy expenditure in patients who have colorectal cancer with varying stages of disease and the possible determinants of energy expenditure in patients who have the same type of tumor	49% of patients had abnormal REE (normal = $PEE \pm 10\%$); one quarter of the patients were hypometabolic (REE less than 90% PEE); no differences in nutritional status, as judged by the percent of weight loss and visceral protein levels, between those patients in the hypometabolic, normometabolic, or hypermetabolic categories; no significant relationships between energy expenditure and the tumor burden; the mean duration of disease in the normometabolic group was 4.5 months, while the hypometabolic and hypermetabolic groups had mean durations of 9.5 and 14.2 months, respectively
Moses et al. 2004 [91]	Ib	randomised, controlled	24; IG: 9; CG: 15	advanced pancreatic cancer	total energy expenditure was measured using doubly labelled water and REE determined by indirect calorimetry; patients were randomised to either oral nutritional supplement: two cans per day of either an n-3 fatty acid containing oral nutritional supplement or an identical supplement without n-3 fatty acids for an 8-week period; measurements were repeated at 8 weeks	total energy expenditure (TEE), resting energy expenditure (REE) and physical activity level (PAL) in home-living cachectic patients; influence of an energy and protein dense oral supplement either enriched with or without the n-3 fatty acid eicosapentaenoic acid (EPA)	patients with advanced pancreatic cancer were hypermetabolic; REE, TEE and PAL of patients who received the control supplement did not change significantly; TEE and PAL increased significantly in those who received the n-3 (EPA) enriched supplement; the control supplement did not influence the physical activity component of TEE; administration of the supplement enriched with EPA was associated with an increase in physical activity

Tab. 2 (Fortsetzung)

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Methods	Outcome	Results
Winter et al. 2012 [109]	IIb	controlled, quasi-experimental study	N 20	Characteristics 10 male non-small cell lung cancer patients (NSCLC) and 10 healthy matched controls	whole-body [(13)C]leucine and [(3)H]glucose kinetics were assessed in NSCLC patients and healthy matched controls during a euglycemic, hyperinsulinemic clamp under conditions of isoaminoacidemia followed by hyperaminoacidemia	(1) does the presence of insulin resistance attenuate protein anabolism, thereby contributing to muscle loss? (2) does hyperaminoacidemia, equivalent to a generous supply of amino acids, combined with hyperinsulinemia have the capacity to stimulate protein synthesis without impairing glucose disposal? postabsorptive glucose and protein kinetics were comparable between groups; glucose uptake was significantly lower in NSCLC patients during hyperinsulinemia; during concurrent isoaminoacidemia, protein breakdown was suppressed in both, but rates were elevated in NSCLC; rates of synthesis did not change, resulting in reduced net protein balance (synthesis – breakdown) in response to insulin in NSCLC; with subsequent hyperaminoacidemia, synthesis increased significantly with no further change in breakdown, resulting in similar increase in net balance between groups
Breitkreutz et al. 2005 [115]	IIb	randomised, controlled	23; group A: 11, group B: 12	moderately malnourished patients with gastrointestinal carcinomas	patients were randomised to receive either a conventional diet supplying 35 nonprotein kcal and 1.1 g of protein/kg per day (group A) or a fat-enriched artificial liquid diet (20 nonprotein kcal/kg per day) plus normal meals (group B) for a period of eight weeks, i. e., from the first to the third chemotherapy cycle; the fat content of the artificial diet was 66% of the nonprotein calories; the day before the nutritional interventions, and again after four and eight weeks, body compartments were determined using bioelectrical impedance analysis, lymphocyte subpopulations were quantified using flow cytometry, and some aspects of the quality of life were rated using four linear analog self-assessment (LASA) scales	effects of a high-fat diet, particularly on body composition consumption of non-protein calories did not differ significantly between the two patient groups; an average weight gain in group B contrasted with an average weight loss in group A after four (P<0.01) and eight weeks (P<0.05); fat-free mass showed an intergroup difference in favor of group B after eight weeks (P<0.05); body cell mass was maintained throughout the study in group B, but declined significantly up to weeks 4 and 8 in group A (intergroup difference: P<0.05 and 0.01, respectively); a decrease in the total lymphocyte count by 559 cells/μl occurred with the fat-enriched diet (P<0.05); several aspects of the quality of life were rated to be better in group B than in group A, although not all differences reached statistical significance

Tab. 3 Nahrungszufuhr und Bewegungstraining.

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Methods	Outcome	Results
Isenring et al. 2004 [128]	lb	randomised, controlled	<p>N</p> <p>60 IG: intensive nutrition intervention (NI; n = 29); CG: usual care (UC; n = 31)</p>	<p>Characteristics</p> <p>patients with head, GI and neck cancer</p> <p>patients were randomised to receive intensive, individualised nutrition counseling 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</p>	<p>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</p>	<p>the NI group maintained body weight over 12 weeks (mean change = -0.4 kg) compared with those receiving UC who had a significantly greater deterioration in weight (mean change = -4.7 kg) ($P < 0.001$). Changes in fat-free mass (FFM) over time were clinically significant with the NI group resulting in a mean gain of 0.5 kg and the UC group a mean loss of 1.4 kg 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</p>
Ravasco et al. 2005 [129]	lb	randomised, controlled	<p>75; group 1: 25, group 2: 25, group 3: 25</p>	<p>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</p>	<p>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</p>	<p>energy and protein intake after RT increased in both groups 1 and 2 ($P \leq 0.05$; $P \leq 0.006$); both energy and protein intake decreased 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</p>

Tab. 3 (Fortsetzung)

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Methods	Outcome	Results
Ravasco et al. 2005 [130]	Ib	randomised, controlled	N 111; 3 groups (each N = 37)	Characteristics colorectal cancer (CRC) patients 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 end, and 3 months after radiotherapy	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, 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]	IIb	quasi-experimental study	38	individually adjusted counseling by a dietitian compared to standard nutritional care (SC)	the effect of individual dietary counseling (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 ($P = 0.02$)
Lighthart-Mellis et al. 2013 [132]	IIa	controlled clinical study	65; CG: 37, IG: 28	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

Tab. 3 (Fortsetzung)

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Characteristics	Methods	Outcome	Results
Poulsen et al. 2014 [133]	Ib	prospective, randomised, controlled	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
Ravasco et al. 2012 [135]	Ib	prospective, randomised, 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 ($P = 0.001$). Median survival in group 3 was 4.9 y (30% died), in group 2 was 6.5 y (22% died), and in group 1 was 7.3 y (only 8% died); 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 ($P < 0.002$). 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; $P < 0.001$)
Baldwin et al. 2011 [136]	Ib	randomised, controlled	358; group 1 (CC): 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

Tab. 3 (Fortsetzung)

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Methods	Outcome	Results
		N		Characteristics		
Bozzetti et al. 2002 [156]	III	retrospective observational study	447	patients get a questionnaire. The questionnaire was pre-validated to different European centers aiming to investigate the frequency of CVC complications and the role of some potential risk factors	investigate frequency of (CVC) complications and to analyze the potential risk factors for complications requiring CVC removal in home parenteral nutrition (HPN) patients	the study was performed on 447 patients for a total of 110869 CVC-days. Complications occurred in about 1/4 of patients; approximately half were infections and about half required Central Venous Catheter removal. The Cox analysis showed that using the CVC 7 times/week and implanted ports were associated with a hazard ratio of 3 and 2.8, respectively. A reduced risk of removal (of about 40%) was associated with using CVC also for non-nutritional purposes (P=0.0016)
Scolapio et al. 1999 [158]	III	retrospective correlation study	225	conducting a retrospective review of medical records of all Mayo Clinic patients treated with HPN between 1975 and 1995. The probability of survival was calculated by using Kaplan-Meier analysis	survival of patients receiving home parenteral nutrition (HPN)	the overall probability of 5-year survival during HPN was 60%. The probability of survival at 5 years based on the primary disease was 92% for IBD, 60% for ischemic bowel, 54% for radiation enteritis, 48% for motility disorder, and 38% for cancer. The probability of 5-year survival stratified by age at initiation of HPN was as follows: younger than 40 years, 80%; 40 through 60 years, 62%; and older than 60 years, 30%. Most deaths during therapy with HPN were attributable to the primary disease. Among the 20 patients who died of an HPN-related cause, 11 deaths were from catheter sepsis, 4 from liver failure, 2 from venous thrombosis, and 2 from metabolic abnormalities
Oldervoll et al. 2011 [181]	IIb	randomised, controlled	231, IG: 121, CG: 110	IG: a physical exercise group (PEG) exercised under supervision 60 minutes twice a week for 8 weeks CG: control usual care group (UCG)	the primary outcome was physical fatigue (PF) measured by the Fatigue Questionnaire. Physical performance was a secondary outcome measured by the Shuttle Walk Test (SWT) and hand grip strength (HGS) test	36% of the PEG was lost to follow-up compared with 23% of the UCG, primarily as a result of disease progression. Seventy-eight PEG and 85 UCG patients completed the intervention. Analyses showed no significant between-group effects in PF. However, clinically and statistically significant between-group effects were found for the SWT and HGS test
Ferrioli et al. 2012 [15]	IIa	controlled clinical trial	IG: 162 CG: 20 (healthy persons)	daily life PA of cancer patients, monitored by a device that records time sitting/lying, time standing, time walking, number of steps taken, and walking cadence, was compared with 20 healthy volunteers	the aim of this study was to validate physical activity (PA) monitoring as a responsive outcome measure at different stages of disease and treatment, by verifying correlations between PA, performance score, and quality of life (QoL)	the PA of patients with resectable gastrointestinal cancer did not differ significantly from controls. In contrast, patients with advanced cancer took 45% fewer steps and spent an extra 2.8 hours/day lying/sitting (P=0.001). Patients undergoing neoadjuvant chemotherapy and surgery (5–6 weeks after operation) experienced a similar reduction in PA. There were significant correlations between PA and the physical and role domains as well as fatigue subscale of the EORTC QLQ-C30 scale

Tab. 3 (Fortsetzung)

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Methods	Outcome	Results	
		N		Characteristics			
Oldervoll et al. 2006 [179]	III	pilot study, phase-II-study	34	patients participated in a 50-minute group exercise program twice a week for 6 weeks. Physical performance was measured by three tests: "6-minute walk test", "timed repeated sit to stand", and "functional reach". Fatigue was measured by the Fatigue Questionnaire. QOL was assessed by the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire	effects of a physical exercise program on physical performance and quality of life (QOL) in a population with incurable cancer and a short life expectancy	the outcome variables were assessed before and after the intervention. The walk length increased and the "timed repeated sit to stand" was reduced ($P < 0.05$). Emotional functioning improved and physical fatigue was reduced ($P < 0.05$)	
Oldervoll et al. 2005 [185]	IIb	prospective phase II intervention study	101	patients who were diagnosed with incurable cancer and had a life expectancy of less than 1 year	primary aim of the present article was to identify palliative care patient populations who are willing to participate in and able to complete a group exercise/physical training program designed specifically for the individual patient	one hundred one consecutive patients were asked for inclusion. Sixty-three patients agreed to participate. Sixteen (25%) of the 63 patients dropped out after consent was given, but before the program started due to medical problems, social reasons, or death. Thus, 47 patients started the exercise program. Thirty-four patients completed the exercise program. A high proportion of incurable cancer patients were willing to participate (63%) in a structured exercise program. The attrition rate was high, but despite being severely ill, 54% of the patients completed the exercise period. This shows that a physical exercise program tailored to the individual patient is feasible in this population	
Hoffman et al. 2013 [184]	IIa	phase I of a II-phase study	7	participants with early-stage non-small cell lung cancer patients (NSCLC)	patients performed light-intensity walking and balance exercises in a virtual reality environment with the Nintendo Wii Fit Plus. Exercise started the first week after hospitalization for thoracotomy and continued for 6 weeks	goal of this feasibility study was to obtain descriptive information on the feasibility, acceptability, and safety of a home-based exercise intervention administered over the presurgical and postsurgical trajectory of the NSCLC patient	the intervention positively impacted end points such as cancer-related fatigue (CRF) severity; perceived self-efficacy for fatigue self-management, walking, and balance; CRF self-management behaviors (walking and balance exercises); and functional performance (number of steps taken per day). A home-based, light-intensity exercise intervention for patients after thoracotomy for NSCLC is feasible, safe, well tolerated, and highly acceptable showing positive changes in CRF self-management
Gulde et al. 2011 [180]	III	pilot study	11	palliative cancer patients over 18 years old with different diagnoses and Eastern Cooperative Oncology Group Scale performance status levels of between 1 and 3	patients were interviewed. Four main themes emerged: routines of everyday life, less fatigue, professional guidance, and hope. The first theme comprised two categories: something to do, and being together with others in a similar situation. The theme professional guidance also comprised two categories: the physiotherapist as tutor, and the physiotherapist as motivator	this study aimed to explore how palliative cancer patients experienced physical activity	some cancer patients in palliative care who participated in physical activity experienced less fatigue and enhanced energy. Physical activity helps to bring structure to everyday life and gives a feeling of hope for the future

Tab. 4 Pharmakologische Substanzen.

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Intervention	Outcome	Results
Paulsen et al. 2014 [188]	Ib	randomised, controlled	N 97	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
Strasser et al. 2006 [191]	Ib	multicenter, phase III-study, randomised, controlled	IG-CE: 164; IG-THC: 66; IG-THC: 65; IG: 33	IG-CE: receive cannabis extract (CE); standardized for 2.5 mg delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and 1 mg cannabidiol IG-THC: THC (2.5 mg) CG: placebo orally, twice daily for 6 weeks	comparison of the effects of CE, THC and PL on appetite and quality of life (QOL) in patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome (CACS)	at baseline, groups were comparable for age (mean, 61 years), sex (54% men), weight loss (32% ≥ 10%), PS (13% ECOG = 2), antineoplastic treatment (50%), appetite (mean VAS score, 31/100 mm), and QOL (mean score, 30/100); intent-to-treat analysis showed no significant differences between the three arms for appetite, QOL, or cannabinoid-related toxicity; increased appetite was reported by 73%, 58%, and 69% of patients receiving CE, THC, or PL, respectively
Brisbois et al. 2011 [192]	Ib	randomised, controlled; pilot study	46; IG: 24, CG: 22	IG: THC (2.5 mg) CG: placebo oral capsules twice daily for 18 days	to determine if delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) can improve taste and smell (chemosensory) perception as well as appetite, caloric intake, and quality of life (QOL) for cancer patients with chemosensory alterations	THC and placebo groups were comparable at baseline. Compared with placebo, THC-treated patients reported improved (P = 0.026) and enhanced (P < 0.001) chemosensory perception and food 'tasted better' (P = 0.04). Premeal appetite (P = 0.05) and proportion of calories consumed as protein increased compared with placebo (P = 0.008). THC-treated patients reported increased quality of sleep (P = 0.025) and relaxation (P = 0.045). QOL scores and total caloric intake were improved in both THC and placebo groups

Tab. 4 (Fortsetzung)

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Intervention	Outcome	Results
Jatoi et al. 2002 [193]	Ib	controlled, randomised	469	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 $\geq 10\%$ 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
Chlebowski et al. 1986 [195]	III	cohort study	475 patients	patients were randomly assigned, according to an adaptive allocation scheme to receive megestrol acetate 800 mg every day (five 160-mg tablets), dexamethasone 0.75 mg orally qid, or fluoxymesterone 10 mg orally bid	evaluating of weight changes and drug toxicity	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)

Tab. 4 (Fortsetzung)

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Intervention	Outcome	Results
Loprinzi et al. 1999 [196]	lb	controlled, randomised	<p>N</p> <p>475</p> <p>Characteristics</p> <p>patients suffering from cancer anorexia/cachexia</p>	patients were randomised to receive either dexamethasone 0.75 mg qid, megestrol acetate 800 mg orally every day, or floxymestosterone 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	floxymestosterone 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)
May et al. 2002 [200]	lb	randomised, controlled	<p>32; IG: 18, CG: 14</p> <p>patients with advanced solid tumors (stage IV) who had documented weight loss greater than 5% and with a likely prognosis of 3 months or greater survival</p>	patients were randomly assigned in a double-blind fashion to either an isotrogenous control mixture of nonessential amino acids or an experimental treatment containing beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (3 g/d), L-arginine (14 g/d), and L-glutamine (14 g/d [HMB/Arg/Gln])	the primary outcomes measured were the change in body mass and fat-free mass (FFM), which were assessed at 0, 4, 8, 12, 16, 20, and 24 weeks	patients were evaluated at the 4-week visit; the patients supplemented with HMB/Arg/Gln gained 0.95 ± 0.66 kg of body mass in 4 weeks, whereas control subjects lost 0.26 ± 0.78 kg during the same time period; this gain was the result of a significant increase in FFM in the HMB/Arg/Gln-supplemented group (1.12 ± 0.68 kg), whereas the subjects supplemented with the control lost 1.34 ± 0.78 kg of FFM (P = 0.02); the effect of HMB/Arg/Gln on FFM increase was maintained over the 24 weeks (1.60 ± 0.98 kg; quadratic contrast over time, P < 0.05); no negative effect of treatment on the incidence of adverse effects or quality of life measures
Berk et al. 2008 [202]	lb	randomised, controlled	<p>472; IG: 235, CG: 237</p> <p>advanced cancer patients with between 2% and 10% weight loss</p>	IG: a mixture of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB), glutamine, and arginine KG: an isotrogenous, isocaloric control mixture taken twice a day for 8 weeks	the primary endpoint was the percent change in lean body mass (LBM) [baseline to 8 weeks] as measured by BIA between patients given the HMB/Arg/Gln and patients given the placebo. Secondary endpoints were the change in fatigue, quality of life, percent change in weight, and percent change in LBM based on body plethysmography and skin-fold measurement techniques	only 37% of the patients completed protocol treatment, the majority of the patient loss was because of patient preference (45% of enrolled patients); no statistically significant difference in the 8-week lean body mass between the two arms; the secondary endpoints were also not significantly different between the arms; based on the results of the area under the curve (AUC) analysis, patients receiving HMB/Arg/Gln had a strong trend higher LBM throughout the study as measured by both bioimpedance (p = 0.08) and skin-fold measurements (p = 0.08); among the subset of patients receiving concurrent chemotherapy, there were again no significant differences in the endpoints; the secondary endpoints were also not significantly different between the arms

Tab. 4 (Fortsetzung)

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Characteristics	Intervention	Outcome	Results
Deutz et al. 2011 [203]	lb	randomised, controlled	25; IG: 13, CG: 12	patients with radiographic evidence of cancer	patients were studied before their cancer treatment was started or 4 weeks after their treatment was completed or halted; IG: received a medical food containing 40 g protein, based on casein and whey protein and enriched with 10 % free leucine and other specific components; CG: was given a conventionally used medical food based on casein protein alone (24 g)	specially formulated medical food, high in leucine and protein, to stimulate muscle protein synthesis acutely in patients with cancer to a greater extent than a conventional medical food	the cancer patients were in an inflammatory state, as reflected by high levels of C-reactive protein (CRP), IL-1 β and TNF- α , but were not insulin resistant (HOMA); after ingestion of the experimental medical food, plasma leucine increased to about 400 μ M as compared to the peak value of 200 μ M, after the control medical food ($P < 0.001$); ingestion of the experimental medical food increased muscle protein FSR (fractional rate of muscle protein synthesis) from 0.073 (SD: 0.023) to 0.097 (SD: 0.033) %/h ($P = 0.0269$); ingestion of the control medical food did not increase muscle FSR; 0.073 (SD: 0.022) and 0.065 (SD: 0.028) %/h increased whole body leucine flux (68 ± 5 μ mol/kg BW/hr versus 145 ± 11 ; mean \pm SEM; $P < 0.001$) and oxidation (13 ± 2 μ mol/kg BW/hr to 46 ± 5 ; $P < 0.001$) were determined on the BCAA-enriched TPN; increased whole body protein synthesis (2.2 ± 0.2 g protein/kg BW/day versus 3.9 ± 0.3 ; $P < 0.005$) and leucine balance (2.5 ± 0.4 g leucine/d versus 6.5 ± 0.6 ; $P < 0.001$) were also observed in patients receiving the BCAA-enriched TPN solution; leucine release from protein breakdown was not statistically elevated (1.65 ± 0.18 g protein/kg BW/d versus 2.48 ± 0.40 ; $P > 0.05$); incorporation of leucine 14C into plasma albumin was significantly elevated (2.37 ± 0.23 μ mol/g/hr to 4.21 ± 0.33 ; $P < 0.001$) when the patients received BCAA-enriched TPN; the improvement in the 24-hour urinary nitrogen balance was not statistically significant (6.6 ± 3.9 g protein/d versus 11.4 ± 2.9 ; control versus BCAA-enriched; $P = 0.15$)
Tayek et al. 1986 [204]	lb	randomised, controlled, crossover-design	10	malnourished cancer patients	control: a conventional total parenteral nutrition (TPN) formula containing 19 % branched chain amino acid (BCAA) intervention: a BCAA-enriched TPN formula containing 50 % of the amino acids as BCAA in a random order	effect of a BCAA-enriched solution on whole body leucine kinetics and fractional rates of albumin synthesis in patients with intra-abdominal metastatic adenocarcinoma	increased whole body leucine flux (68 ± 5 μ mol/kg BW/hr versus 145 ± 11 ; mean \pm SEM; $P < 0.001$) and oxidation (13 ± 2 μ mol/kg BW/hr to 46 ± 5 ; $P < 0.001$) were determined on the BCAA-enriched TPN; increased whole body protein synthesis (2.2 ± 0.2 g protein/kg BW/day versus 3.9 ± 0.3 ; $P < 0.005$) and leucine balance (2.5 ± 0.4 g leucine/d versus 6.5 ± 0.6 ; $P < 0.001$) were also observed in patients receiving the BCAA-enriched TPN solution; leucine release from protein breakdown was not statistically elevated (1.65 ± 0.18 g protein/kg BW/d versus 2.48 ± 0.40 ; $P > 0.05$); incorporation of leucine 14C into plasma albumin was significantly elevated (2.37 ± 0.23 μ mol/g/hr to 4.21 ± 0.33 ; $P < 0.001$) when the patients received BCAA-enriched TPN; the improvement in the 24-hour urinary nitrogen balance was not statistically significant (6.6 ± 3.9 g protein/d versus 11.4 ± 2.9 ; control versus BCAA-enriched; $P = 0.15$)
Poon et al. 2004 [205]	lb	randomised, controlled	84; IG: 41, CG: 43	patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) undergoing transarterial chemoembolization (TACE)	IG: received oral branched chain amino acids (BCAA) for up to four courses of chemoembolization; CG: did not receive any nutritional supplement	evaluation of any benefit of long-term oral supplementation with BCAAs; endpoints: morbidity, liver function, nutritional status, quality of life and long-term survival	the administration of branched chain amino acids resulted in a lower morbidity rate compared with the control group (17.1 % vs. 37.2 %, $P = 0.039$); the group given BCAAs showed a significantly lower rate of ascites (7.3 % vs. 23.2 %, $P = 0.043$) and peripheral oedema (9.8 % vs. 27.9 %, $P = 0.034$); significantly higher serum albumin, lower bilirubin and a better quality of life were observed after chemoembolization in the group given BCAAs; no significant difference in survival between the two groups

Tab. 4 (Fortsetzung)

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Intervention	Outcome	Results
Lundholm et al. 2007 [211]	lb	randomised, controlled	<p>N</p> <p>138</p> <p>Characteristics</p> <p>weight-losing patients with mainly advanced gastrointestinal malignancy</p>	<p>IG: receives daily insulin treatment plus best available palliative support;</p> <p>CG: best available palliative support</p>	<p>evaluate whether daily treatment with long-acting insulin for weight-losing cancer patients would attenuate the progression of cancer cachexia and improve host metabolism without harmful side effects in unselected cancer patients</p>	<p>patient characteristics at randomizations were almost identical in study and control groups. Insulin treatment for 193 ± 139 days (mean ± SD) significantly stimulated carbohydrate intake, decreased serum-free fatty acids, increased whole body fat, particularly in trunk and leg compartments, whereas fat-free lean tissue mass was unaffected. Insulin treatment improved metabolic efficiency during exercise, but did not increase maximum exercise capacity and spontaneous physical activity. Tumor markers in blood (CEA, CA-125, CA 19 – 9) did not indicate the stimulation of tumor growth by insulin; a conclusion also supported by improved survival of insulin-treated patients (P<0.03)</p>
Strasser et al. 2008 [218]	lb	randomised, controlled, crossover-design	<p>21; dose 1: 10, dose 2: 11</p> <p>adult patients with advanced incurable cancer who had loss of appetite and a weight loss of >2% within 2 or >5% within 6 months</p>	<p>patients received ghrelin on days 1 and 8 and placebo on days 4 and 11 or vice versa, given intravenously over a 60-min period before lunch; dose 1: 2 microg/kg (lower-dose) ghrelin; dose 2: 8 microg/kg (upper-dose) ghrelin</p>	<p>this trial was conducted to assess safety, tolerability, and pharmacokinetics in a 2-week trial of ghrelin infusion to patients with advanced, incurable cancer; and involuntary loss of weight and appetite. Active and total ghrelin, growth hormone (GH), and insulin-like growth factor 1 levels were monitored at baseline (4 – 5 days before day 1), during treatment days, and at end of study (day 17/18)</p>	<p>the mean differences of the peak growth hormone (GH) levels (of week 1 and week 2) compared to baseline were higher in upper dose (50 ng/ml (SD 20)) than in lower dose (28 ng/ml (6)) (P = 0.004). Insulin-like growth factor 1 did not increase at day 17/18 as compared to study start in any patient examined; mean IGF-1 was 1359 pg per 100 ml (± 994) in lower dose (n = 7) and 1096 pg per 100 ml (± 495) in upper dose (n = 9), and mean change from baseline 2624 pg per 100 ml (± 2888) and 624 pg per 100 ml (± 962) (P = 0.055). During treatment days, blood glucose values compared to baseline after infusions were higher when patients received ghrelin than when receiving placebo in lower-dose only after lunch (3.6 vs 2.5 mmol/l (P = 0.005)) but not after infusion (1.5 vs 1.3 mmol/l, P = 0.16), in upper dose both after lunch (2.4 vs 1.3 mmol/l (P = 0.01)) and after infusion (0.8 vs 0.2 mmol/l (P = 0.044)). There were no significant differences in nutritional intake or symptoms compared to baseline when patients received ghrelin or placebo</p>
Lundholm et al. 1994 [221]	lb	randomised, controlled	<p>135; 45 patients in each group</p> <p>patients with insidious or overt malnutrition due to generalized malignancy (various kinds of solid tumors); expected survival of more than 6 months</p>	<p>group 1: placebo; group 2: prednisolone (10 mg twice daily) group 3: indomethacin (50 mg twice daily) p. o. until death</p>	<p>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, Karnofsky index, blood chemistry, energy expenditure</p>	<p>indomethacin and prednisolone treatment maintained Karnofsky 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)</p>

Tab. 4 (Fortsetzung)

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Characteristics	Intervention	Outcome	Results
Lundholm et al. 2004 [222]	III	retrospective case control analysis	N 702 with cancer; 132 without cancer	cancer cachexia patients	151 cancer patients had been treated with indomethacin and 145 matched cancer patients had no indomethacin or any other NSAID treatment	the aim of this study was to search for evidence that long-term COX-treatment improves energy and cardiovascular homeostasis in unselected weight-losing cancer patients	weight-losing untreated cancer patients had elevated resting energy expenditure compared to undernourished non-cancer patients (23.3 ± 0.1, n = 702 vs 20.9 ± 0.3 kcal/kg/day, n = 132, P < 0.001). This difference became significantly reduced by long-term in domethacin treatment (P < 0.003). Heart rate was correspondingly decreased, while systolic blood pressure increased following indomethacin treatment of cancer patients (P < 0.006 – 0.008). Total body fat was more preserved (P < 0.005), while lean body mass was uninfluenced by long-term indomethacin to cancer patients. All these beneficial effects were parallel to a decrease in systemic inflammation (C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate) in cancer patients on indomethacin (P < 0.0004). Systemic inflammation and resting energy metabolism predicted weight loss in progressive cancer (P < 0.0001)
van der Meij et al. 2010 [224]	IIb	randomised, controlled	40; IG; 20, CG: 20	patients with stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) undergoing multimodality treatment	IG: receive 2 cans/d of a protein- and energy-dense oral nutritional supplement containing (n-3) fatty acids (2.0g EPA + 0.9g DHA/d), CG: receive an isocaloric control supplement	effects of an oral nutritional supplement containing (n-3) fatty acids on nutritional status and inflammatory markers	IG had a better weight maintenance than the CG after 2 and 4 wk (B = 1.3 and 1.7 kg, respectively; P < 0.05), a better fatty free mass (FFM) maintenance after 3 and 5 wk (B = 1.5 and 1.9 kg, respectively; P < 0.05), a reduced Resting Energy Expenditure (REE; B = -16.7 % of predicted; P = 0.01) after 3 wk, and a trend for a greater Mid-Upper Arm Circumference (MUAC; B = 9.1; P = 0.06) and lower interleukin-6 production (B = -27.9; P = 0.08) after 5 wk; after 4 wk, the IG had a higher energy and protein intake than the CG (B = 2456 kJ/24 h, P = 0.03 and B = 25.0 g, P = 0.01, respectively)
Silva et al. 2012 [225]	IIb	randomised, controlled	23; IG; 11, CG: 12	patients with colorectal cancer undergoing chemotherapy	IG: consumed 2 g of fish oil containing 600 milligrams of eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) for 9 wk; CG: did not receive dietary supplements	difference in the markers of inflammation and/or nutritional status of patients who were supplemented compared with the nonsupplemented ones	IG and CG did not differ statistically according to baseline characteristics; patients supplemented with fish oil showed a clinically relevant decrease in the C-reactive protein/albumin relation (P = 0.005); reduction in body weight and BMI in CG (P = 0.01 and P = 0.03, respectively), whereas in IG these indicators did not vary between baseline and after 9 wk (P > 0.05); in the IG an increase from 10 % to 20 % in the number of patients with no risk of complication or death was found, and a reduction from 27.4 % to 10 % in the higher risk group; in the CG, the individuals without risk decreased from 25 % to 12.5 %, whereas higher risk of complication or death increased from 41.7 % to 62 %

Tab. 4 (Fortsetzung)

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Intervention	Outcome	Results
Mocellin et al. 2013 [226]	Ib	randomised, controlled	<p>N</p> <p>IG: 6; CG: 5</p> <p>Characteristics</p> <p>patients with colorectal cancer</p>	IG: four capsules/day of fish oil (2 g/day), in addition to their habitual dietary intake, for 9 weeks. CG: placebo	trial was conducted in order to check whether supplementation of 2 g/day of fish oil for 9 weeks alters the production of inflammatory markers, the plasma fatty acid profile and the nutritional status	plasma TNF- α , IL-1 β , IL-10 and IL-17A, the pro/anti-inflammatory balance (ratio TNF- α /IL-10 and IL-1 β /IL10) and serum albumin, showed no significant changes between times and study groups ($p > 0.05$). C-reactive protein (CRP) and the CRP/albumin ratio showed opposite behavior in groups, significantly reducing their values in IG ($p < 0.05$). Plasma proportions of EPA and DHA increased 1.8 and 1.4 times, respectively, while the ARA reduced approximately 0.6 times with the supplementation (9 weeks vs baseline, $P < 0.05$). Patients from IG gained 1.2 kg (median) while the CG lost -0.5 kg (median) during the 9 weeks of chemotherapy ($P = 0.72$)
Murphy et al. 2011 [227]	Iib	quasi-experimental study	<p>46; IG: 15; CG: 31</p> <p>lung cancer</p>	IG: fish oil (2.5 g EPA + DHA/day); CG: standard of care (SOC)	the primary endpoint was chemotherapy response rates. Clinical benefit, chemotherapy toxicity, and survival were secondary endpoints	patients in the IG had an increased response rate and greater clinical benefit compared with the CG (60.0 % vs 25.8 %, $P = 0.008$; 80.0 % vs 41.9 %, $P = 0.02$, respectively). The incidence of dose-limiting toxicity did not differ between groups ($P = 0.46$). One-year survival tended to be greater in the IG (60.0 % vs 38.7 %; $P = 0.15$)
Sanchez-Lara et al. 2014 [229]	Ib	randomised, controlled	<p>92</p> <p>patients with advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC)</p>	IG: received diet plus oral nutritional supplement containing EPA (ONS-EPA); CG: only isocaloric diet; all patients received paclitaxel and cisplatin/carboplatin treatment	effects of an oral nutritional supplement containing eicosapentaenoic acid (EPA) on nutritional and clinical outcomes in patients with advanced NSCLC	ninety two patients were analysed (46 IG, 46 CG). IG had significantly greater energy ($P < 0.001$) and protein ($P < 0.001$) intake compared with control. Compared with baseline, patients receiving the ONS-EPA gained 1.6 ± 5 kg of lean body mass (LBM) compared with a loss of 2.0 ± 6 kg in the control ($P = 0.01$). Fatigue, loss of appetite and neuropathy decreased in the ONS-EPA group ($p \leq 0.05$). There was no difference in response rate or overall survival between groups
Trabal et al. 2010 [228]	Ib	randomised, controlled, pilot study	<p>13; IG: 6, CG: 7</p> <p>patients with stage IV colorectal cancer</p>	IG: received 2 packs of supplement per day during 12 weeks plus dietary counseling; CG: only received dietary counseling	effect of an intervention with an eicosapentaenoic acid-enriched oral nutritional supplement on chemotherapy tolerability	patients in the IG significantly increased their weight and had better scores in important domains of health related quality of life (HRQL), compared to controls; IG did not experience interruptions in their chemotherapy treatment compared to the CG, with more interruptions due to toxicity

Tab. 4 (Fortsetzung)

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Intervention	Outcome	Results
			N	Characteristics		
Moses et al. 2004 [91]	lb	randomised, controlled	IG: 9, CG: 15	IG: an energy and protein dense oral supplement enriched with the n-3 fatty acid eicosapentaenoic acid (EPA), CG: an energy and protein dense oral supplement enriched without EPA was administered over an 8-week period	assessing the total energy expenditure (TEE), resting energy expenditure (REE) and physical activity level (PAL) in home-living cachectic patients	at baseline, REE was increased compared with predicted values for healthy individuals (1387(42) vs 1268(32) kcal/day, P = 0.001), but TEE (1732(82) vs 1903(48) kcal/day, P = 0.023) and PAL (1.24(0.04) vs 1.50) were reduced; after 8 weeks, the REE, TEE and PAL of patients who received the control supplement did not change significantly, although REE did not change, TEE and PAL increased significantly in those who received the n-3 (EPA) enriched supplement; in summary, patients with advanced pancreatic cancer were hypermetabolic; TEE was reduced and this was secondary to a reduction in physical activity
Murphy et al. 2011 [227]	lb	randomised, controlled	IG: 16, CG: 24	IG: dose of 2.2 g of EPA/day; CG: standard of care (SOC; no intervention)	the primary endpoint was change in muscle between baseline and the end of chemotherapy. Adipose tissue, body weight and plasma EPA at baseline and at the end of chemotherapy were secondary endpoints	patients in the CG experienced an average weight loss of 2.3 ± 0.9 kg whereas IG maintained their weight (0.5 ± 1.0 kg) (P = 0.05). Patients with the greatest increase in plasma EPA concentration after fish oil supplementation were found to have the greatest gains in muscle (r(2) = 0.55; P = 0.01). Approximately 69% of patients in the IG gained or maintained muscle mass. Comparatively, only 29% of patients in the CG maintained muscle mass, and overall the CG lost 1 kg of muscle. No difference in total adipose tissue was observed between the 2 groups
Gogos et al. 1998 [231]	lb	randomised, controlled	60	IG: received dietary supplementation with fish oil (18 g of omega-3 polyunsaturated fatty acids, PUFA) CG: received dietary supplementation with placebo daily until death; each group included 15 well-nourished and 15 malnourished patients	effect of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids plus vitamin E on the immune status and survival of well-nourished and malnourished patients with generalized malignancy	ratio of T-helper cells to T-suppressor cells was significantly lower in malnourished patients; there were no significant differences in cytokine production among the various groups, except for a decrease in tumor necrosis factor production in malnourished cancer patients, which was restored by omega-3 fatty acids; the mean survival was significantly higher for the subgroup of well-nourished patients in both groups, whereas omega-3 fatty acids prolonged the survival of all the patients
van der Meij et al. 2012 [233]	lb	controlled, randomised	IG: 20, CG: 20	IG: received 2 cans/day of a protein- and energy-dense oral nutritional supplement containing n-3 polyunsaturated fatty acids (2.02 g eicosapentaenoic acid + 0.92 g docosahexaenoic acid/day); CG: received an isocaloric control supplement; during 5 weeks of chemoradiotherapy	effects of an oral nutritional supplement containing n-3 polyunsaturated fatty acids on quality of life, performance status, handgrip strength and physical activity	IG reported significantly higher on the quality of life parameters, physical and cognitive function (B = 11.6 and B = 20.7, P < 0.01), global health status (B = 12.2, P = 0.04) and social function (B = 22.1, P = 0.04) than the CG after 5 weeks; IG showed a higher Karnofsky Performance Status (B = 5.3, P = 0.04) after 3 weeks; handgrip strength did not significantly differ between groups; the IG tended to have a higher physical activity than the CG after 3 and 5 weeks (B = 6.6, P = 0.04 and B = 2.5, P = 0.05)

Tab. 4 (Fortsetzung)

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Intervention	Outcome	Results
Fearon et al. 2003 [235]	lb	randomised, controlled, multicentre	<p>N</p> <p>200: IG: 95, CG: 105</p> <p>Characteristics</p> <p>cachectic patients with advanced pancreatic cancer</p>	<p>IG: consumed two cans/day of a protein and energy dense supplement enriched with n-3 fatty acids and antioxidants (480 ml, 620 kcal, 32 g protein + 2.2 g EPA)</p> <p>CG: consumed isocaloric isonitrogenous control supplement (480 ml, 620 kcal, 32 g protein without EPA);</p> <p>for eight weeks</p>	<p>comparison between the effect of a n-3 fatty acid and antioxidant enriched supplement and an isocaloric isonitrogenous supplement on weight, body composition, dietary intake, and quality of life in weight losing pancreatic cancer patients</p>	<p>patients in both groups stopped losing weight (delta weight IG: -0.25 kg/month versus CG: -0.37 kg/month; $P=0.74$) and lean body mass (Delta LBM IG: +0.27 kg/month versus CG: +0.12 kg/month; $P=0.88$) to an equal degree (change from baseline IG and CG, $P<0.001$); IG demonstrated significant correlations between their supplement intake and weight gain ($r=0.50$, $P<0.001$) and increase in LBM ($r=0.33$, $P=0.036$); such correlations were not statistically significant in CG; the relationship of supplement intake with change in LBM was significantly different between IG and CG ($p=0.043$); increased plasma EPA levels in the IG were associated with weight and LBM gain ($r=0.50$, $P<0.001$; $r=0.51$, $P=0.001$); weight gain was associated with improved quality of life ($P<0.01$) only in the IG</p>
Jatoi et al. 2004 [236]	lb	randomised, controlled	<p>N</p> <p>421: IG 1: 141, IG 2: 140, IG 3: 140</p> <p>Characteristics</p> <p>advanced cancer patients who are suffering from cancer-associated wasting</p>	<p>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</p> <p>IG 3: both agents (Megestrol Acetate +EPA); administered twice a day</p>	<p>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</p>	<p>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</p>
Fearon et al. 2006 [234]	lb	controlled, randomised	<p>N</p> <p>518: IG1: 175; IG2: 172; CG: 171</p> <p>Characteristics</p> <p>weight-losing patients with advanced gastrointestinal or lung cancer</p>	<p>IG 1: a novel preparation of pure EPA at a dose of 2 g daily;</p> <p>IG2: a novel preparation of pure EPA at a dose of 4 g daily</p> <p>CG: placebo</p>	<p>compare of EPA diethyl ester with placebo in cachectic cancer patients for effects on weight and lean body mass</p>	<p>mean weight loss at baseline was 18%. Over the 8-week treatment period, both intention-to-treat analysis and per protocol analysis revealed no statistically significant improvements in survival, weight, or other nutritional variables. There was a trend in favor of EPA with analysis of the primary endpoint, weight, at 8 weeks showing a borderline, nonsignificant treatment effect ($P=0.066$). Relative to placebo, mean weight increased by 1.2 kg with 2 g EPA (95% CI, 0 kg to 2.3 kg) and by 0.3 kg with 4 g EPA (-0.9 kg to 1.5 kg)</p>

Tab. 4 (Fortsetzung)

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Characteristics	Intervention	Outcome	Results
Bruera et al. 2003 [240]	Ib	randomised, controlled	IG: 30, CG: 30	patients with advanced cancer and decreased weight and appetite	IG: received fish oil capsules (1.8 g of eicosapentaenoic acid and 1.2 g of docosahexaenoic acid); CG: received placebo	effect of high doses of fish oil, administered over 2 weeks, on symptoms in patients with advanced cancer and decreased weight and appetite	no significant differences in symptomatic or nutritional parameters were found ($P < 0.05$); no correlation between changes in different variables between days 1 and 14 and the fish oil doses; majority of the patients were not able to swallow more than 10 fish oil capsules per day
Lyckholm et al. 2012 [248]	Ib	controlled, randomised	58; IG: 29; CG: 29	cancer patients receiving chemotherapy	IG: a 3-month supply of zinc sulfate. The zinc dose was 220 mg orally twice daily (equivalent of 50 mg elemental zinc twice daily) CG: a 3-month supply of placebo	the measurement of the primary end point, change in taste and smell, was made using a 0 – 100 scale (100 describing no loss or distortion in taste and smell, and 0 describing the worst distortion or loss of taste and smell)	in the two study groups there was no statistically significant difference in loss of smell, distortion of smell, loss of taste, or distortion of taste. There was a trend toward improvement over time in all groups except in the zinc group where there was a non-significant worsening in loss of smell over time. Taste and smell changes were highly correlated ($P < 0.0001$). Types of chemotherapy were analyzed, with no significant findings, although this was confounded by the fact that many of the patients were given combination chemotherapy
Kardinal et al. 1990 [149]	Ib	randomised, controlled	IG: 295	cancer patients with anorexia and/or cachexia	IG: cyproheptadine, 8 mg orally three times a day; CG: placebo	effect of cyproheptadine (a serotonin antagonist) on the weight in patients with cancer anorexia/cachexia	patients assigned to cyproheptadine had less nausea ($P = 0.02$), less emesis ($P = 0.11$), more sedation ($P = 0.07$), and more dizziness ($P = 0.01$) than placebo patients. Patients' appetites, measured by serial patient-completed questionnaires, appeared to be mildly enhanced by cyproheptadine. Unfortunately, cyproheptadine did not significantly abate progressive weight loss in these patients with advanced malignant disease; patients assigned to cyproheptadine lost an average of 4.5 pounds per month compared to 4.9 pounds per month for patients assigned to a placebo ($P = 0.72$)
Lundholm et al. 2010 [250]	Ib	randomised, controlled, phase 2 study	31; IG: 17, CG: 14	weight-losing cancer patients with solid gastrointestinal tumors	IG: high-dose ghrelin treatment (13 microg/kg daily); CG: low-dose ghrelin treatment (0.7 microg/kg daily) for 8 weeks as a once-daily, subcutaneous injections	evaluation of the long-term effects of giving daily synthetic ghrelin to unselected, weight-losing cancer patients	appetite scores were increased significantly by high-dose ghrelin analyzed both on an intent-to-treat basis and according to the protocol; high-dose ghrelin reduced the loss of whole body fat ($P < 0.04$) and serum GH ($P < 0.05$); there was a trend for high-dose ghrelin to improve energy balance ($P < 0.07$; per protocol); no statistically significant differences in outcome variables were observed between the high-dose and low-dose groups; adverse effects were not observed by high-dose ghrelin, such as serum levels of tumor markers (cancer antigen 125 [CA 125], carcinoembryonic antigen, and CA 19 – 9)

Tab. 4 (Fortsetzung)

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Intervention	Outcome	Results
Adachi et al. 2010 [251]	Ib	randomised, controlled, phase II study	<p>N</p> <p>IG: 11; CG: 10</p> <p>Characteristics</p> <p>gastric cancer patients undergoing total gastrectomy</p>	<p>IG: received intravenous infusion of synthetic human ghrelin (3 microg/kg);</p> <p>CG: saline twice daily for 10 days after starting oral food intake following surgery</p>	<p>effects of ghrelin administration after total gastrectomy, designed to elucidate whether exogenous ghrelin administration prevents postoperative body weight (BW) loss by improving appetite and oral food intake</p>	<p>excluding one patient who developed profound diaphoresis during ghrelin infusion, 20 patients completed the study. Food intake and appetite were significantly higher with ghrelin compared with placebo (average, 13.8 vs 10.4 kcal/kg/day [P = 0.030] and 5.7 vs 3.9 cm [P = 0.032], respectively). BW loss was significantly lower in the ghrelin than in the placebo group (-1.4% vs -3.7%; P = 0.044). Fat mass, lean body mass, and basal metabolic rate decreased significantly in the placebo group; however, the reductions in lean body mass and basal metabolic rate were not significant in the ghrelin group, although that of fat mass was significant</p>
Garcia et al. 2013 [252]	Ib	multicenter, randomised, controlled, crossover-design, pilot study	<p>N</p> <p>16</p> <p>patients with different cancers and cachexia</p>	<p>IG: anamorelin 50 mg/day;</p> <p>CG: placebo for 3 days.</p> <p>A 3 - to 7 -day washout period followed and then treatments were switched</p>	<p>anamorelin, an oral mimetic of ghrelin, has been shown to increase body weight and anabolic hormone levels in healthy volunteers and is being investigated to treat cancer cachexia</p>	<p>anamorelin significantly increased body weight compared with placebo (0.77 kg vs. -0.33 kg). Food intake increased compared with placebo, but not significantly. GH significantly increased at all-time points (0.5–4 h postdose). Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) significantly increased by 54.09 ng/mL with anamorelin treatment compared with -3.56 ng/mL for placebo; significant changes in insulin-like growth factor-binding protein 3 (IGFBP-3) were 0.75 µg/mL vs. -0.19 µg/mL, respectively. Patient-reported symptoms, including appetite as measured by ASAS, significantly improved with anamorelin (8.1 vs. 1.0 for placebo). Adverse events (AEs) in four patients were possibly or probably related to anamorelin: hyperglycemia (two patients), nausea (one patient), and dizziness (one patient). Most AEs were mild; no patients withdrew due to AEs</p>

Tab. 4 (Fortsetzung)

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Intervention	Outcome	Results
Verstovsek et al. 2010 [255]	IIb	experimental phase I-II study	<p>N</p> <p>153</p> <p>patients with JAK2 V617F-positive or JAK2 V617F-negative primary myelofibrosis, post-essential thrombocythemia myelofibrosis, or post-polycythemia vera myelofibrosis</p>	<p>patients received INCB018424 for a median duration of more than 14.7 months. The initial dose-escalation phase established 25 mg twice daily or 100 mg once daily as maximum tolerated doses, on the basis of reversible thrombocytopenia</p>	<p>evaluate the clinical evaluation of a JAK1 and JAK2 inhibitor in myelofibrosis</p>	<p>a 15-mg twice-daily starting dose, followed by individualized dose titration, was the most effective and safest dosing regimen. At this dose, 17 of 33 patients (52%) had a rapid objective response ($\geq 50\%$ reduction of splenomegaly) lasting for 12 months or more, and this therapy was associated with grade 3 or grade 4 adverse events (mainly myelosuppression) in less than 10% of patients. Patients with debilitating symptoms, including weight loss, fatigue, night sweats, and pruritus, had rapid improvement. Clinical benefits were associated with a marked diminution of levels of circulating inflammatory cytokines that are commonly elevated in myelofibrosis</p>
Wilkes et al. 2011 [256]	IIb	randomised, controlled	<p>34 (22 completed)</p> <p>patients with advanced oesophageal cancer</p>	<p>IG: Thalidomide, 200 mg daily, CG: an identical placebo; over a 6-week-period</p>	<p>test the hypothesis that thalidomide is superior to placebo in terms of weight gain in patients with cachexia caused by oesophageal cancer</p>	<p>thalidomide showed no benefit over placebo in participants who completed the protocol. These data suggest that thalidomide is poorly tolerated in patients with advanced cancer of the oesophagus and may not ameliorate the progression of cachexia. In the absence of hard supportive evidence, off-linco-ence treatment with thalidomide should be used with great caution as an adjunct to nutritional support in patients with advanced cancer</p>
Yennurajalingam et al. 2012 [257]	IIb	randomised, controlled	<p>31 (21 completed); IG: 15; CG: 16</p> <p>patients with advanced cancer</p>	<p>IG: 100 mg thalidomide orally, once a day for 14 days; CG: placebo orally, once a day for 14 days</p>	<p>the effects of thalidomide and placebo on anorexia-cachexia and its related symptoms, body composition, resting metabolic rate, and serum cytokines and their receptors</p>	<p>compared with their baseline values, both the thalidomide and the placebo groups showed significant reduction in cytokines. Tumor necrosis factor (TNF)-α ($p = 0.04$) and its receptor's TNFR1 ($p = 0.04$), TNFR2 ($p = 0.04$), and interleukin (IL)-8 ($p = 0.04$) were statistically significant in the IG. In the CG, TNF-α ($p = 0.008$), TNFR1 ($p = 0.005$), TNFR2 ($p = 0.005$), IL-RA ($p = 0.005$), IL-6 ($p = 0.005$), and IL-8 ($p = 0.005$) were statistically significant. However, improvement in these symptoms and cytokine levels were not significantly different in the IG compared with the CG. None of the patients withdrew from the study because of toxicity of either thalidomide or placebo</p>

Tab. 4 (Fortsetzung)

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Intervention	Outcome	Results
Lissoni et al. 1996 [261]	III	observational study	<p>N</p> <p>100</p>	<p>untreatable metastatic solid tumor patients</p> <p>patients received supportive care alone, or supportive care plus melatonin (MLT; 20 mg/day orally in the evening). Patients were observed for 3 months</p>	<p>investigate the relationship between MLT, TNF and cancer-related weight loss</p>	<p>the per cent of weight loss greater than 10 % was significantly higher in patients treated by supportive care alone than in those concomitantly treated by MLT, with no difference in food intake ($P < 0.01$). Mean serum levels of TNF progressively increased in the supportive care group, but to levels that were not significantly different from pretreatment values. In contrast, TNF mean concentrations significantly decreased ($P < 0.05$) in patients concomitantly treated by MLT</p>
Del Fabbro et al. 2013 [260]	IIb	randomised, controlled, parallel-group trial	73	<p>IG: 28 days of melatonin 20 mg at night;</p> <p>CG: 28 days of placebo</p> <p>adult patients with advanced lung or GI cancer, > age 18 years, appetite score 4 on a 0 to 10 scale (10 worst appetite), and a history of weight loss 5% within 6 months</p>	<p>the study compared melatonin with placebo for appetite improvement</p>	<p>after interim analysis of 48 patients, the study was closed for futility. There were no significant differences between groups for appetite ($P = 0.78$) or other symptoms, weight ($P = 0.17$), FAACT (Functional Assessment of Anorexia/Cachexia Therapy) score ($P = 0.95$), toxicity, or survival from baseline to day 28. There were no significant findings for group differences in appetite, when melatonin and placebo patients were analyzed as a group, significant correlations were found between percent weight change (from baseline to day 28) and appetite ($P = 0.24$) and depression ($P = 0.3$). The change in C-reactive protein (CRP) levels from baseline to day 28 showed no difference ($P = 0.98$) between the melatonin and placebo arms. Subgroup analysis was performed on 15 patients receiving melatonin who had CRP levels obtained at baseline and at day 28. Wilcoxon two-sample tests did not find significant differences in appetite ($P = 0.75$), fatigue ($P = 0.18$), or other ESAS (Edmonton Symptom Assessment Scale) scores when comparing patients with a decline in CRP versus those with the same or an increase in CRP</p>

Tab. 4 (Fortsetzung)

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Intervention	Outcome	Results
Jatoi et al. 2005 [263]	Ila	controlled clinical study	<p>N</p> <p>88 (46 with metastatic pancreatic and 42 patients with pancreatic cancer)</p>	<p>46 patients with metastatic pancreatic cancer who were treated with single-agent bortezomib (intravenous doses of 1.5 or 1.3 mg/m² on days 1, 4, 8, and 11 of a 21-day cycle); 42 patients with pancreatic cancer treated with single-agent octreotide (200 or 500 µg subcutaneously three times a day). Treatment was repeated every 3 weeks</p>	<p>the intention of this study was to identify improvements in appetite and weight that occurred independently of tumor response. Assess the antineoplastic effects of bortezomib and octreotide, respectively, as single agents in the treatment of adenocarcinoma of the pancreas</p>	<p>bortezomib and octreotide-treated patients were roughly comparable at baseline, and neither agent demonstrated notable antineoplastic effects. FACT-C data suggested stable appetite, but high patient dropout rates invite caution in interpretation. For example, in response to "I have a good appetite", mean scores for bortezomib-treated patients were 45 at baseline (n = 42), 45 at the end of cycle 1 (n = 26), and 44 at the end of cycle 2 (n = 9). In contrast, weight data appeared more straightforward to interpret: direct comparisons of mean change in weight from baseline between bortezomib- and octreotide-treated patients showed no significant differences between groups</p>
Beijer et al. 2009 [264]	Ib	randomised, controlled	<p>99</p> <p>preterminal cancer patients (estimated life expectancy 1–6 months) with mixed tumor types</p>	<p>IG: receive either intravenous adenine 5'-triphosphate (ATP) weekly (8–10 h/week, maximum 50 microg/kg/min) for 8 weeks; CG: no ATP</p>	<p>effect of intravenous infusions of ATP on nutritional status and survival in preterminal cancer patients</p>	<p>showed a significant favorable effect of ATP on triceps skin fold thickness [between-group difference per 8 weeks 1.76 mm, 95% confidence interval (CI): 0.48–3.12 mm; P = 0.009] and on short-term survival [0–8 weeks hazard ratio (HR): 0.40, 95% CI: 0.17–0.95; P = 0.037]. In weight-stable patients and in lung cancer patients, long-term survival (0–6 months) was also significantly better in ATP-treated patients (weight-stable patients HR: 0.40, 95% CI: 0.19–0.83; P = 0.014; patients with lung cancer: HR: 0.35, 95% CI: 0.14–0.88; P = 0.025). In this population of preterminal cancer patients, ATP infusions, at the dose and schedule studied, had a favorable effect on triceps skin fold thickness and survival, especially in weight-stable patients and patients with lung cancer</p>
Beijer et al. 2010 [265]	Ib	randomised, controlled	<p>99: IG: 51; CG: 48</p> <p>patients with preterminal cancer of mixed tumor types</p>	<p>IG: Adenosine 5'-triphosphate (ATP) intravenously weekly (8–10 hours/week, with maximum 50 mg/kg/minute) for eight weeks; CG: no ATP</p>	<p>effects of ATP-infusions on Quality of Life (QoL), functional status, and fatigue</p>	<p>overall QoL showed no significant changes over time in either the ATP or the CG, without significant differences between the two groups. Neither physical functioning. Unexpectedly, in the untreated control group, most of the outcome parameters did not deteriorate but remained stable or even significantly improved over time. Between the ATP and control groups, no statistically significant differences were observed for the large majority of outcome parameters, except for the strength of elbow flexor muscles in favor of the control group</p>

Tab. 4 (Fortsetzung)

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Intervention	Outcome	Results
Kraft et al. 2012 [267]	IIb	multicentre, controlled, randomised	N 72	IG: received an oral liquid formulation of L-Carnitine (4g/d); CC: identically formulated placebo	trial to investigate, if oral L-Carnitine supplementation may cause cancer cachexia	patients reported a mean weight loss of 12 ± 2,5 (SEM) kg. During treatment body-mass-index increased by 3,4 ± 1,4% under L-Carnitine and decreased (-1,5 ± 1,4%) in controls (p < 0,05). Moreover, nutritional status (body cell mass, body fat) and quality-of-life parameters improved under L-Carnitine. There was a trend towards an increased overall survival in the L-Carnitine group (median 519 ± 50 d versus 399 ± 43 d, not significant) and towards a reduced hospital-stay (36 ± 4 d versus 41 ± 9 d, n.s.)
Prado et al. 2012 [268]	IIa	controlled, phase II study	IG: 20; CG: 30	IG: received selumetinib (AZD6244; 100 mg PO b. i. d.); CC: standard therapy	skeletal muscle anabolism is a side effect of therapy with the MEK inhibitor	84.2% of patients gained muscle after initiating selumetinib; mean overall gain of total lumbar muscle cross-sectional area was 13.6 cm ² /100 days (8 2.3 kg on a whole-body basis). Cholangiocarcinoma patients who began standard treatment were markedly catabolic, with overall muscle loss of 7.3 cm ² /100 days (8 1.2 kg) and by contrast only 16.7% of these patients gained muscle

Tab. 5 Ernährung und Radiotherapie.

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Intervention/Methods	Outcome	Results
Fietkau et al. 1991 [273]	III	observational study	N 212	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
Nayel et al. 1992 [270]	IIb	randomised, controlled	IG: 11, CG: 12	CC: radiotherapy alone 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

Tab. 5 (Fortsetzung)

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Intervention/Methods	Outcome	Results
			N	Characteristics		
Tyldesley et al. 1996 [274]	Ila	controlled clinical study	34	patients undergoing radiotherapy to the head and neck	IG: patients had gastrostomy tubes inserted under radiologic guidance. (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	effect of gastrostomy tubes under radiologic guidance on the restrict oral intake and treatment interruptions in both the elective group and the nonelective group, the 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. Complication were low compared to those documented in the literature, but included two tube migrations, two aspirations, and one gastrointestinal bleed
Bozzetti et al. 1998 [275]	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 standard oral diet (SD)	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 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]	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 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%; $P = 0.04$, χ^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

Tab. 5 (Fortsetzung)

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Intervention/Methods	Outcome	Results	
Odelli et al. 2005 [42]	III	observational study	N 24	Characteristics 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 $-4.2 \text{ kg} \pm 6.4 \text{ cf.} -8.9 \text{ kg} \pm 5.9$, $P=0.03$), 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 ($3.2 \text{ days} \pm 5.4 \text{ cf.} 13.5 \text{ days} \pm 14.1$, $P=0.002$)
Van den Berg et al. 2008 [277]	III	observational prospective, non-randomised 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 months. 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
Paccagnella et al. 2010 [271]	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 they were submitted to chemoradiotherapy; control group, CG: received chemoradiotherapy without receiving a specifically designed early nutrition support programme	the impact of an early intensive nutritional intervention on nutritional status	NG patients lost less weight during chemoradiotherapy compared to CG patients ($-4.6 \pm 4.1 \% \text{ vs } -8.1 \pm 4.8 \% \text{ of pre-treatment weight}$, $p < 0.01$, at the completion of treatment). Patients in the NG experienced fewer radiotherapy breaks ($> 5 \text{ days}$) for toxicity ($30.3 \% \text{ vs } 63.6 \% \text{, } p < 0.01$); 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 ($16.1 \% \text{ vs } 41.4 \% \text{, } p = 0.03$). 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
van den Berg et al. 2010 [131]	IIa	prospective controlled clinical study	38: IG; 20, CG: 18	patients with head and neck carcinomas	IG: individual dietary counselling (IDC, optimal energy and protein requirement); CG: standard nutritional care (SC) by an oncology nurse (standard nutritional counselling)	endpoints were weight loss, BMI and malnutrition (5% weight loss/month) before, during and after the treatment	significant decrease in weight loss was found 2 months after the treatment ($p = 0.03$) for IG compared with CG; malnutrition in patients with IG decreased over time, while malnutrition increased in patients with CG ($P = 0.02$)

Tab. 5 (Fortsetzung)

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Intervention/Methods	Outcome	Results
Isenring et al. 2004 [128]	Ib	randomised, controlled	60 patients with head, GI and neck cancer	IG: received individualized nutrition intervention (NI) in the form of regular and intensive nutrition counselling by a dietitian; CG: received the usual care (UC) and oral nutrition supplement samples	impact of early and intensive NI on a range of outcomes including body weight, body composition, nutritional status, global QoL and physical function compared to usual practice	the IG maintained body weight over 12 weeks (mean change = -0.4 kg) compared with those receiving UC who had a significantly greater deterioration in weight (mean change = -4.7 kg) (P<0.001). Changes in FFM over time were clinically significant with the IG resulting in a mean gain of 0.5 kg and the CG a mean loss of 1.4 kg 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 IG 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 CG
Ravasco et al. 2005 [129]	Ib	randomised, controlled trial	111: G1: 37; G2: 37; G3: 37 colorectal cancer patients	group 1 (G1): dietary counseling (regular foods); group 2 (G2): protein supplements; group 3 (G3), ad libitum intake	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 ≤ 0.04), G1 more than G2 (P = 0.001), and decreased in G3 (P < 0.01). Protein intake increased in G1/G2 (P ≤ 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, 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)

Tab. 5 (Fortsetzung)

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Intervention/Methods	Outcome	Results
Ravasco et al. 2005 [130]	Ib	randomised, controlled trial	N 75; each group 25	Characteristics patients with head and neck cancer who were referred for radiotherapy (RT) group 1: received dietary counseling with regular foods; group 2: maintained usual diet plus supplements; group 3: maintained intake ad lib	effect of dietary counseling or oral supplements on outcome for patients with cancer, specifically, nutritional outcome, morbidity, and quality of life (QOL), during and 3 months after radiotherapy	energy intake after RT increased in both groups 1 and 2 ($p \leq 0.05$). Protein intake also increased in both groups 1 and 2 ($p \leq 0.006$). 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. After RT, >90% of patients experienced RT toxicity; this 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
Isering et al. 2007 [279]	Ib	randomised, controlled	60; IG: 29, CC: 31	IG: nutrition intervention (nutrition counseling following the American Dietetic Association medical nutrition therapy protocol for radiation oncology); CC: standard practice (general nutrition talk and booklet)	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 significant, there was a trend in the anticipated direction ($P = 0.083$)

Tab. 5 (Fortsetzung)

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Intervention/Methods	Outcome	Results
Ravasco et al. 2012 [135]	Ib	randomised, controlled	111; each group 37	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 to specifically evaluate survival, late toxicity, QoL, and nutritional variables	analyses and comparisons between groups (adjusted for stage) were performed after a median follow-up of 6.5 (range: 4.9–8.1) y. Nutritional deterioration was higher (P<0.001) in group 3 and group 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=0.001). Median survival in group 3 was 4.9 y (30% died), in group 2 was 6.5 y (22% died), and in group 1 was 7.3 y (only 8% died): 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). 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)
Marcy et al. 2000 [285]	III	retrospectively observational study	50	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

Tab. 5 (Fortsetzung)

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Intervention/Methods	Outcome	Results
Rabinovitch et al. 2006 [286]	III	observational study	N 1073	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)
Navel et al. 1992 [270]	Ib	randomised, controlled	CG: 12; IG: 11	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
Odelli et al. 2005 [42]	III	retrospective observational study	48; each group: 24	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). Outcomes for 24 patients treated before implementation of the NP were compared with those of 24 patients treated using the NP	benefit of 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)

Tab. 5 (Fortsetzung)

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Characteristics	Intervention/Methods	Outcome	Results
Paccagnella et al. 2010 [271]	III	retrospective observational study	66; each group 33	patients with head and neck cancer (HNC) undergoing chemotherapy	IG: early nutritional intervention (nutrition intervention group, NG) before they were submitted to chemoradiotherapy; CG: received chemoradiotherapy without receiving a specifically designed early nutrition support programme	the impact of an early intensive nutritional intervention on nutritional status and outcomes	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, $P < 0.01$, at the completion of treatment). Patients in the NG experienced fewer radiotherapy breaks (>5 days) for toxicity (30.3% vs 63.6%, $P < 0.01$); 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
Bozzetti et al. 1998 [275]	III	observational study	50	esophageal cancer patients who were to be submitted to chemotherapy for two cycles plus radiotherapy	29 dysphagic patients received nutrition via tube (37 kcal/kg/day + 2.0g proteins/kg/day for 34 days), while 21 others who were not dysphagic were given a standard oral diet (SD)	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 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

Tab. 5 (Fortsetzung)

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Intervention/Methods	Outcome	Results
Campos et al. 1990 [287]	III	observational study	N 39	Characteristics 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
Lee et al. 1998 [276]	III	retrospective observational study	88	patients treated for locally advanced head and neck cancer	patients accelerated twice-a-day radiation or concurrent chemotherapy. Prophylactic gastrostomy tubes were placed in 41% of patients in anticipation of increased acute toxic effects from treatment. The remaining patients without PGTs served as a control group	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 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
Lee et al. 1998 [276]	III	retrospective observational study	88	patients treated for locally advanced head and neck cancer	patients accelerated twice-a-day radiation or concurrent chemotherapy. Prophylactic gastrostomy tubes were placed in 41% of patients in anticipation of increased acute toxic effects from treatment. The remaining patients without PGTs served as a control group	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, χ^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
Fietkau et al. 2013 [288]	Ib	controlled, randomised, multicenter study	111	patients with head and neck and esophageal cancer undergoing concurrent CRT	CG: an enteral standard nutrition; IG: disease-specific enteral nutrition [Supportan VR-containing EPA + DHA via percutaneous endoscopic gastrostomy]	the primary endpoint of the study, improvement in BCM, reached borderline statistical significance. Following CRT, patients with experimental nutrition lost only 0,82 ± 0,64 kg of BCM compared with 2,82 ± 0,77 kg in the CG (P=0,055). The objectively measured nutritional parameters, such as body weight and fat-free mass, showed a tendency toward improvement, but the differences were not significant. The subjective parameters, in particular the Kondrup score (P=0,0165) and the subjective global assessment score (P=0,0065) after follow-up improved significantly in the IG, compared with the CG. Both enteral regimens were safe and well tolerated

Tab. 5 (Fortsetzung)

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Characteristics	Intervention/Methods	Outcome	Results
Huang et al. 2000 [301]	Ib	randomised, controlled	N 17; IG: 8; CG: 9	patients with head and neck cancer	IG: glutamine suspension (16 g in 240 ml normal saline); CG: placebo (normal saline). Patients were instructed to swish the test solutions (30 ml) four times per day	evaluate the influence of oral glutamine on radiation-induced oral mucositis in the radiotherapy of head and neck cancer	the duration of objective oral mucositis >Grade 1 (P=0.0097), Grade 2 (P=0.0232), and Grade 3 (P=0.0168) was shorter in the glutamine arm. Mean maximum grade of objective oral mucositis was less severe in the glutamine arm (1.6 vs. 2.6) (P=0.0058). Glutamine did not reduce the duration and severity of subjective oral mucositis except for duration >Grade 3 (P=0.0386). In the analysis of mean maximum WHO step of analgesic medication, there was no statistical difference (P=0.5374) between the two arms. Mean body weight change was also not significantly different (P=0.8070)
Cerchietti et al. 2006 [302]	Ib	double-blind, placebo-controlled	29; IG: 14; CG: 15	patients with head-and-neck cancer were treated with chemoradiotherapy (CRT)	IG: intravenous L-alanyl-L-glutamine 0.4 g/kg weight/day; CG: an equal volume of saline (placebo) during chemotherapy days	determination of the safety and efficacy of L-alanyl-L-glutamine in the prevention of mucositis in patients with head-and-neck cancer	mucositis was assessed by the Objective Mucositis Score (OMS) and the World Health Organization (WHO) grading system; there was a significant difference in incidence of mucositis developed in patients receiving placebo compared with those who received L-alanyl-L-glutamine (P=0.035); the number of patients with severe objective mucositis (OMS>1.49) was higher in the CG compared with the IG (67% vs. 14%, P=0.007); IG experienced less pain (three highest Numeric Rating Scale scores of 1.3/10 vs. 6.3/10 respectively, P=0.008) and need for feeding tubes (14% vs. 60% respectively, P=0.020) compared with CG; no adverse effects related to the drug or the infusions were noted in either group
Topkan et al. 2012 [303]	III	retrospective observational study	104	patients with stage IIIB non-small cell lung carcinoma (NSCLC)	56 (53.8%) received prophylactic powdered Glutamine (Gln+) orally at a dose of 10 g/8 h and 48 (46.2%) did not receive Gln (Gln-) and served as controls	the effect of co-administration of oral Gln during C-CRT on survival outcomes; role of oral Gln in preventing C-CRT-induced weight change, acute and late toxicities	oral Gln was well tolerated except for mild nausea/vomiting in 14 (25.0%) patients. There was no C-CRT-related acute or late grade 4–5 toxicity. Administration of Gln was associated with a decrease in the incidence of grade 3 acute radiation-induced esophagitis (RIE) (7.2% vs. 16.7% for Gln+ vs. Gln-; P=0.02) and late-RIE (0% vs. 6.3%; P=0.06), a reduced need for unplanned treatment breaks (7.1% vs. 20.8%; P=0.04), and reduced incidence of weight loss (44.6% vs. 72.9%; P=0.002). At a median follow-up of 24.2 months (range 9.2–34.4) the median OS, LRPFS, and PFS for Gln+ vs. Gln- cohorts were 21.4 vs. 20.4 (P=0.35), 14.2 vs. 11.3 (P=0.16), and 10.2 vs. 9.0 months (P=0.11), respectively

Tab. 5 (Fortsetzung)

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Intervention/Methods	Outcome	Results
Kozelsky et al. 2003 [304]	Ib	phase III-study, controlled, randomised	N 129 Characteristics acute diarrhea in patients receiving pelvic radiation therapy (RT)	IG: received 4 g of glutamine; CC: received placebo orally, twice a day, beginning with the first or second day of RT and continuing for 2 weeks after RT	efficacy and toxicity of oral glutamine for the prevention of acute diarrhea	the median age of patients was 69 years (range, 34 to 86 years). The two treatment arms were balanced with respect to all baseline factors. There were no significant differences in toxicity by treatment. Quality-of-life scores and the mean number of problems reported on the bowel function questionnaire were virtually identical for both treatment groups. The incidence of grade 3 or higher diarrhea was 20% for the glutamine arm and 19% for the placebo arm (P = 0.99). The maximum number of stools per day was 5.1 for the glutamine arm and 5.2 for the placebo arm (P = 0.99)
Kozjek et al. 2011 [305]	Ib	randomised, controlled pilot study	33 rectal cancer patients	IG: 30 g of glutamine, average dose 0.41 g/kg (SD = 0.07) g/kg/day was administered orally in three doses per day for five weeks during preoperative radiochemotherapy of rectal cancer; CC: 30 g of maltodextrin was given as placebo	to evaluate the influence of enteral glutamine on gut function and metabolic stress	there was no difference between groups in frequency and severity of diarrhoea during radiochemotherapy (P = 0.5 and P = 0.39 respectively), insulin levels significantly increased in both groups, IL-6 only in glutamine group
Vidal-Casrriego et al. 2014 [306]	Ib	double-blind, randomised, controlled	69 patients who needed RT (radiation therapy) because of pelvic or abdominal malignancies	IG: received glutamine (30 g/d); CC: placebo (casein, 30 g/d)	to test if oral glutamine prevents the development of acute enteritis, protects the intestinal mucosa, and limits gut inflammation	more patients developed enteritis with glutamine than with the placebo (55.9% vs 22.0%; P = 0.002), with an HR of 1.59 (95% CI, 0.62 – 4.05). There were no differences in final calprotectin levels (glutamine, 57.9 [85.8] mg/kg vs placebo, 54.0 [57.7] mg/kg; P = 0.182) or the number of patients with values > 50 mg/kg (glutamine, 58.1% vs placebo, 54.6%; P = 0.777). Final citrulline levels were similar between groups (glutamine, 26.31 [10.29] mmol/L vs placebo, 27.69 [12.31] mmol/L; P = 0.639), without differences in the number of patients with < 20 mmol/L (glutamine, 24.1% vs placebo, 25.0%; P = 0.938). Citrulline concentration was reduced during RT with placebo but remained unchanged with glutamine
Kucuktulu et al. 2013 [307]	Ib	randomised, controlled	36 IG; 23; 3 CC: 13 patients with rectal, bladder, prostate, and gynecologic cancers and pelvic soft-tissue sarcomas	IG: glutamine-treated group, 15 g of oral glutamine was administered three times daily; CC: non-glutamine-treated group; placebo	to evaluate the protective effects of glutamine on radiation-induced diarrhea	there was no difference in overall diarrhea incidence when the two groups were compared. When diarrhea grade was evaluated, none of the patients in the glutamine-treated group had grade 3 – 4 diarrhea, but in the placebo group, grade 3 – 4 diarrhea was seen in 69% of the patients. In the placebo-treated group, patients requiring loperamide and parenteral supportive therapy were 39 and 92%, respectively. There was no treatment break in glutamine-treated patients

Tab. 5 (Fortsetzung)

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Intervention/Methods	Outcome	Results
			N	Characteristics		
Rubio et al. 2013 [308]	Ib	randomised, double-blind study	17; IG: 9; CG: 8	IG: oral supplementation with 0.5 g/kg/d pure amino acid L-Glutamine (Gln) powder CG: oral supplementation with placebo (dextrose, 25 g/d); daily doses of Gln and dextrose were divided into 3 times daily administration	examine the effect of oral Gln on radiation injury and to identify the serum proteomics features associated with Gln supplementation. The outcome measured skin radiation injury, pain, and cosmesis and assessed any sign of recurrence by history, physical exam, and breast imaging	patients receiving Gln scored significantly better in Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) score than the patients receiving placebo. Cosmetic scores averaged excellent in the Gln group vs fair to good in the placebo group. Blood Gln and GSH levels were significantly higher in the Gln group vs the placebo group. Serum protein profiling with SELDI-TOF MS identified a novel Gln-responsive protein that showed amino acid similarity with myoglobin
Kucuktulu et al. 2015 [307]	Ib	randomised, controlled	40; IG: 20; CG: 20	IG: received glutamine 15 g per day in 3 divided doses; CG: received placebo	to show effects of glutamine in radiation induced dermatitis; proposing that glutamine can decrease skin reactions induced by radiotherapy or accelerates their improvement	in IG 88,9% of patients developed grade I toxicity comparing to 80% of patients in CG developed grade II toxicity. This difference between the groups was statistically significant ($P < 0.001$). There was no statistically significant difference between the two groups in terms of patient characteristics ($P > 0.05$). The median value of acute toxicity grading was grade 2 ($P < 0.001$). In IG, only 2 patients developed grade 2 toxicity. These patients were treated with intravenous glutamine in 2 gr doses for 3 days and they were observed to recover. There was no glutamine related toxicity reported by any patient in this study
Salminen et al. 1988 [314]	Ib	randomised, controlled	24	IG: received dietary counselling during radiotherapy + 150 ml of a fermented milk test product supplying them with at least 2 x 10 ⁹ live Lactobacillus acidophilus bacteria daily and 6,5% lactulose as substrate for the bacteria; CG: received dietary counselling during radiotherapy	preservation of intestinal integrity during radiotherapy using live Lactobacillus acidophilus cultures	all subjects in the CG suffered from diarrhoea during the radiotherapy. Diarrhoea was pronounced and lasted until the treatment was completed. Most control patients had several daily episodes of diarrhoea in spite of the dietary advice. The patients consuming a daily dose of yoghurt had only occasional cases of diarrhoea during the study and diarrhoea was of a transient nature. The incidence of diarrhoea was significantly smaller in the IG than in the CG ($P < 0.01$). There were no differences in the incidence of vomiting, nausea, abdominal pain, loss of appetite or weight loss between the groups. However, the IG experienced more flatulence than the controls
Urbancsek et al. 2001 [315]	Ib	randomised, controlled	205; IG: 102; CG: 103	IG: Antibiohilus ¹ sachets (each sachet containing 1,5 g of lactobacillus rhamnosus) three times a day; CG: identically appearing sachets of placebo three times a day	determine the efficacy and tolerability of Lactobacillus rhamnosus (Antibiohilus ¹) in comparison to placebo	based on statistical analysis, Antibiohilus ¹ patients showed superiority with respect to the number of bowel movements ($P < 0.10$) and faeces consistency ratings by the investigators ($P < 0.05$) at the study end. Statistical analysis of the patients' self-ratings with regard to diarrhoea grade and faeces consistency showed a statistically highly significant treatment-by-time interaction ($P < 0.001$) which was supported by the evidence of tendencies or P values below the nominal 5% level in the second half of this study. Overall, there was a highly favourable benefit/risk ratio in favor of Antibiohilus

Tab. 5 (Fortsetzung)

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Intervention/Methods	Outcome	Results
Delia et al. 2007 [316]	Ib	controlled, randomised	<p>N</p> <p>IG: 243; CG: 239</p>	<p>Characteristics</p> <p>patients who underwent adjuvant postoperative radiation therapy after surgery for sigmoid, rectal, or cervical cancer</p> <p>IG: VSL#3 (contained 450 billions/10⁸ of viable lyophilized bacteria, including four strains of lactobacilli (L. casei, L. plantarum, L. acidophilus, and L. delbrueckii subsp. bulgaricus), three strains of bifidobacteria (B. longum, B. breve, and B. infantis), and one strain of Streptococcus salivarius subsp. thermophilus), one sachet t. i. d.; CG: a VSL#3-identical appearing placebo starting; from the first day of radiation therapy until the end of the scheduled cycles of radiation therapy</p>	<p>efficacy of a high-potency probiotic preparation on prevention of radiation-induced diarrhea in cancer patients</p>	<p>more placebo patients had radiation-induced diarrhea than VSL#3 patients (124 of 239 patients, 51.8%, and 77 of 243 patients, 31.6%; P<0.001) and more patients given placebo suffered grade 3 or 4 diarrhea compared with VSL#3 recipients (55.4% and 1.4%, P<0.001). Daily bowel movements were 14.7 ± 6 and 5.1 ± 3 among placebo and VSL#3 recipients (P<0.05), and the mean time to the use of loperamide was 86 ± 6 h for placebo patients and 122 ± 8 h for VSL#3 patients (P<0.001)</p>
Giralt et al. 2008 [317]	Ib	controlled, randomised	<p>85; CG: 41; IG: 44</p>	<p>IG: probiotic drink (liquid yogurt containing L. casei DN-114.001 at 108 CFU/g; 96 mL three times daily); CG: placebo</p>	<p>determine whether a probiotic drink containing Lactobacillus casei DN-114.001 reduces the incidence of radiation-induced diarrhea in patients with gynecologic cancer</p>	<p>grade 2 or greater diarrhea and/or the use of loperamide was observed in 24 of 41 patients in the CG and 30 of 44 in the IG (p = 0.568). No differences were found in the median time to the presentation of the primary endpoint. Probiotic intervention had a significant effect on stool consistency (p = 0.04). The median time for patients to present with Bristol scale stools of Type 6 or greater was 14 days for patients receiving the probiotic drink vs. 10 days for those receiving placebo</p>
Chitapanarux et al. 2010 [318]	Ia	randomised, controlled	<p>63; CG: 31; IG: 32</p>	<p>IG: lactobacillus acidophilus plus bifidobacterium bifidum (Inflo-ran®); CG: placebo capsules containing magnesium stearate, talc, and purified water</p>	<p>determine the ability of a probiotic containing live lactobacillus acidophilus plus bifidobacterium bifidum to reduce the incidence of radiation-induced diarrhea</p>	<p>grade 2–3 diarrhea was observed in 45% of the CG and 9% of the IG (P=0.002). Anti-diarrheal medication use was significantly reduced in the CG (P=0.03). The patients in the IG had a significantly improved stool consistency (P<0.001). During irradiation, diarrhea occurred in all patients. In the C, rates of Grades 1, 2, and 3 diarrheas during treatment were 55, 42, and 3%, respectively. For the IG, the overall rates of grades 1, 2, and 3 diarrheas were 91, 9, and 0%, respectively (P=0.002). The IG also had a significantly improved stool consistency (P<0.001). The prevalence of formed, soft, and liquid stool was 0%, 35% and 65%, respectively in CG. In contrast, in the IG the prevalence of formed, soft, and liquid stool was 3%, 78% and 19%, respectively</p>

Tab. 5 (Fortsetzung)

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Intervention/Methods	Outcome	Results				
Demers et al. 2014 [313]	Ib	randomised, controlled	<table border="1"> <thead> <tr> <th>N</th> <th>Characteristics</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>246</td> <td>patients with pelvic cancers</td> </tr> </tbody> </table>	N	Characteristics	246	patients with pelvic cancers	CG: placebo; IG: two regimens of double strain Biflact probiotics (Lactobacillus acidophilus LAC-361 and Bifidobacterium longum BB-536): a standard dose twice a day (1.3 billion CFU) or a high dose three times a day (10 billion CFU)	effect of the probiotic Biflact on moderate and severe treatment-induced diarrhea during pelvic radiation	the difference between the groups for overall grade 2–3–4 diarrhea was not statistically significant ($P = 0.13$). However at 60 days, the proportion of patients without moderate and severe diarrhea in the standard dose group (35%) was more than twice as high as that of the CG (17%) with a hazard ratio of 0.69 ($P = 0.04$). In patients who had surgery, the standard probiotics dose group had a better proportion of patients without very severe diarrhea than the CG, respectively 97% and 74% ($P = 0.03$). In all groups, the average number of bowel movements per day during treatment was less than 3 soft stools ($P = 0.80$) and the median abdominal pain less than 1 based on the National Cancer Institute scale ($P = 0.23$)
N	Characteristics									
246	patients with pelvic cancers									

Tab. 6 Ernährung während kurativer medikamentöser Tumortherapie.

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Intervention	Outcome	Results				
Hoffer et al. 2008 [331]	IIb	phase I dose-escalating study	<table border="1"> <thead> <tr> <th>N</th> <th>Characteristics</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>24</td> <td>patients with advanced cancer or hematologic malignancy</td> </tr> </tbody> </table>	N	Characteristics	24	patients with advanced cancer or hematologic malignancy	patients were assigned to sequential cohorts infused with 0.4, 0.6, 0.9 and 1.5 g ascorbic acid/kg body weight three times weekly	document the safety and clinical consequences of i. v. ascorbic acid administered	adverse events and toxicity were minimal at all dose levels. No patient had an objective anticancer response. High-dose i. v. ascorbic acid was well tolerated but failed to demonstrate anticancer activity when administered to patients with previously treated advanced malignancies
N	Characteristics									
24	patients with advanced cancer or hematologic malignancy									
Pace et al. 2003 [332]	Ib	randomised, controlled	<table border="1"> <thead> <tr> <th>IG: 13,</th> <th>CG: 14</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>patients with solid malignancies and a Karnofsky Performance Status between 70 to 100</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	IG: 13,	CG: 14	patients with solid malignancies and a Karnofsky Performance Status between 70 to 100		IG: received vitamin E (300 mg/d) supplementation during cisplatin chemotherapy; CG: received cisplatin chemotherapy alone	neuroprotective effect of antioxidant supplementation with vitamin E in patients treated with cisplatin chemotherapy	the incidence of neurotoxicity was significantly lower in IG (30.7%) than it was in CG (85.7%; $P < 0.01$); the severity of neurotoxicity, measured with a comprehensive neurotoxicity score based on clinical and neurophysiological parameters, was significantly lower in patients who were supplemented with vitamin E than in patients who were not supplemented with vitamin E (2 v 4.7, $P < 0.01$)
IG: 13,	CG: 14									
patients with solid malignancies and a Karnofsky Performance Status between 70 to 100										

Tab. 6 (Fortsetzung)

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Intervention	Outcome	Results
Cascinu et al. 2002 [333]	Ib	randomised, controlled, phase III-study	<p>N</p> <p>52; IG: 26; CG: 26</p> <p>Characteristics</p> <p>patients with a histologically verified advanced colorectal carcinoma and treated with a bi-monthly oxaliplatin-based regimen</p>	<p>IG: received glutathione (GSH; 1,500 mg/m² over a 15-minute infusion period before oxaliplatin);</p> <p>CG: normal saline solution</p>	<p>efficacy of GSH in the prevention of oxaliplatin-induced neurotoxicity</p>	<p>at the fourth cycle, seven patients showed clinically evident neuropathy in the IG, whereas 11 patients in the CG did. After the eighth cycle, nine of 21 assessable patients in the IG suffered from neurotoxicity compared with 15 of 19 in the CG. With regard to grade 2 to 4 National Cancer Institute common toxicity criteria, 11 patients experienced neuropathy in the CG compared with only two patients in the IG (P = 0.003). After 12 cycles, grade 2 to 4 neurotoxicity was observed in three patients in the IG and in eight patients in the CG (P = 0.004). The neurophysiologic investigations (sural sensory nerve conduction) showed a statistically significant reduction of the values in the CG but not in the IG. The response rate was 26.9% in the IG and 23.1% in the CG, showing no reduction in activity of oxaliplatin</p>
Ng et al. 2010 [334]	III	observational study	1038 patients with stage III colon cancer	<p>patients reported on multivitamin use during and 6 months after adjuvant chemotherapy</p>	<p>the influence of multivitamin use on survival</p>	<p>among 1,038 patients, 518 (49.9%) reported multivitamin use during adjuvant chemotherapy. Compared with nonusers, the multivariate hazard ratio (HR) for disease-free survival was 0.94 (95% CI, 0.77 to 1.15) for patients who used multivitamins. Similarly, multivitamin use during adjuvant chemotherapy was not significantly associated with recurrence-free survival (multivariate HR, 0.93; 95% CI, 0.75 to 1.15) or overall survival (multivariate HR 0.92; 95% CI, 0.74 to 1.16). Multivitamin use reported 6 months after completion of adjuvant chemotherapy was also not associated with improved patient outcome, and consistent use both during and following adjuvant therapy conferred no benefit. Neither an increasing number of tablets nor increasing duration of use before cancer diagnosis was associated with cancer recurrence or mortality. Multivitamin use also did not improve the rates of grade 3 and higher GI toxicity</p>

Tab. 6 (Fortsetzung)

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Intervention	Outcome	Results
			N	Characteristics		
Wang et al. 2007 [339]	Ib	randomised, controlled,	86; IG: 42; CG: 44	IG: received glutamine (levo-glutamine was given orally at a dosage of 15 g twice a day for seven consecutive days every 2 weeks starting on the day of oxaliplatin infusion); CG: not received glutamine	efficacy of oral glutamine for preventing neuropathy induced by oxaliplatin	a lower percentage of grade 1–2 peripheral neuropathy was observed in the IG (16.7% versus 38.6%) after two cycles of treatment, and a significantly lower incidence of grade 3–4 neuropathy was noted in the IG after four cycles (4.8% versus 18.2%) and six cycles (11.9% versus 31.8%). By adding glutamine, interference with activities of daily living was lower (16.7% versus 40.9%), and need for oxaliplatin dose reduction was lower (7.1% versus 27.3%). There were no significant between-group differences in response to chemotherapy (52.4% versus 47.8%), electro-physiological abnormalities, grade 3–4 non-neurological toxicities (26.2% versus 22.8%), or survival
Murphy et al. 2011 [342]	IIb	quasi-experimental study	46; CG: 31; IG: 15	IG: fish oil (2.5g EPA + DHA/day); CG: standard of care	the primary endpoint was chemotherapy response rates. Clinical benefit, chemotherapy toxicity, and survival were secondary endpoints	patients in the IG had an increased response rate and greater clinical benefit compared with the CG (60.0% vs 25.8%, P=0.008; 80.0% vs 41.9%, P=0.02, respectively). The incidence of dose-limiting toxicity did not differ between groups (P=0.46). One-year survival tended to be greater in the IG (60.0% vs 38.7%; P=0.15)
Bougnoux et al. 2009 [346]	IIb	quasi-experimental, phase II study	25	patients receiving an anthracycline-based chemotherapy as first-line therapy for metastases: amount of 1.8g/day of DHA	primary endpoints were response rate and safety profile. Secondary endpoints were time to progression (TTP) and overall survival (OS)	the objective response rate was 44%. With a mean follow-up time of 31 months (range 2–96 months), the median TTP was 6 months. Median OS was 22 months and reached 34 months in the sub-population of patients (n = 12) with the highest plasma DHA incorporation. The most common grade 3 or 4 toxicity was neutropenia (80%)
Sanchez-Lara et al. 2014 [229]	Ib	randomised, controlled	92; IG: 46; CG: 46	IG: diet plus oral nutritional supplement containing eicosapentaenoic acid (EPA); CG: isocaloric diet	effect of an oral EPA enriched supplement with an isocaloric diet on nutritional, clinical and inflammatory parameters and Health-Related Quality of Life (HRQL)	IG had significantly greater energy (P<0.001) and protein (P<0.001) intake compared with control. Compared with baseline, patients receiving the EPA gained 1.6 ± 5 kg of lean body mass (LBM) compared with a loss of 2.0 ± 6 kg in the control (P=0.01). Fatigue, loss of appetite and neuropathy decreased in the IG (P=0.05). There was no difference in response rate or overall survival between groups
Choreishi et al. 2012 [349]	Ib	randomised, controlled	57; IG: 30, CG: 27	IG: omega-3 fatty acid pearls, 640 mg t.i.d during chemotherapy with paclitaxel and one month after the end of the treatment; CG: placebo	efficacy of omega-3 fatty acids in reducing incidence and severity of paclitaxel-induced peripheral neuropathy (PIPN)	21 patients (70%) of the IG did not develop peripheral neuropathy (PN) while it was 40.7% (11 patients) in the CG; a significant difference was seen in PN incidence (OR = 0.3, .95% CI: 0.10–0.88), P=0.029); there was a non-significant trend for differences of PIPN severity between the two study groups but the frequencies of PN in all scoring categories were higher in the CG (95% CI: -2.06–0.02; P=0.054)

Tab. 7 Ernährung bei Hochdosis-therapie und hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HZT).

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Intervention	Outcome	Results	
Seguy et al. 2012 [350]	Ila	controlled clinical trial	N 121; group 1: 94; group 2: 27	Characteristics patients undergoing a first allogeneic stem-cell transplantation after myeloablative conditioning for acute leukemia, myelodysplastic syndrome, or myeloproliferative syndrome	Intervention group 1: enteral nutrition (EN); group 2: parenteral nutrition (PN)	Outcome effect of enteral nutrition on early outcome in malnourished patients	Results outcome was better in the EN group than in the non-EN group for OS (HR, 0.12; 95% CI, 0.04–0.42; P=0.0008), neutrophil (HR, 2.07; 95% CI, 1.26–3.39; P=0.004), and platelet (HR, 1.93; 95% CI, 1.004–3.70; P=0.049) engraftments and Graft-versus-Host-reaction (aGVHD) development (HR, 0.12; 95% CI, 0.04–0.39; P=0.0004); in Cox model analysis, EN demonstrated a protective effect (HR, 0.20; 95% CI, 0.05–0.77; P=0.019) on oral supplement, whereas demonstrated a detrimental impact (HR, 4.18; 95% CI, 1.02–17.12; P=0.047); enteral nutrition was found to be an independent factor in neutrophil engraftment (HR, 2.17; 95% CI, 1.24–3.81; P=0.007), whereas PN delayed platelet engraftment (HR, 0.57; 95% CI, 0.33–0.99; P=0.046); enteral nutrition was the only factor that was protective against grades 3 to 4 aGVHD development (HR, 0.19; 95% CI, 0.05–0.72; P=0.01)
Sheean et al. 2007 [351]	III	retrospective cohort study	357	patients who need autologous or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	to investigate potential differences between parenteral nutrition and non-parenteral nutrition subjects, stratified by donor type	exploring and comparing clinical characteristics during early hematopoietic stem cell transplantation to discern if differences existed between those that had parenteral nutrition initiated and those that did not	parenteral nutrition was provided to 53% (n=129/245) of autologous and 65% (n=73/112) of allogeneic patients and was typically initiated on transplant day +6 and day +7, respectively. Significant decreases in oral intake patterns (P<0.0001) and a tendency toward infections were observed for autologous (P=0.01) and allogeneic (P=0.07) parenteral nutrition vs non-parenteral nutrition recipients "before." In addition, significantly more mucositis was observed "before" in allogeneic parenteral nutrition vs non-parenteral nutrition patients (P=0.04)
Uderzo et al. 2011 [352]	Ib	randomised, controlled	120	children undergoing allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT) for malignant hematological diseases	CG: standard total parenteral nutrition (S-TPN); IG: glutamine-enriched (GE)-TPN solution consisting of 0.4 g/kg/day of l-alanine-glutamine dipeptide	benefit of glutamine supplementation both on mucosal morbidity and in posttransplant associated complications	the mean duration of treatment was 23.5 and 23 days in the two treatment arms; the mean calorie intake was 1538 kcal/d in the CG and 1512 kcal/d in IG group; all patients were well nourished before and after HSCT; mucositis occurred in 91.4% and 91.7% of patients in CG and IG, respectively (P=0.98); odds ratio adjusted by type of HSCT was 0.98 (95% CI, 0.26–2.63); type and duration of analgesic treatment, clinical outcome (engraftment, graft versus host disease, early morbidity, and mortality, relapse rate up to 180 days post-HSCT) were not significantly different in the two treatment arms

Tab. 7 (Fortsetzung)

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Intervention	Outcome	Results	
			N	Characteristics			
Blijlevens et al. 2005 [353]	IIb	randomised, controlled	32	allogeneic stem cell transplant (SCT) recipients	IG: parenteral nutrition (PN) supplemented with 0.57 g/kg glutamine-dipeptide; CG: parenteral nutrition (PN) with placebo	effect of glutamine-dipeptide supplementation on mucosal barrier injury (MBI) as measured by a daily mucositis score, daily gut score (DGS), sugar permeability tests (SPT) and serum citrulline	MBI measured by sugar permeability tests, daily mucositis score, daily gut score, and citrulline concentrations was not reduced by glutamine-dipeptide; the daily gut score was significantly lower for the glutamine group on SCT + 7 (P = 0.001) whilst citrulline was lower (P = 0.03) for the CG on SCT day + 21; albumin was significantly lower in the CG on SCT day + 21 (32 ± 4 versus 37 ± 3, P = 0.001) whilst CRP was higher (74 ± 48 versus 34 ± 38, P = 0.003); other transplant-related complications (infections, acute graft-versus-host disease) were less common although this did not reach statistical significance nor translate into a reduced length of hospital stay or lower mortality

Tab. 8 Ernährung und Verhalten nach kurativer Tumortherapie/Tumorheilung.

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Intervention/Methods	Outcome	Results	
			N	Characteristics			
Holmes et al. 2005 [358]	III	prospective observational study	2987	female registered nurses in the Nurses' Health Study who were diagnosed with stage I, II, or III breast cancer	in the NHS, incident breast cancer was ascertained by biennial mailing of the questionnaire to participants; physical activity was assessed at least 2 years after diagnosis by the activity questionnaire with a metabolic equivalent task (MET) score	breast cancer mortality risk according to physical activity category (< 3, 3 – 8.9, 9 – 14.9, 15 – 23.9, or ≥ 24 metabolic equivalent task [MET] hours per week)	compared with women who engaged in less than 3 MET-hours per week of physical activity, the adjusted relative risk (RR) of death from breast cancer was 0.80 (95% CI, 0.60 – 1.06) for 3 to 8.9 MET-hours per week; 0.50 (95% CI, 0.31 – 0.82) for 9 to 14.9 MET-hours per week; 0.56 (95% CI, 0.38 – 0.84) for 15 to 23.9 MET-hours per week; and 0.60 (95% CI, 0.40 – 0.89) for 24 or more MET-hours per week (P for trend = 0.004);
Meyerhardt et al. 2006 [359]	III	prospective observational study	573	female registered nurses in the Nurses' Health Study cohort, women with stage I to III colorectal cancer	nurses answered a mailed questionnaire on risk factors for cancer and cardiovascular disease; every 2 years, participants receive follow-up questionnaires to update information on potential risk factors and report new cancer and disease diagnoses	colorectal cancer-specific and overall mortality according to predefined physical activity categories before and after diagnosis and by change in activity after diagnosis	increasing levels of exercise after diagnosis of nonmetastatic colorectal cancer reduced cancer-specific mortality (P for trend = 0.008) and overall mortality (P for trend = 0.003); compared with women who engaged in less than 3 metabolic equivalent task [MET]-hours per week of physical activity, those engaging in at least 18 MET-hours per week had an adjusted hazard ratio for colorectal cancer-specific mortality of 0.39 (95% CI, 0.18 to 0.82) and an adjusted hazard ratio for overall mortality of 0.43 (95% CI, 0.25 to 0.74); prediagnosis physical activity was not predictive of mortality; women who increased their activity postdiagnosis had a hazard ratio of 0.48 (95% CI, 0.24 to 0.97) for colorectal cancer deaths and a hazard ratio of 0.51 (95% CI, 0.30 to 0.85) for any-cause death, compared with those with no change in activity

Tab. 8 (Fortsetzung)

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Intervention/Methods	Outcome	Results
Meyerhardt et al. 2006 [360]	III	prospective observational study	832 patients with stage III colon cancer	patients reported on various recreational physical activities approximately 6 months after completion of postoperative chemotherapy; each activity on the activity questionnaire was assigned a metabolic equivalent task (MET) score; patients were observed for recurrence or death	association of exercise on cancer recurrences and survival after surgery and chemotherapy for stage III colon cancer	compared with patients engaged in less than three metabolic equivalent task (MET)-hours per week of physical activity, the adjusted hazard ratio for disease-free survival was 0.51 (95% CI, 0.26 to 0.97) for 18 to 26.9 MET-hours per week and 0.55 (95% CI, 0.33 to 0.91) for 27 or more MET-hours per week (P for trend = 0.01); postdiagnosis activity was associated with similar improvements in recurrence-free survival (P for trend = 0.03) and overall survival (P for trend = 0.01). The benefit associated with physical activity was not significantly modified by sex, body mass index, number of positive lymph nodes, age, baseline performance status, or chemotherapy received
Guinan et al. 2013 [361]	IIb	randomised, controlled	26; IG: 16; CG: 10 breast cancer survivors 2–6 months post-chemotherapy	IG: an moderate-intensity aerobic exercise group completed an 8-week, twice weekly supervised aerobic intervention and a home-exercise programme; CG: usual-care	effect of exercise intervention on several outcomes, including body composition, the metabolic syndrome, C-reactive protein (CRP) and physical activity	at baseline, 13 participants were overweight, 6 were obese and 19 centrally obese; intention-to-treat analysis revealed no significant differences between the exercise and control groups in any of the outcomes measures; however, analysis of those who adhered to >90% of the supervised exercise class showed a significant decrease in waist circumference (P=0.05) and a significant increase in subjectively reported "total weekly" (P=0.005) activity
Anderson et al. 2014 [362]	IIb	multicentre, randomised controlled	329 overweight or obese adults (aged 50 to 74 years) who had undergone colonoscopy after a positive faecal occult blood test result	CG: weight loss booklet only; IG: 12 month intervention (three face to face visits with a lifestyle counsellor plus monthly 15 minute telephone calls)	primary outcome: change in body weight at 12 months; secondary outcomes: percentage weight loss, waist circumference, blood pressure, fasting cardiovascular biomarkers (levels of total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides), and glucose metabolism variables	mean weight loss was 3.50 kg (SD 4.91) (95% CI: 2.70 to 4.30) in the IG compared with 0.78 kg (SD 3.77) (0.19 to 1.38) in the CG. The group difference was 2.69 kg (95% CI: 1.70 to 3.67). Differences between groups were significant for waist circumference, body mass index, blood pressure, blood glucose level, diet, and physical activity. No reported adverse events were considered to be related to trial participation
Pierce et al. 2007 [365]	III	observational study	1490 women diagnosed and treated for early-stage breast cancer	at baseline, participants provided four 24-hour dietary recalls on random days during a 3-week period; dietary pattern was assessed at a telephone-based dietary assessment; physical activity was assessed at baseline using a nine-item questionnaire	interactions between selected lifestyle factors and mortality in breast cancer survivors who might change lifestyle to improve prognosis	reduced mortality was weakly associated with higher vegetable-fruit consumption, increased physical activity, and a body mass index that was neither low weight nor obese; only the combination of consuming five or more daily servings of vegetables-fruits, and accumulating 540 + metabolic equivalent tasks-min/wk (equivalent to walking 30 minutes 6 d/wk), was associated with a significant survival advantage (hazard ratio, 0.56; 95% CI, 0.31 to 0.98); this was observed in both obese and nonobese women, although fewer obese women were physically active with a healthy dietary pattern (16% v 30%); among those who adhered to this healthy lifestyle, there was no apparent effect of obesity on survival; the effect was stronger in women who had hormone receptor-positive cancers

Tab. 8 (Fortsetzung)

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients	Intervention/Methods	Outcome	Results
		N		Characteristics		
Rock et al. 2005 [366]	III	cohort study	1552	plasma carotenoid concentrations were measured in baseline blood samples	examine the relationship between plasma carotenoid concentration, as a biomarker of vegetable and fruit intake, and risk for a new breast cancer event	women in the highest quartile of plasma total carotenoid concentration had significantly reduced risk for a new breast cancer event (HR, 0.57; 95% CI, 0.37 to 0.89), controlled for covariates influencing breast cancer prognosis
Chlebowski et al. 2006 [367]	IIb	randomised, controlled, multicenter	2437; IG: 975, CG: 1462	IG: dietary intervention with an individual fat gram goal and counseled by registered dietitians who implemented a previously developed low-fat eating plan; CG: one baseline dietitian visit and contacts with a dietitian every 3 months subsequently	dietary intervention targeting fat intake reduction to prolong relapse-free survival in women with resected breast cancer	dietary fat intake was lower in the IG than in the CG (fat grams/day at 12 months, 33.3 [95% CI: 32.2 to 34.5] versus 51.3 [95% CI: 50.0 to 52.7], respectively; $P < 0.001$), corresponding to a statistically significant ($P = 0.005$), 6-pound lower mean body weight in the IG; a total of 277 relapse events have been reported in 96 of 975 (9.8%) women in the IG and 181 of 1462 (12.4%) women in the CG; hazard ratio of relapse events in the IG compared with the CG was 0.76 (95% CI: 0.60 to 0.98, $P = 0.077$ for stratified log rank and $P = 0.034$ for adjusted Cox model analysis); exploratory analyses suggested a differential effect of the dietary intervention based on hormonal receptor status
Pierce et al. 2007 [368]	IIb	randomised, controlled	3088; IG: 1537; CG: 1551	IG: received a telephone counseling program supplemented with cooking classes and newsletters that promoted daily targets of 5 vegetable servings plus 16 oz of vegetable juice; 3 fruit servings; 30 g of fiber; and 15% to 20% of energy intake from fat; CG: was provided with print materials describing the "5-A-Day" dietary guidelines	assess whether a major increase in vegetable, fruit, and fiber intake and a decrease in dietary fat intake reduces the risk of recurrent and new primary breast cancer and all-cause mortality among women with previously treated early stage breast cancer	from comparable dietary patterns at baseline, a conservative imputation analysis showed that the IG achieved and maintained the following statistically significant differences vs the CG through 4 years: servings of vegetables, +65%; fruit, +25%; fiber, +30%, and energy intake from fat, -13%. Plasma carotenoid concentrations validated changes in fruit and vegetable intake. Throughout the study, women in both groups received similar clinical care. Over the mean 7.3-year follow-up, 256 women in the IG (16.7%) vs 262 in the CG (16.9%) experienced an invasive breast cancer event (adjusted hazard ratio, 0.96; 95% CI, 0.80 - 1.14; $P = 0.63$), and 155 IG women (10.1%) vs 160 CG women (10.3%) died (adjusted hazard ratio, 0.91; 95% CI, 0.72 - 1.15; $P = 0.43$). Among survivors of early stage breast cancer, adoption of a diet that was very high in vegetables, fruit, and fiber and low in fat did not reduce additional breast cancer events or mortality during a 7.3-year follow-up period
Thomson et al. 2011 [369]	III	observational study	3088	a daily diet of 5 vegetables, 3 fruits, 16 oz of vegetable juice, 30 g of fiber and 20% energy from fat	evaluate the independent associations between cruciferous vegetable intake and recurrent disease risk among women taking tamoxifen	participants reported mean baseline intakes (x, SE) of 3.1 ± 0.05 and 0.5 ± 0.02 servings/day of total and cruciferous vegetables, respectively. Baseline vegetable intake in the highest as compared to lowest tertiles was associated with an overall lower adjusted hazard ratios (HR) for recurrence of 0.69, 95% CI: 0.55 - 0.87. Among women taking tamoxifen, the HRs were 0.56, 95% CI: 0.41 - 0.77 for total vegetables and 0.65, 95% CI: 0.47 - 0.89 for cruciferous vegetable intake. The hazard in women using tamoxifen who reported cruciferous vegetable intake above the median and who were within the highest tertile of total vegetable intake was HR 0.48; 95% CI 0.32 - 0.70

Tab. 9 Supportive Ernährungstherapie in der palliativen Tumorthherapie und in der Sterbephase.

Reference	Evidence levels	Trial design	Patients		Intervention/methods	Outcome	Results
			N	Characteristics			
Lawlor et al. 2000 [402]	III	cohort study	104	patients with advanced cancer	patients underwent clinical assessment twice daily during the weekdays and once daily at weekends by experienced attending palliative care physicians; measurement: a detailed history, results of a full physical examination, and Mini-Mental State Examination (MMSE)	delirium occurrence and reversal rates, duration, and patient survival	in univariate analysis, psychoactive medications, predominantly opioids (HR, 8.85; 95% CI, 2.13 – 36.74), and dehydration (HR, 2.35; 95% CI, 1.20 – 4.62) were associated with reversibility. Hypoxic encephalopathy (HR, 0.39; 95% CI, 0.19 – 0.80) and metabolic factors (HR, 0.44; 95% CI, 0.21 – 0.91) were associated with nonreversibility. In multivariate analysis, psychoactive medications (HR, 6.65; 95% CI, 1.49 – 29.62), hypoxic encephalopathy (HR, 0.32; 95% CI, 0.15 – 0.70), and nonrespiratory infection (HR, 0.23; 95% CI, 0.08 – 0.64) had independent associations. Patients with delirium had poorer survival rates than controls (P<0.001)
Bruera et al. 2005 [403]	IIb	randomised, controlled	49; 27; 22	cancer patients with clinical evidence of mild to moderate dehydration and a liquid oral intake less than 1,000 mL/day	IG: receive either 1,000 mL of normal saline; CG: 100 mL of normal saline as an infusion over 4 hours for 2 days. Both types of infusion were given parenterally (either intravenously or subcutaneously)	the main outcome of the study was the global assessment of the overall benefit of hydration to the patient, as determined by the physician and patient on day 2	the IG had improvement in 53 (73%) of their 73 target symptoms versus 33 (49%) of 67 target symptoms in the CG (P = 0.005). Fifteen (83%) of 18 and 15 (83%) of 18 patients had improved myoclonus and sedation after hydration versus eight (47%) of 17 and five (33%) of 15 patients after placebo (P = 0.035 and P = 0.005, respectively). There were no significant differences of improvement in hallucinations or fatigue between groups. When blinded to treatment, patients (17 [63%] of 27) and investigators (20 [74%] of 27) perceived hydration as effective compared with placebo in nine (41%) of 22 patients (P = 0.78) and 12 (54%) of 22 investigators (P = 0.15), respectively. The intensity of pain and swelling at the injection site were not significantly different between groups

Literaturverzeichnis

- 1 Arends J, Zürcher G, Fietkau R et al. DGEM-Leitlinien Enterale Ernährung: Onkologie. *Aktuel Ernährungsmed* 2003; 28: 61–68
- 2 Arends J, Dossett A, Fietkau R et al. Nichtchirurgische Onkologie. *Aktuel Ernährungsmed* 2007; 32: S124–S133
- 3 Stingel K, Schütz T, Koller M et al. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) – Methodik zum Leitlinien-Update Klinische Ernährung. *Aktuel Ernährungsmed* 2013; 38: 90–96
- 4 Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM et al. Cancer: disease and nutrition are key determinants of patients' quality of life. *Support Care Cancer* 2004; 12: 246–252
- 5 Bosaeus I, Daneryd P, Svanberg E et al. Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. *Int J Cancer* 2001; 93: 380–383
- 6 Deans DA, Tan BH, Wigmore SJ et al. The influence of systemic inflammation, dietary intake and stage of disease on rate of weight loss in patients with gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2009; 100: 63–69
- 7 Dewys WD, Begg C, Lavin PT et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980; 69: 491–497
- 8 Andreyev HJ, Norman AR, Oates J et al. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer* 1998; 34: 503–509
- 9 Bozzetti F, Arends J, Lundholm K et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2009; 28: 445–454
- 10 Attar A, Malka D, Sabate JM et al. Malnutrition is high and underestimated during chemotherapy in gastrointestinal cancer: an AGEO prospective cross-sectional multicenter study. *Nutr Cancer* 2012; 64: 535–542
- 11 Lynch GS, Schertzer JD, Ryall JG. Therapeutic approaches for muscle wasting disorders. *Pharmacol Ther* 2007; 113: 461–487
- 12 Fearon K, Arends J, Baracos V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10: 90–99
- 13 Bozzetti F. Nutritional support in patients with oesophageal cancer. *Support Care Cancer* 2010; 18 (Suppl. 02): S41–S50
- 14 Brocca L, Cannavino J, Coletto L et al. The time course of the adaptations of human muscle proteome to bed rest and the underlying mechanisms. *J Physiol* 2012; 590: 5211–5230
- 15 Ferrioli E, Skipworth RJ, Hendry P et al. Physical activity monitoring: a responsive and meaningful patient-centered outcome for surgery, chemotherapy, or radiotherapy? *J Pain Symptom Manage* 2012; 43: 1025–1035
- 16 Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol* 2008; 9: 629–635
- 17 Baracos V, Kazemi-Bajestani SM. Clinical outcomes related to muscle mass in humans with cancer and catabolic illnesses. *Int J Biochem Cell Biol* 2013; 45: 2302–2308
- 18 Fearon K, Strasser F, Anker SD et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12: 489–495
- 19 Jensen GL, Mirtallo J, Compher C et al. Adult starvation and disease-related malnutrition: a proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010; 34: 156–159
- 20 Arends J. Mangelernährung bei Tumorpatienten. *Onkologie* 2008; 14: 9–14
- 21 Fearon KC, Voss AC, Hustead DS. Cancer Cachexia Study Group. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1345–1350
- 22 Morley JE, Thomas DR, Wilson MM. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 735–743
- 23 Evans WJ, Morley JE, Argiles J et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 2008; 27: 793–799
- 24 Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr* 2010; 29: 154–159
- 25 McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 2013; 39: 534–540
- 26 Deans C, Wigmore SJ. Systemic inflammation, cachexia and prognosis in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8: 265–269
- 27 Jamieson NB, Glen P, McMillan DC et al. Systemic inflammatory response predicts outcome in patients undergoing resection for ductal adenocarcinoma head of pancreas. *Br J Cancer* 2005; 92: 21–23
- 28 Skipworth RJ, Stewart GD, Dejong CH et al. Pathophysiology of cancer cachexia: much more than host-tumour interaction? *Clin Nutr* 2007; 26: 667–676
- 29 Oehmichen F, Ballmer PE, Druml C et al. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) – Ethische und rechtliche Gesichtspunkte der Künstlichen Ernährung. *Aktuel Ernährungsmed* 2013; 38: 112–117
- 30 Bozzetti F, Mori V. Nutritional support and tumour growth in humans: a narrative review of the literature. *Clin Nutr* 2009; 28: 226–230
- 31 Jin D, Phillips M, Byles JE. Effects of parenteral nutrition support and chemotherapy on the phasic composition of tumor cells in gastrointestinal cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999; 23: 237–241
- 32 Cao WX, Xiao HB, Yin HR. Effects of preoperative parenteral nutritional support with chemotherapy on tumor cell kinetics in gastric cancer patients. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 1994; 16: 137–140
- 33 Valentini L. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM): DGEM-Terminologie in der Klinischen Ernährung. *Aktuel Ernährungsmed* 2013; 38: 97–111
- 34 Meijers JM, Halfens RJ, Mijnaards DM et al. A feedback system to improve the quality of nutritional care. *Nutrition* 2013; 29: 1037–1041
- 35 Meijers JM, Tan F, Schols JM et al. Nutritional care; do process and structure indicators influence malnutrition prevalence over time? *Clin Nutr* 2014; 33: 459–465
- 36 Correia MI, Hegazi RA, Higashiguchi T et al. Evidence-based recommendations for addressing malnutrition in health care: an updated strategy from the feedM.E. Global Study Group. *J Am Med Dir Assoc* 2014; 15: 544–550
- 37 Kris-Etherton PM, Akabas SR, Douglas P et al. Nutrition competencies in health professionals' education and training: a new paradigm. *Adv Nutr* 2015; 6: 83–87
- 38 Starke J, Schneider H, Altheid B et al. Short-term individual nutritional care as part of routine clinical setting improves outcome and quality of life in malnourished medical patients. *Clin Nutr* 2011; 30: 194–201
- 39 Lacey K, Pritchett E. Nutrition Care Process and Model: ADA adopts road map to quality care and outcomes management. *J Am Diet Assoc* 2003; 103: 1061–1072
- 40 Buchholz D, Ohlrich S. *Der Nutrition Care Process*. D&I 2011; 5: 10–15
- 41 Lee HO, Lee JJ. Nutritional intervention using nutrition care process in a malnourished patient with chemotherapy side effects. *Clin Nutr Res* 2015; 4: 63–67
- 42 Odelli C, Burgess D, Bateman L et al. Nutrition support improves patient outcomes, treatment tolerance and admission characteristics in oesophageal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005; 17: 639–645
- 43 Bozzetti F, Mariani L, Lo Vullo S et al. SCRINIO Working Group. The nutritional risk in oncology: a study of 1,453 cancer outpatients. *Support Care Cancer* 2012; 20: 1919–1928
- 44 Gavazzi C, Colatruglio S, Sironi A et al. Importance of early nutritional screening in patients with gastric cancer. *Br J Nutr* 2011; 106: 1773–1778
- 45 Kondrup J, Allison SP, Elia M et al. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003; 22: 415–421
- 46 Ryu SW, Kim IH. Comparison of different nutritional assessments in detecting malnutrition among gastric cancer patients. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3310–3317
- 47 Gupta D, Vashi PG, Lammersfeld CA et al. Role of nutritional status in predicting the length of stay in cancer: a systematic review of the epidemiological literature. *Ann Nutr Metab* 2011; 59: 96–106
- 48 Stratton RJ, Hackston A, Longmore D et al. Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the 'malnutrition universal screening tool' ('MUST') for adults. *Br J Nutr* 2004; 92: 799–808
- 49 Ottery FD. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition* 1996; 12: S15–S19
- 50 Bauer J, Capra S, Ferguson M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 779–785

- 51 *Thibault R, Goujon N, Le Gallic E et al.* Use of 10-point analogue scales to estimate dietary intake: a prospective study in patients nutritionally at-risk. *Clin Nutr* 2009; 28: 134–140
- 52 *Bjornsdottir R, Oskarsdottir ES, Thordardottir FR et al.* Validation of a plate diagram sheet for estimation of energy and protein intake in hospitalized patients. *Clin Nutr* 2013; 32: 746–751
- 53 *Omlin A, Blum D, Wierecky J et al.* Nutrition impact symptoms in advanced cancer patients: frequency and specific interventions, a case-control study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2013; 4: 55–61
- 54 *Walsh D, Mahmoud F, Barna B.* Assessment of nutritional status and prognosis in advanced cancer: interleukin-6, C-reactive protein, and the prognostic and inflammatory nutritional index. *Support Care Cancer* 2003; 11: 60–62
- 55 *Nitenberg G, Raynard B.* Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 34: 137–168
- 56 *Epstein JB, Barasch A.* Taste disorders in cancer patients: pathogenesis, and approach to assessment and management. *Oral Oncol* 2010; 46: 77–81
- 57 *Tong H, Isenring E, Yates P.* The prevalence of nutrition impact symptoms and their relationship to quality of life and clinical outcomes in medical oncology patients. *Support Care Cancer* 2009; 17: 83–90
- 58 *Farrell C, Brearley SG, Pilling M et al.* The impact of chemotherapy-related nausea on patients' nutritional status, psychological distress and quality of life. *Support Care Cancer* 2013; 21: 59–66
- 59 *Henson CC, Burden S, Davidson SE et al.* Nutritional interventions for reducing gastrointestinal toxicity in adults undergoing radical pelvic radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 11: CD009896
- 60 *Wang-Gillam A, Abrams RA, Posner MC et al.* Supportive care considerations during concurrent chemoradiotherapy for pancreatic adenocarcinoma: lessons learned from clinical experience. *Am J Clin Oncol* 2013; 36: 637–643
- 61 *Hopkinson JB.* Psychosocial impact of cancer cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014; 5: 89–94
- 62 *Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ et al.* Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 2920–2926
- 63 *Jang RW, Caraiacos VB, Swami N et al.* Simple prognostic model for patients with advanced cancer based on performance status. *J Oncol Pract* 2014; 10: e335–e341
- 64 *Oken MM, Creech RH, Tormey DC et al.* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649–655
- 65 *Shen W, Punyanitya M, Wang Z et al.* Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol* (1985) 2004; 97: 2333–2338
- 66 *Mourtzakis M, Prado CM, Lieffers JR et al.* A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008; 33: 997–1006
- 67 *Martin L, Birdsall L, Macdonald N et al.* Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1539–1547
- 68 *Yip C, Goh V, Davies A et al.* Assessment of sarcopenia and changes in body composition after neoadjuvant chemotherapy and associations with clinical outcomes in oesophageal cancer. *Eur Radiol* 2014; 24: 998–1005
- 69 *Jackson W, Alexander N, Schipper M et al.* Characterization of changes in total body composition for patients with head and neck cancer undergoing chemoradiotherapy using dual-energy x-ray absorptiometry. *Head Neck* 2014; 36: 1356–1362
- 70 *Heymsfield SB, Adamek M, Gonzalez MC et al.* Assessing skeletal muscle mass: historical overview and state of the art. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014; 5: 9–18
- 71 *Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN et al.* Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol* (1985) 2000; 89: 465–471
- 72 *Christensen JF, Jones LW, Andersen JL et al.* Muscle dysfunction in cancer patients. *Ann Oncol* 2014; 25: 947–958
- 73 *Pitta F, Troosters T, Probst VS et al.* Quantifying physical activity in daily life with questionnaires and motion sensors in COPD. *Eur Respir J* 2006; 27: 1040–1055
- 74 *Norman K, Stobäus N, Lochs H et al.* Messung der Muskelkraft als ernährungsmedizinische Zielgröße. *Aktuel Ernährungsmed* 2009; 34: 263–268
- 75 *Mauricio SF, da Silva JB, Bering T et al.* Relationship between nutritional status and the Glasgow Prognostic Score in patients with colorectal cancer. *Nutrition* 2013; 29: 625–629
- 76 *da Silva JB, Mauricio SF, Bering T et al.* The relationship between nutritional status and the Glasgow prognostic score in patients with cancer of the esophagus and stomach. *Nutr Cancer* 2013; 65: 25–33
- 77 *Laird BJ, Kaasa S, McMillan DC et al.* Prognostic factors in patients with advanced cancer: a comparison of clinicopathological factors and the development of an inflammation-based prognostic system. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 5456–5464
- 78 *Richards CH, Roxburgh CS, MacMillan MT et al.* The relationships between body composition and the systemic inflammatory response in patients with primary operable colorectal cancer. *PLoS One* 2012; 7: e41883
- 79 *Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D et al.* An inflammation-based prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent of tumour site: a Glasgow Inflammation Outcome Study. *Br J Cancer* 2011; 104: 726–734
- 80 *Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährung.* Referenzwerte für Nährstoffzufuhr – praktische Loseblattsammlung. 2nd ed., Deutsche Gesellschaft für Ernährung; 2015
- 81 *Kreymann KG, de Heer G, Felbinger T et al.* Nutrition of critically ill patients in intensive care. *Internist (Berl)* 2007; 48: 1084–1092
- 82 *Holm E.* Stoffwechsel und Ernährung bei Tumorkrankheiten: Analysen und Empfehlungen. 1st ed., Thieme; 2007
- 83 *Bertz H, Zürcher G.* Ernährung in der Onkologie: Grundlagen und klinische Praxis. 1st ed., Schattauer; 2014
- 84 *Knasmüller S.* Krebs und Ernährung. 1st ed., Thieme; 2014
- 85 *Brandhorst S, Wei M, Hwang S et al.* Short-term calorie and protein restriction provide partial protection from chemotoxicity but do not delay glioma progression. *Exp Gerontol* 2013; 48: 1120–1128
- 86 *Shim HS, Wei M, Brandhorst S et al.* Starvation Promotes REV1 SUMOylation and p53-Dependent Sensitization of Melanoma and Breast Cancer Cells. *Cancer Res* 2015; 75: 1056–1067
- 87 *Kulstad R, Schoeller DA.* The energetics of wasting diseases. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 488–493
- 88 *Knox LS, Crosby LO, Feurer ID et al.* Energy expenditure in malnourished cancer patients. *Ann Surg* 1983; 197: 152–162
- 89 *Dempsey DT, Knox LS, Mullen JL et al.* Energy expenditure in malnourished patients with colorectal cancer. *Arch Surg* 1986; 121: 789–795
- 90 *Jatoi A, Daly BD, Hughes VA et al.* Do patients with nonmetastatic non-small cell lung cancer demonstrate altered resting energy expenditure? *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 348–351
- 91 *Moses AW, Slater C, Preston T et al.* 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: 996–1002
- 92 *Lieffers JR, Mourtzakis M, Hall KD et al.* A viscerally driven cachexia syndrome in patients with advanced colorectal cancer: contributions of organ and tumor mass to whole-body energy demands. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1173–1179
- 93 *Energy and protein requirements. Report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. World Health Organ Tech Rep Ser* 1985; 724: 1–206
- 94 *Schofield WN.* Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr* 1985; 39 (Suppl. 01): 5–41
- 95 *Roza AM, Shizgal HM.* The Harris Benedict equation reevaluated: resting energy requirements and the body cell mass. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 168–182
- 96 *Bencini L, Di Leo A, Pozzessere D et al.* Total energy expenditure in patients with advanced solid tumours: a preliminary report. *Nutritional Therapy & Metabolism* 2008; 26: 25–47
- 97 *Cereda E, Turrini M, Ciapanna D et al.* Assessing energy expenditure in cancer patients: a pilot validation of a new wearable device. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2007; 31: 502–507
- 98 *Schoeller DA, van Santen E.* Measurement of energy expenditure in humans by doubly labeled water method. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1982; 53: 955–959
- 99 *Westerterp KR.* Physical activity, food intake, and body weight regulation: insights from doubly labeled water studies. *Nutr Rev* 2010; 68: 148–154

- 100 *Arends J, Bodoky G, Bozzetti F* et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2006; 25: 245–259
- 101 *Kreymann G, Adolph A, Druml W* et al. *Intensivmedizin. Aktuel Ernährungsmed* 2007; 32: S89–S92
- 102 *Heber D, Chlebowski RT, Ishibashi DE* et al. Abnormalities in glucose and protein metabolism in noncachectic lung cancer patients. *Cancer Res* 1982; 42: 4815–4819
- 103 *Shaw JH, Humberstone DM, Wolfe RR*. Energy and protein metabolism in sarcoma patients. *Ann Surg* 1988; 207: 283–289
- 104 *Guadagni M, Biolo G*. Effects of inflammation and/or inactivity on the need for dietary protein. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12: 617–622
- 105 *Elango R, Humayun MA, Ball RO* et al. Evidence that protein requirements have been significantly underestimated. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13: 52–57
- 106 *Deutz NE, Bauer JM, Barazzoni R* et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin Nutr* 2014; 33: 929–936
- 107 *Bauer J, Biolo G, Cederholm T* et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14: 542–559
- 108 *Haran PH, Rivas DA, Fielding RA*. Role and potential mechanisms of anabolic resistance in sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2012; 3: 157–162
- 109 *Winter A, MacAdams J, Chevalier S*. Normal protein anabolic response to hyperaminoacidemia in insulin-resistant patients with lung cancer cachexia. *Clin Nutr* 2012; 31: 765–773
- 110 *Bozzetti F, Bozzetti V*. Is the intravenous supplementation of amino acid to cancer patients adequate? A critical appraisal of literature. *Clin Nutr* 2013; 32: 142–146
- 111 *Martin WF, Armstrong LE, Rodriguez NR*. Dietary protein intake and renal function. *Nutr Metab (Lond)* 2005; 2: 25
- 112 *Druml W, Contzen B, Joannidis M* et al. S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der AKE, der GESKES und der DGFN: Enterale und parenterale Ernährung von Patienten mit Niereninsuffizienz. *Aktuel Ernährungsmed* 2015; 40: 21–37
- 113 *Bozzetti F, Gavazzi C, Mariani L* et al. Glucose-based total parenteral nutrition does not stimulate glucose uptake by humans tumours. *Clin Nutr* 2004; 23: 417–421
- 114 *Holm E, Kämmerer U*. Fette und Kohlenhydrate in Ernährungskonzepten für Tumorpatienten. *Aktuel Ernährungsmed* 2011; 36: 286–298
- 115 *Breitkreutz R, Tesdal K, Jentschura D* et al. Effects of a high-fat diet on body composition in cancer patients receiving chemotherapy: a randomized controlled study. *Wien Klin Wochenschr* 2005; 117: 685–692
- 116 *Bassler KH*. Significance of vitamins in parenteral nutrition. *Infusionstherapie* 1990; 17: 19–23
- 117 *Bassler KH*. German Study Group for Artificial Nutrition. Recommendations for administration of trace elements in parenteral feeding of adults. *Infusionstherapie* 1990; 17: 283
- 118 *Shenkin A*. The key role of micronutrients. *Clin Nutr* 2006; 25: 1–13
- 119 *Biesalski HK, Bischoff SC, Böhles H* et al. Wasser, Elektrolyte, Vitamine und Spurenelemente. *Aktuel Ernährungsmed* 2007; 32: S30–S34
- 120 *Giovannucci E, Chan AT*. Role of vitamin and mineral supplementation and aspirin use in cancer survivors. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4081–4085
- 121 *Mamede AC, Tavares SD, Abrantes AM* et al. The role of vitamins in cancer: a review. *Nutr Cancer* 2011; 63: 479–494
- 122 *Strohle A, Zanker K, Hahn A*. Nutrition in oncology: the case of micronutrients (review). *Oncol Rep* 2010; 24: 815–828
- 123 *Luczynska A, Kaaks R, Rohrmann S* 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: 827–838
- 124 *Drake MT, Maurer MJ, Link BK* et al. Vitamin D insufficiency and prognosis in non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4191–4198
- 125 *Arends J*. Vitamin D in oncology. *Forsch Komplementmed* 2011; 18: 176–184
- 126 *Zgaga L, Theodoratou E, Farrington SM* et al. Plasma vitamin D concentration influences survival outcome after a diagnosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2430–2439
- 127 *Akutsu Y, Kono T, Uesato M* 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: 109–115
- 128 *Isenring EA, Capra S, Bauer JD*. Nutrition intervention is beneficial in oncology outpatients receiving radiotherapy to the gastrointestinal or head and neck area. *Br J Cancer* 2004; 91: 447–452
- 129 *Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marques Vidal P* et al. Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head Neck* 2005; 27: 659–668
- 130 *Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM* et al. Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1431–1438
- 131 *van den Berg MG, Rasmussen-Conrad EL, Wei KH* et al. 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: 872–877
- 132 *Lighthart-Melis GC, Weijts PJ, te Velddt ND* 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: 587–593
- 133 *Poulsen GM, Pedersen LL, Osterlind K* et al. Randomized trial of the effects of individual nutritional counseling in cancer patients. *Clin Nutr* 2014; 33: 749–753
- 134 *Potter J, Langhorne P, Roberts M*. Routine protein energy supplementation in adults: systematic review. *BMJ* 1998; 317: 495–501
- 135 *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: 1346–1353
- 136 *Baldwin C, Spiro A, McGough C* 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: 431–440
- 137 *Baldwin C, Spiro A, Ahern R* et al. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 371–385
- 138 *Balstad TR, Solheim TS, Strasser F* et al. Dietary treatment of weight loss in patients with advanced cancer and cachexia: a systematic literature review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; 91: 210–221
- 139 *Dy SM, Apostol CC*. Evidence-based approaches to other symptoms in advanced cancer. *Cancer J* 2010; 16: 507–513
- 140 *Del Fabbro E, Hui D, Dalal S* et al. Clinical outcomes and contributors to weight loss in a cancer cachexia clinic. *J Palliat Med* 2011; 14: 1004–1008
- 141 *Clutter Snyder D, Sloane R, Haines PS* et al. The Diet Quality Index-Revised: a tool to promote and evaluate dietary change among older cancer survivors enrolled in a home-based intervention trial. *J Am Diet Assoc* 2007; 107: 1519–1529
- 142 *Bosaeus I*. Nutritional support in multimodal therapy for cancer cachexia. *Support Care Cancer* 2008; 16: 447–451
- 143 *Hübner J, Marienfeld S, Abbenhardt C* et al. Wie sinnvoll sind „Krebsdiäten“? *Deutsche medizinische Wochenschrift* 2012; 137: 2417–2422
- 144 *Kasper H*. *Ernährungsmedizin und Diätetik*. 10th ed., München, Jena: Urban und Fischer; 2004
- 145 *Grossenbacher B, Hauser S*. *Ernährung und therapeutische Diäten bei Krebspatienten*. 1th ed., Bern: Huber Verlag; 1992
- 146 *Arends J*. Gibt es eine Krebsdiät? *Forum* 2011; 26: 25–29
- 147 *Allen BG, Bhatia SK, Anderson CM* et al. Ketogenic diets as an adjuvant cancer therapy: History and potential mechanism. *Redox Biol* 2014; 2C: 963–970
- 148 *Bozzetti F, Zupec-Kania B*. Toward a cancer-specific diet. *Clin Nutr* 2015 (im Druck); <http://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614%2815%2900035-7/pdf>
- 149 *Vidali S, Aminzadeh S, Lambert B* et al. Mitochondria: The ketogenic diet-A metabolism-based therapy. *Int J Biochem Cell Biol* 2015; 63: 55–59
- 150 *Warburg O* et al. Über den Stoffwechsel der Carzinomzelle. *Biochem Zschr* 1924; 152: 309–344
- 151 *Elstrom RL, Bauer DE, Buzzai M* et al. Akt stimulates aerobic glycolysis in cancer cells. *Cancer Res* 2004; 64: 3892–3899

- 152 Ho VW, Leung K, Hsu A et al. A low carbohydrate, high protein diet slows tumor growth and prevents cancer initiation. *Cancer Res* 2011; 71: 4484–4493
- 153 Poff AM, Ari C, Seyfried TN et al. The ketogenic diet and hyperbaric oxygen therapy prolong survival in mice with systemic metastatic cancer. *PLoS One* 2013; 8: e65522
- 154 Schmidt M, Pfetzer N, Schwab M et al. Effects of a ketogenic diet on the quality of life in 16 patients with advanced cancer: A pilot trial. *Nutr Metab (Lond)* 2011; 8: 54
- 155 Arends J. Maligne Tumoren – Transketolase-like 1 (TKTL1) – Ketogene Diät. *Aktuel Ernährungsmed* 2008; 33: 80–81
- 156 Bozzetti F, Cozzaglio L, Biganzoli E et al. Quality of life and length of survival in advanced cancer patients on home parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2002; 21: 281–288
- 157 Brennan MF, Ekman L. Metabolic consequences of nutritional support of the cancer patient. *Cancer* 1984; 54: 2627–2634
- 158 Scolapio JS, Fleming CR, Kelly DG et al. Survival of home parenteral nutrition-treated patients: 20 years of experience at the Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 217–222
- 159 Klein S, Koretz RL. Nutrition support in patients with cancer: what do the data really show? *Nutr Clin Pract* 1994; 9: 91–100
- 160 Koretz RL. Do data support nutrition support? Part II. enteral artificial nutrition. *J Am Diet Assoc* 2007; 107: 1374–1380
- 161 Weimann A, Breitenstein S, Breuer JP et al. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES, der AKE, der DGCH, der DGAI und der DGAV: Klinische Ernährung in der Chirurgie. *Aktuel Ernährungsmed* 2013; 38: 399–416
- 162 Bischoff SC, Arends J, Dörje F et al. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES und der AKE. Künstliche Ernährung im ambulanten Bereich. *Aktuel Ernährungsmed* 2013; 38: 101–154
- 163 Nugent B, Lewis S, O'Sullivan JM. Enteral feeding methods for nutritional management in patients with head and neck cancers being treated with radiotherapy and/or chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3: CD007904
- 164 Burkitt P, Carter LM, Smith AB et al. Outcomes of percutaneous endoscopic gastrostomy and radiologically inserted gastrostomy in patients with head and neck cancer: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2011; 49: 516–520
- 165 Di Carlo I, Pulvirenti E, Mannino M et al. Increased use of percutaneous technique for totally implantable venous access devices. Is it real progress? A 27-year comprehensive review on early complications. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1649–1656
- 166 Rohrer S, Dietrich JW. Das Refeeding-Syndrom – Eine Literaturübersicht. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2014; 52: 593–600
- 167 Walmsley RS. Refeeding syndrome: screening, incidence, and treatment during parenteral nutrition. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 (Suppl. 04): 113–117
- 168 NICE. Nutrition support in adults. Oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. NICE clinical guideline 2006; 32: 1–49
- 169 Biolo G, Cederholm T, Muscaritoli M. Muscle contractile and metabolic dysfunction is a common feature of sarcopenia of aging and chronic diseases: from sarcopenic obesity to cachexia. *Clin Nutr* 2014; 33: 737–748
- 170 English KL, Paddon-Jones D. Protecting muscle mass and function in older adults during bed rest. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13: 34–39
- 171 Lira FS, Neto JC, Seelaender M. Exercise training as treatment in cancer cachexia. *Appl Physiol Nutr Metab* 2014; 39: 679–686
- 172 Gould DW, Lahart I, Carmichael AR et al. Cancer cachexia prevention via physical exercise: molecular mechanisms. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2013; 4: 111–124
- 173 Scott JM, Khakoo A, Mackey JR et al. Modulation of anthracycline-induced cardiotoxicity by aerobic exercise in breast cancer: current evidence and underlying mechanisms. *Circulation* 2011; 124: 642–650
- 174 Grande AJ, Silva V, Riera R et al. Exercise for cancer cachexia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 11: CD010804
- 175 Dimeo FC, Stieglitz RD, Novelli-Fischer U et al. Effects of physical activity on the fatigue and psychologic status of cancer patients during chemotherapy. *Cancer* 1999; 85: 2273–2277
- 176 Mock V, Pickett M, Ropka ME et al. Fatigue and quality of life outcomes of exercise during cancer treatment. *Cancer Pract* 2001; 9: 119–127
- 177 Adamsen L, Midtgaard J, Rorth M et al. Feasibility, physical capacity, and health benefits of a multidimensional exercise program for cancer patients undergoing chemotherapy. *Support Care Cancer* 2003; 11: 707–716
- 178 Halle M, Schoenberg MH. Physical activity in the prevention and treatment of colorectal carcinoma. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 722–727
- 179 Oldervoll LM, Loge JH, Paltiel H et al. The effect of a physical exercise program in palliative care: A phase II study. *J Pain Symptom Manage* 2006; 31: 421–430
- 180 Gulde I, Oldervoll LM, Martin C. Palliative cancer patients' experience of physical activity. *J Palliat Care* 2011; 27: 296–302
- 181 Oldervoll LM, Loge JH, Lydersen S et al. Physical exercise for cancer patients with advanced disease: a randomized controlled trial. *Oncologist* 2011; 16: 1649–1657
- 182 Stene GB, Helbostad JL, Balstad TR et al. Effect of physical exercise on muscle mass and strength in cancer patients during treatment – a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 88: 573–593
- 183 Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11: CD006145
- 184 Hoffman AJ, Brintnall RA, Brown JK et al. Too sick not to exercise: using a 6-week, home-based exercise intervention for cancer-related fatigue self-management for postsurgical non-small cell lung cancer patients. *Cancer Nurs* 2013; 36: 175–188
- 185 Oldervoll LM, Loge JH, Paltiel H et al. Are palliative cancer patients willing and able to participate in a physical exercise program? *Palliat Support Care* 2005; 3: 281–287
- 186 Jones LW. Evidence-based risk assessment and recommendations for physical activity clearance: cancer. *Appl Physiol Nutr Metab* 2011; 36 (Suppl. 01): S101–S112
- 187 Yavuzsen T, Davis MP, Walsh D et al. Systematic review of the treatment of cancer-associated anorexia and weight loss. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8500–8511
- 188 Paulsen O, Klepstad P, Rosland JH 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: 3221–3228
- 189 Miller S, McNutt L, McCann MA et al. Use of corticosteroids for anorexia in palliative medicine: a systematic review. *J Palliat Med* 2014; 17: 482–485
- 190 Ruiz Garcia V, Lopez-Briz E, Carbonell Sanchis R et al. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 3: CD004310
- 191 Strasser F, Luftner D, Possinger K et al. Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3394–3400
- 192 Brisbois TD, de Kock IH, Watanabe SM et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Ann Oncol* 2011; 22: 2086–2093
- 193 Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL 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: 567–573
- 194 Burney BO, Hayes TG, Smiechowska J et al. Low testosterone levels and increased inflammatory markers in patients with cancer and relationship with cachexia. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E700–E709
- 195 Chlebowski RT, Herrold J, Ali I et al. Influence of nandrolone decanoate on weight loss in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer* 1986; 58: 183–186
- 196 Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA et al. Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3299–3306
- 197 Lesser GJ, Case D, Ottery F et al. A phase III randomized study comparing the effects of oxandrolone (Ox) and megestrol acetate (Meg) on lean body mass (LBM), weight (wt) and quality of life (QOL) in patients with solid tumors and weight loss receiving chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26: 9513
- 198 Dobs AS, Boccia RV, Croot CC et al. Effects of enobosarm on muscle wasting and physical function in patients with cancer: a double-

- blind, randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 335–345
- 199 *Padhi D, Higano CS, Shore ND* et al. Pharmacological inhibition of myostatin and changes in lean body mass and lower extremity muscle size in patients receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E1967–E1975
- 200 *May PE, Barber A, D'Olimpio JT* et al. Reversal of cancer-related wasting using oral supplementation with a combination of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and glutamine. *Am J Surg* 2002; 183: 471–479
- 201 *Clark RH, Feleke G, Din M* et al. Nutritional treatment for acquired immunodeficiency virus-associated wasting using beta-hydroxy beta-methylbutyrate, glutamine, and arginine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *JPN J Parenter Enteral Nutr* 2000; 24: 133–139
- 202 *Berk L, James J, Schwartz A* et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a beta-hydroxyl beta-methyl butyrate, glutamine, and arginine mixture for the treatment of cancer cachexia (RTOG 0122). *Support Care Cancer* 2008; 16: 1179–1188
- 203 *Deutz NE, Safar A, Schutzler S* et al. Muscle protein synthesis in cancer patients can be stimulated with a specially formulated medical food. *Clin Nutr* 2011; 30: 759–768
- 204 *Tayek JA, Bistrain BR, Hehir DJ* et al. Improved protein kinetics and albumin synthesis by branched chain amino acid-enriched total parenteral nutrition in cancer cachexia. A prospective randomized cross-over trial. *Cancer* 1986; 58: 147–157
- 205 *Poon RT, Yu WC, Fan ST* et al. Long-term oral branched chain amino acids in patients undergoing chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 779–788
- 206 *van Loon LJ*. Leucine as a pharmaconutrient in health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; 15: 71–77
- 207 *Ham DJ, Caldwell MK, Lynch GS* et al. Leucine as a treatment for muscle wasting: a critical review. *Clin Nutr* 2014; 33: 937–945
- 208 *Pearlstone DB, Wolf RF, Bertram RS* et al. Effect of systemic insulin on protein kinetics in postoperative cancer patients. *Ann Surg Oncol* 1994; 1: 321–332
- 209 *Fouladiun M, Korner U, Bosaeus I* et al. Body composition and time course changes in regional distribution of fat and lean tissue in unselected cancer patients on palliative care – correlations with food intake, metabolism, exercise capacity, and hormones. *Cancer* 2005; 103: 2189–2198
- 210 *Murphy RA, Wilke MS, Perrine M* et al. Loss of adipose tissue and plasma phospholipids: relationship to survival in advanced cancer patients. *Clin Nutr* 2010; 29: 482–487
- 211 *Lundholm K, Korner U, Gunnebo L* et al. Insulin treatment in cancer cachexia: effects on survival, metabolism, and physical functioning. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2699–2706
- 212 *Velloso CP*. Regulation of muscle mass by growth hormone and IGF-I. *Br J Pharmacol* 2008; 154: 557–568
- 213 *Boyd DB*. Insulin and cancer. *Integr Cancer Ther* 2003; 2: 315–329
- 214 *Salisbury TB, Tomblin JK*. Insulin/Insulin-like growth factors in cancer: new roles for the aryl hydrocarbon receptor, tumor resistance mechanisms, and new blocking strategies. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015; 6: 12
- 215 *Baserga R*. The insulin-like growth factor-I receptor as a target for cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets* 2005; 9: 753–768
- 216 *Colmers IN, Bowker SL, Tjosvold LA* et al. Insulin use and cancer risk in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes Metab* 2012; 38: 485–506
- 217 *Jenkins PJ, Mukherjee A, Shalet SM*. Does growth hormone cause cancer? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 115–121
- 218 *Strasser F, Lutz TA, Maeder MT* et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of intravenous ghrelin for cancer-related anorexia/cachexia: a randomised, placebo-controlled, double-blind, double-crossover study. *Br J Cancer* 2008; 98: 300–308
- 219 *Temel J, Currow D, Fearon K* et al. Anamorelin for the treatment of cancer anorexia-cachexia in NSCLC: results from the phase 3 studies Romana 1 and 2. *Ann Oncol* 2014; 25: v1–v41
- 220 *Solheim TS, Fearon KC, Blum D* et al. Non-steroidal anti-inflammatory treatment in cancer cachexia: a systematic literature review. *Acta Oncol* 2013; 52: 6–17
- 221 *Lundholm K, Gelin J, Hylander A* et al. Anti-inflammatory treatment may prolong survival in undernourished patients with metastatic solid tumors. *Cancer Res* 1994; 54: 5602–5606
- 222 *Lundholm K, Daneryd P, Korner U* et al. Evidence that long-term COX-treatment improves energy homeostasis and body composition in cancer patients with progressive cachexia. *Int J Oncol* 2004; 24: 505–512
- 223 *Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft*. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) im Vergleich: Risiko von Komplikationen im oberen Gastrointestinaltrakt, Herzinfarkt und Schlaganfall. *Deutsches Ärzteblatt* 2013; 110: A1447–A1448
- 224 *van der Meij BS, Langius JA, Smit EF* et al. Oral nutritional supplements containing (n-3) polyunsaturated fatty acids affect the nutritional status of patients with stage III non-small cell lung cancer during multimodality treatment. *J Nutr* 2010; 140: 1774–1780
- 225 *de Aguiar Pastore Silva J, de Moraes Trindade EB, de Souza Fabre ME* et al. Fish oil supplement alters markers of inflammatory and nutritional status in colorectal cancer patients. *Nutr Cancer* 2012; 64: 267–273
- 226 *Mocellin MC, de Aguiar Pastore Silva J, de Quadros Camargo C* et al. Fish oil decreases C-reactive protein/albumin ratio improving nutritional prognosis and plasma fatty acid profile in colorectal cancer patients. *Lipids* 2013; 48: 879–888
- 227 *Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QS* et al. Nutritional intervention with fish oil provides a benefit over standard of care for weight and skeletal muscle mass in patients with nonsmall cell lung cancer receiving chemotherapy. *Cancer* 2011; 117: 1775–1782
- 228 *Trabal J, Leyes P, Forga M* et al. Potential usefulness of an EPA-enriched nutritional supplement on chemotherapy tolerability in cancer patients without overt malnutrition. *Nutr Hosp* 2010; 25: 736–740
- 229 *Sanchez-Lara K, Turcott JG, Juarez-Hernandez E* et al. Effects of an oral nutritional supplement containing eicosapentaenoic acid on nutritional and clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer: randomised trial. *Clin Nutr* 2014; 33: 1017–1023
- 230 *Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QS* et al. Supplementation with fish oil increases first-line chemotherapy efficacy in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2011; 117: 3774–3780
- 231 *Gogos CA, Ginopoulos P, Salsa B* et al. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely ill patients with generalized malignancy: a randomized control trial. *Cancer* 1998; 82: 395–402
- 232 *de Aguiar Pastore Silva J, Emilia de Souza Fabre M, Waitzberg DL*. Omega-3 supplements for patients in chemotherapy and/or radiotherapy: A systematic review. *Clin Nutr* 2015; 34: 359–366
- 233 *van der Meij BS, Langius JA, Spreeuwenberg MD* et al. Oral nutritional supplements containing n-3 polyunsaturated fatty acids affect quality of life and functional status in lung cancer patients during multimodality treatment: an RCT. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66: 399–404
- 234 *Fearon KC, Barber MD, Moses AG* et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of eicosapentaenoic acid diester in patients with cancer cachexia. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3401–3407
- 235 *Fearon KC, Von Meyenfeldt MF, Moses AG* et al. Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut* 2003; 52: 1479–1486
- 236 *Jatoi A, Rowland K, Loprinzi CL* 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: 2469–2476
- 237 *Dewey A, Baughan C, Dean T* et al. Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD004597
- 238 *Ries A, Trottenberg P, Elsner F* et al. A systematic review on the role of fish oil for the treatment of cachexia in advanced cancer: an EPCRC cachexia guidelines project. *Palliat Med* 2012; 26: 294–304
- 239 *Colomer R, Moreno-Nogueira JM, Garcia-Luna PP* et al. N-3 fatty acids, cancer and cachexia: a systematic review of the literature. *Br J Nutr* 2007; 97: 823–831
- 240 *Bruera E, Strasser F, Palmer JL* et al. Effect of fish oil on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and anorexia/cachexia: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 129–134
- 241 *Kuhn KS, Muscaritoli M, Wischmeyer P* et al. Glutamine as indispensable nutrient in oncology: experimental and clinical evidence. *Eur J Nutr* 2010; 49: 197–210

- 242 *Alpers DH*. Glutamine: do the data support the cause for glutamine supplementation in humans? *Gastroenterology* 2006; 130: S106–S116
- 243 *DeBerardinis RJ, Mancuso A, Daikhin E* et al. Beyond aerobic glycolysis: transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 19345–19350
- 244 *Huang W, Choi W, Chen Y* et al. A proposed role for glutamine in cancer cell growth through acid resistance. *Cell Res* 2013; 23: 724–727
- 245 *Wischmeyer PE, Dhaliwal R, McCall M* et al. Parenteral glutamine supplementation in critical illness: a systematic review. *Crit Care* 2014; 18: R76
- 246 *Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE* et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med* 2013; 368: 1489–1497
- 247 *Holecck M*. Side effects of long-term glutamine supplementation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013; 37: 607–616
- 248 *Lyckholm L, Hedding SP, Parker G* et al. A randomized, placebo controlled trial of oral zinc for chemotherapy-related taste and smell disorders. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2012; 26: 111–114
- 249 *Kardinal CG, Loprinzi CL, Schaid DJ* et al. A controlled trial of cyproheptadine in cancer patients with anorexia and/or cachexia. *Cancer* 1990; 65: 2657–2662
- 250 *Lundholm K, Gunnebo L, Korner U* et al. Effects by daily long term provision of ghrelin to unselected weight-losing cancer patients: a randomized double-blind study. *Cancer* 2010; 116: 2044–2052
- 251 *Adachi S, Takiguchi S, Okada K* et al. Effects of ghrelin administration after total gastrectomy: a prospective, randomized, placebo-controlled phase II study. *Gastroenterology* 2010; 138: 1312–1320
- 252 *Garcia JM, Friend J, Allen S*. Therapeutic potential of anamorelin, a novel, oral ghrelin mimetic, in patients with cancer-related cachexia: a multicenter, randomized, double-blind, crossover, pilot study. *Support Care Cancer* 2013; 21: 129–137
- 253 *Ando K, Takahashi F, Kato M* et al. Tocilizumab, a proposed therapy for the cachexia of Interleukin6-expressing lung cancer. *PLoS One* 2014; 9: e102436
- 254 *Hirata H, Tetsumoto S, Kijima T* et al. Favorable responses to tocilizumab in two patients with cancer-related cachexia. *J Pain Symptom Manage* 2013; 46: e9–e13
- 255 *Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA* et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 1117–1127
- 256 *Wilkes EA, Selby AL, Cole AT* et al. Poor tolerability of thalidomide in end-stage oesophageal cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2011; 20: 593–600
- 257 *Yennurajalingam S, Willey JS, Palmer JL* et al. The role of thalidomide and placebo for the treatment of cancer-related anorexia-cachexia symptoms: results of a double-blind placebo-controlled randomized study. *J Palliat Med* 2012; 15: 1059–1064
- 258 *Reid J, Mills M, Cantwell M* et al. Thalidomide for managing cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4: CD008664
- 259 *McMillan DC*. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12: 223–226
- 260 *Del Fabbro E, Dev R, Hui D* et al. Effects of melatonin on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and cachexia: a double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1271–1276
- 261 *Lissoni P, Paolorossi F, Tancini G* et al. Is there a role for melatonin in the treatment of neoplastic cachexia? *Eur J Cancer* 1996; 32A: 1340–1343
- 262 *Mills E, Wu P, Seely D* et al. Melatonin in the treatment of cancer: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *J Pineal Res* 2005; 39: 360–366
- 263 *Jatoi A, Alberts SR, Foster N* et al. Is bortezomib, a proteasome inhibitor, effective in treating cancer-associated weight loss? Preliminary results from the North Central Cancer Treatment Group. *Support Care Cancer* 2005; 13: 381–386
- 264 *Beijer S, Hupperets PS, van den Borne BE* et al. Effect of adenosine 5'-triphosphate infusions on the nutritional status and survival of preterminal cancer patients. *Anticancer Drugs* 2009; 20: 625–633
- 265 *Beijer S, Hupperets PS, van den Borne BE* et al. Randomized clinical trial on the effects of adenosine 5'-triphosphate infusions on quality of life, functional status, and fatigue in preterminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2010; 40: 520–530
- 266 *Carbo N, Lopez-Soriano J, Costelli P* et al. Interleukin-15 antagonizes muscle protein waste in tumour-bearing rats. *Br J Cancer* 2000; 83: 526–531
- 267 *Kraft M, Kraft K, Gartner S* et al. L-Carnitine-supplementation in advanced pancreatic cancer (CARPAN) – a randomized multicentre trial. *Nutr J* 2012; 11: 52
- 268 *Prado CM, Bekaii-Saab T, Doyle LA* et al. Skeletal muscle anabolism is a side effect of therapy with the MEK inhibitor: selumetinib in patients with cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* 2012; 106: 1583–1586
- 269 *Thiel HJ, Fietkau R, Sauer R*. Malnutrition and the role of nutritional support for radiation therapy patients. *Recent Results Cancer Res* 1988; 108: 205–226
- 270 *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: 13–18
- 271 *Paccagnella A, Morello M, Da Mosto MC* et al. Early nutritional intervention improves treatment tolerance and outcomes in head and neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy. *Support Care Cancer* 2010; 18: 837–845
- 272 *Nugent B, Lewis S, O'Sullivan JM*. Enteral feeding methods for nutritional management in patients with head and neck cancers being treated with radiotherapy and/or chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1: CD007904
- 273 *Fietkau R, Iro H, Sailer D* et al. Percutaneous endoscopically guided gastrostomy in patients with head and neck cancer. *Recent Results Cancer Res* 1991; 121: 269–282
- 274 *Tyldesley S, Sheehan F, Munk P* 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: 1205–1209
- 275 *Bozzetti F, Cozzaglio L, Gavazzi C* et al. Nutritional support in patients with cancer of the esophagus: impact on nutritional status, patient compliance to therapy, and survival. *Tumori* 1998; 84: 681–686
- 276 *Lee JH, Machtay M, Unger LD* et al. Prophylactic gastrostomy tubes in patients undergoing intensive irradiation for cancer of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124: 871–875
- 277 *van den Berg MG, Rasmussen-Conrad EL, van Nispen L* et al. A prospective study on malnutrition and quality of life in patients with head and neck cancer. *Oral Oncol* 2008; 44: 830–837
- 278 *Eliä M, Van Bokhorst-de van der Schueren MA, Garvey J* et al. Enteral (oral or tube administration) nutritional support and eicosapentaenoic acid in patients with cancer: a systematic review. *Int J Oncol* 2006; 28: 5–23
- 279 *Isenring EA, Bauer JD, 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: 404–412
- 280 *Fietkau R*. Principles of feeding cancer patients via enteral or parenteral nutrition during radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 1998; 174 (Suppl. 03): 47–51
- 281 *Cereda E, Cappello S, Caccialanza R*. The use of oral nutritional supplements in patients with head and neck cancer receiving (chemo)radiotherapy. *Clin Nutr* 2014; 33: 370
- 282 *Langius JA, Zandbergen MC, Eerenstein SE* et al. Effect of nutritional interventions on nutritional status, quality of life and mortality in patients with head and neck cancer receiving (chemo)radiotherapy: a systematic review. *Clin Nutr* 2013; 32: 671–678
- 283 *Head and Neck Guideline Steering Committee*. Evidence-based practice guidelines for the nutritional management of adult patients with head and neck cancer. Sydney: Cancer Council Australia; Version URL: <http://wiki.cancer.org.au/australiawiki/index.php?oldid=76062> (cited 2015 Jun 17)
- 284 *Isenring E* et al. Updated evidence-based practice guidelines for the nutritional management of patients receiving radiation therapy and/or chemotherapy. *Nutrition Dietetics* 2013; 70: 312–324
- 285 *Marcy PY, Magne N, Bensadoun RJ* et al. Systematic percutaneous fluoroscopic gastrostomy for concomitant radiochemotherapy of advanced head and neck cancer: optimization of therapy. *Support Care Cancer* 2000; 8: 410–413
- 286 *Rabinovitch R, Grant B, Berkey BA* 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: 287–296
- 287 *Campos AC, Butters M, Meguid MM*. Home enteral nutrition via gastrostomy in advanced head and neck cancer patients. *Head Neck* 1990; 12: 137–142

- 288 *Fietkau R, Lewitzki V, Kuhnt T* et al. A disease-specific enteral nutrition formula improves nutritional status and functional performance in patients with head and neck and esophageal cancer undergoing chemoradiotherapy: results of a randomized, controlled, multicenter trial. *Cancer* 2013; 119: 3343–3353
- 289 *Lewis SL, Brody R, Touger-Decker R* et al. Feeding tube use in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2014; 36: 1789–1795
- 290 *Trotti A, Bellm LA, Epstein JB* et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol* 2003; 66: 253–262
- 291 *Campos MI, Campos CN, Aarestrup FM* et al. Oral mucositis in cancer treatment: Natural history, prevention and treatment. *Mol Clin Oncol* 2014; 2: 337–340
- 292 *Mekhaail TM, Adelstein DJ, Rybicki LA* et al. Enteral nutrition during the treatment of head and neck carcinoma: is a percutaneous endoscopic gastrostomy tube preferable to a nasogastric tube? *Cancer* 2001; 91: 1785–1790
- 293 *Daly JM, Hearne B, Dunaj J* et al. Nutritional rehabilitation in patients with advanced head and neck cancer receiving radiation therapy. *Am J Surg* 1984; 148: 514–520
- 294 *Cannaby AM, Evans L, Freeman A*. Nursing care of patients with nasogastric feeding tubes. *Br J Nurs* 2002; 11: 366–372
- 295 *Corry J, Poon W, McPhee N* et al. Randomized study of percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tubes for enteral feeding in head and neck cancer patients treated with (chemo)radiation. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2008; 52: 503–510
- 296 *Lees J*. Nasogastric and percutaneous endoscopic gastrostomy feeding in head and neck cancer patients receiving radiotherapy treatment at a regional oncology unit: a two year study. *Eur J Cancer Care (Engl)* 1997; 6: 45–49
- 297 *Gomes CA Jr, Lustosa SA, Matos D* et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tube feeding for adults with swallowing disturbances. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3: CD008096
- 298 *Paleri V, Patterson J*. Use of gastrostomy in head and neck cancer: a systematic review to identify areas for future research. *Clin Otolaryngol* 2010; 35: 177–189
- 299 *Wang J, Liu M, Liu C* et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tube feeding for patients with head and neck cancer: a systematic review. *J Radiat Res* 2014; 55: 559–567
- 300 *Savarese DM, Savy G, Vahdat L* et al. Prevention of chemotherapy and radiation toxicity with glutamine. *Cancer Treat Rev* 2003; 29: 501–513
- 301 *Huang EY, Leung SW, Wang CJ* et al. Oral glutamine to alleviate radiation-induced oral mucositis: a pilot randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 535–539
- 302 *Cerchiotti LC, Navigante AH, Lutteral MA* et al. Double-blinded, placebo-controlled trial on intravenous L-alanyl-L-glutamine in the incidence of oral mucositis following chemoradiotherapy in patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 1330–1337
- 303 *Topkan E, Parlak C, Topuk S* et al. Influence of oral glutamine supplementation on survival outcomes of patients treated with concurrent chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2012; 12: 502
- 304 *Kozelsky TF, Meyers GE, Sloan JA* et al. Phase III double-blind study of glutamine versus placebo for the prevention of acute diarrhea in patients receiving pelvic radiation therapy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1669–1674
- 305 *Rotovnik Kozjek N, Kompan L, Soeters P* et al. Oral glutamine supplementation during preoperative radiochemotherapy in patients with rectal cancer: a randomised double blinded, placebo controlled pilot study. *Clin Nutr* 2011; 30: 567–570
- 306 *Vidal-Casariego A, Calleja-Fernandez A, de Urbina-Gonzalez JJ* et al. Efficacy of glutamine in the prevention of acute radiation enteritis: a randomized controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014; 38: 205–213
- 307 *Kucuktulu E, Guner A, Kahraman I* et al. The protective effects of glutamine on radiation-induced diarrhea. *Support Care Cancer* 2013; 21: 1071–1075
- 308 *Rubio I, Suva LJ, Todorova V* et al. Oral glutamine reduces radiation morbidity in breast conservation surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013; 37: 623–630
- 309 *Eda K, Uzer K, Murat T* et al. The effects of enteral glutamine on radiotherapy induced dermatitis in breast cancer. *Clin Nutr* 2015; Mar 26. pii: S0261-5614(15)00084-9. Doi: 10.1016/j.clnu.2015.03.009 [Epub ahead of print]
- 310 *Khalid U, McGough C, Hackett C* et al. A modified inflammatory bowel disease questionnaire and the Vaizey Incontinence questionnaire are more sensitive measures of acute gastrointestinal toxicity during pelvic radiotherapy than RTOG grading. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 1432–1441
- 311 *Andreyev HJ, Wotherspoon A, Denham JW* et al. "Pelvic radiation disease": new understanding and new solutions for a new disease in the era of cancer survivorship. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 389–397
- 312 *Andreyev J*. Gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy: a new understanding to improve management of symptomatic patients. *Lancet Oncol* 2007; 8: 1007–1017
- 313 *Demers M, Dagnault A, Desjardins J*. A randomized double-blind controlled trial: impact of probiotics on diarrhea in patients treated with pelvic radiation. *Clin Nutr* 2014; 33: 761–767
- 314 *Salminen E, Elomaa I, Minkkinen J* et al. Preservation of intestinal integrity during radiotherapy using live *Lactobacillus acidophilus* cultures. *Clin Radiol* 1988; 39: 435–437
- 315 *Urbancsek H, Kazar T, Mezes I* et al. Results of a double-blind, randomized study to evaluate the efficacy and safety of *Antibiofilus* in patients with radiation-induced diarrhoea. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 391–396
- 316 *Delia P, Sansotta G, Donato V* et al. Use of probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 912–915
- 317 *Giralt J, Regadera JP, Verges R* et al. Effects of probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 in prevention of radiation-induced diarrhea: results from multicenter, randomized, placebo-controlled nutritional trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 1213–1219
- 318 *Chitapanarux I, Chitapanarux T, Traisathit P* et al. Randomized controlled trial of live *Lactobacillus acidophilus* plus *Bifidobacterium bifidum* in prophylaxis of diarrhea during radiotherapy in cervical cancer patients. *Radiat Oncol* 2010; 5: 31
- 319 *Wedlake LJ, Shaw C, Whelan K* et al. Systematic review: the efficacy of nutritional interventions to counteract acute gastrointestinal toxicity during therapeutic pelvic radiotherapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 1046–1056
- 320 *Gibson RJ, Keefe DM, Lalla RV* et al. Systematic review of agents for the management of gastrointestinal mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2013; 21: 313–326
- 321 *Hamad A, Fragkos KC, Forbes A*. A systematic review and meta-analysis of probiotics for the management of radiation induced bowel disease. *Clin Nutr* 2013; 32: 353–360
- 322 *Miyata H, Yano M, Yasuda T* et al. Randomized study of clinical effect of enteral nutrition support during neoadjuvant chemotherapy on chemotherapy-related toxicity in patients with esophageal cancer. *Clin Nutr* 2012; 31: 330–336
- 323 *Conklin KA*. Dietary antioxidants during cancer chemotherapy: impact on chemotherapeutic effectiveness and development of side effects. *Nutr Cancer* 2000; 37: 1–18
- 324 *Conklin KA*. Cancer chemotherapy and antioxidants. *J Nutr* 2004; 134: 3201S–3204S
- 325 *Watson J*. Oxidants, antioxidants and the current incurability of metastatic cancers. *Open Biol* 2013; 3: 120144
- 326 *Chen Q, Espey MG, Krishna MC* et al. Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 13604–13609
- 327 *Heaney ML, Gardner JR, Karasavvas N* et al. Vitamin C antagonizes the cytotoxic effects of antineoplastic drugs. *Cancer Res* 2008; 68: 8031–8038
- 328 *Zou W, Yue P, Lin N* et al. Vitamin C inactivates the proteasome inhibitor PS-341 in human cancer cells. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 273–280
- 329 *Perrone G, Hideshima T, Ikeda H* et al. Ascorbic acid inhibits antitumor activity of bortezomib in vivo. *Leukemia* 2009; 23: 1679–1686
- 330 *Golden EB, Lam PY, Kardosh A* et al. Green tea polyphenols block the anticancer effects of bortezomib and other boronic acid-based proteasome inhibitors. *Blood* 2009; 113: 5927–5937
- 331 *Hoffer LJ, Levine M, Assouline S* et al. Phase I clinical trial of i.v. ascorbic acid in advanced malignancy. *Ann Oncol* 2008; 19: 1969–1974

- 332 Pace A, Savarese A, Picardo M et al. Neuroprotective effect of vitamin E supplementation in patients treated with cisplatin chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 927–931
- 333 Cascinu S, Catalano V, Cordella L et al. Neuroprotective effect of reduced glutathione on oxaliplatin-based chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3478–3483
- 334 Ng K, Meyerhardt JA, Chan JA 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: 4354–4363
- 335 Dennert G, Horneber M. Selenium for alleviating the side effects of chemotherapy, radiotherapy and surgery in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD005037
- 336 Li Y, Ping X, Yu B et al. Clinical trial: prophylactic intravenous alanylglutamine reduces the severity of gastrointestinal toxicity induced by chemotherapy – a randomized crossover study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 452–458
- 337 Sun J, Wang H, Hu H. Glutamine for chemotherapy induced diarrhea: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr* 2012; 21: 380–385
- 338 Sornsuvit C, Komindr S, Chuncharunee S et al. Pilot Study: effects of parenteral glutamine dipeptide supplementation on neutrophil functions and prevention of chemotherapy-induced side-effects in acute myeloid leukaemia patients. *J Int Med Res* 2008; 36: 1383–1391
- 339 Wang WS, Lin JK, Lin TC et al. Oral glutamine is effective for preventing oxaliplatin-induced neuropathy in colorectal cancer patients. *Oncologist* 2007; 12: 312–319
- 340 Daenen L, Cirkel G, Houthuijzen J et al. Increased Plasma Levels of Chemoresistance-Inducing Fatty Acid 16:4(n-3) After Consumption of Fish and Fish Oil. *JAMA Oncol* 2015; Doi: 10.1001/jamaoncol.2015.0388 (Published online April 02)
- 341 Roodhart JM, Daenen LG, Stigter EC et al. Mesenchymal stem cells induce resistance to chemotherapy through the release of platinum-induced fatty acids. *Cancer Cell* 2011; 20: 370–383
- 342 Murphy RA, Clandinin MT, Chu QS et al. A fishy conclusion regarding n-3 fatty acid supplementation in cancer patients. *Clin Nutr* 2013; 32: 466–467
- 343 Pardini RS. Nutritional intervention with omega-3 fatty acids enhances tumor response to anti-neoplastic agents. *Chem Biol Interact* 2006; 162: 89–105
- 344 Hardman WE. (N-3) Fatty Acids and Cancer Therapy. *J Nutr* 2004; 134: 3427S–3430S
- 345 Serafini P. Editorial: PGE2-producing MDSC: a role in tumor progression? *J Leukoc Biol* 2010; 88: 827–829
- 346 Bounoux P, Hajjaji N, Ferrasson MN et al. Improving outcome of chemotherapy for metastatic breast cancer by docosahexaenoic acid: a phase II trial. *Br J Cancer* 2009; 101: 1978–1985
- 347 Michael-Titus AT, Priestley JV. Omega-3 fatty acids and traumatic neurological injury: from neuroprotection to neuroplasticity? *Trends Neurosci* 2014; 37: 30–38
- 348 Coste TC, Gerbi A, Vague P et al. Neuroprotective effect of docosahexaenoic acid-enriched phospholipids in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes* 2003; 52: 2578–2585
- 349 Ghoreishi Z, Esfahani A, Djazayeri A et al. Omega-3 fatty acids are protective against paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a randomized double-blind placebo controlled trial. *BMC Cancer* 2012; 12: 355
- 350 Seguy D, Duhamel A, Rejeb MB et al. Better outcome of patients undergoing enteral tube feeding after myeloablative conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Transplantation* 2012; 94: 287–294
- 351 Sheean PM, Braunschweig CA. Exploring the clinical characteristics of parenteral nutrition recipients admitted for initial hematopoietic stem cell transplantation. *J Am Diet Assoc* 2007; 107: 1398–1403
- 352 Uderzo C, Rebora P, Marrocco E et al. Glutamine-enriched nutrition does not reduce mucosal morbidity or complications after stem-cell transplantation for childhood malignancies: a prospective randomized study. *Transplantation* 2011; 91: 1321–1325
- 353 Blijlevens NM, Donnelly JP, Naber AH et al. A randomised, double-blinded, placebo-controlled, pilot study of parenteral glutamine for allogeneic stem cell transplant patients. *Support Care Cancer* 2005; 13: 790–796
- 354 Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625–1638
- 355 Hu J, La Vecchia C, Augustin LS et al. Glycemic index, glycemic load and cancer risk. *Ann Oncol* 2013; 24: 245–251
- 356 Meyerhardt JA, Sato K, Niedzwiecki D et al. Dietary glycemic load and cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 1702–1711
- 357 Patel AV, Feigelson HS, Talbot JT et al. The role of body weight in the relationship between physical activity and endometrial cancer: results from a large cohort of US women. *Int J Cancer* 2008; 123: 1877–1882
- 358 Holmes MD, Chen WY, Feskanich D et al. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 2005; 293: 2479–2486
- 359 Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD et al. Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3527–3534
- 360 Meyerhardt JA, Heseltine D, Niedzwiecki D et al. Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3535–3541
- 361 Guinan E, Hussey J, Broderick JM et al. The effect of aerobic exercise on metabolic and inflammatory markers in breast cancer survivors – a pilot study. *Support Care Cancer* 2013; 21: 1983–1992
- 362 Anderson AS, Craigie AM, Caswell S et al. The impact of a bodyweight and physical activity intervention (BeWEL) initiated through a national colorectal cancer screening programme: randomised controlled trial. *BMJ* 2014; 348: g1823
- 363 Gibson TM, Park Y, Robien K et al. Body mass index and risk of second obesity-associated cancers after colorectal cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies. *J Clin Oncol* 2014; 32: 4004–4011
- 364 Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: S498–S504
- 365 Pierce JP, Stefanick ML, Flatt SW et al. Greater survival after breast cancer in physically active women with high vegetable-fruit intake regardless of obesity. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2345–2351
- 366 Rock CL, Flatt SW, Natarajan L et al. Plasma carotenoids and recurrence-free survival in women with a history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6631–6638
- 367 Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA et al. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1767–1776
- 368 Pierce JP, Natarajan L, Caan BJ et al. Influence of a diet very high in vegetables, fruit, and fiber and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer: the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) randomized trial. *JAMA* 2007; 298: 289–298
- 369 Thomson CA, Rock CL, Thompson PA et al. Vegetable intake is associated with reduced breast cancer recurrence in tamoxifen users: a secondary analysis from the Women's Healthy Eating and Living Study. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125: 519–527
- 370 Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL et al. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 43–53
- 371 Ye F, Li XJ, Jiang WL et al. Efficacy of and patient compliance with a ketogenic diet in adults with intractable epilepsy: a meta-analysis. *J Clin Neurol* 2015; 11: 26–31
- 372 Wang X, Ouyang Y, Liu J et al. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ* 2014; 349: g4490
- 373 Gonzalez CA, Riboli E. Diet and cancer prevention: where we are, where we are going. *Nutr Cancer* 2006; 56: 225–231
- 374 Bradbury KE, Appleby PN, Key TJ. Fruit, vegetable, and fiber intake in relation to cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am J Clin Nutr* 2014; 100 (Suppl. 01): 394S–398S
- 375 World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC: AICR; 2007
- 376 Farvid MS, Cho E, Chen WY et al. Dietary protein sources in early adulthood and breast cancer incidence: prospective cohort study. *BMJ* 2014; 348: g3437
- 377 Sinha R, Cross AJ, Graubard BI et al. Meat intake and mortality: a prospective study of over half a million people. *Arch Intern Med* 2009; 169: 562–571

- 378 Boffetta P, Couto E, Wichmann J et al. Fruit and vegetable intake and overall cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 529–537
- 379 Horneber M, Bueschel G, Dennert G et al. How many cancer patients use complementary and alternative medicine: a systematic review and metaanalysis. *Integr Cancer Ther* 2012; 11: 187–203
- 380 Farina EK, Austin KG, Lieberman HR. Concomitant dietary supplement and prescription medication use is prevalent among US adults with doctor-informed medical conditions. *J Acad Nutr Diet* 2014; 114: 1784–1790, e2
- 381 Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 297: 842–857
- 382 Lawson KA, Wright ME, Subar 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: 754–764
- 383 Ristow M, Zarse K, Oberbach A et al. Antioxidants prevent health-promoting effects of physical exercise in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 8665–8670
- 384 The ATBC Cancer Prevention Study Group. The alpha-tocopherol, beta-carotene lung cancer prevention study: design, methods, participant characteristics, and compliance. *Ann Epidemiol* 1994; 4: 1–10
- 385 Kenfield SA, Van Blarigan EL, DuPre N et al. Selenium supplementation and prostate cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 2014; 107: 360
- 386 Wang L, Sesso HD, Glynn RJ 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* 2014; 100: 915–923
- 387 Rose AA, Elser C, Ennis M et al. Blood levels of vitamin D and early stage breast cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 141: 331–339
- 388 Autier P, Boniol M, Pizot C et al. Vitamin D status and ill health – author's reply. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 275–276
- 389 Bolland MJ, Grey A, Gamble GD et al. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 307–320
- 390 Koretz RL, Lipman TO, Klein S et al. AGA technical review on parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2001; 121: 970–1001
- 391 Amano K, Morita T, Baba M et al. Effect of nutritional support on terminally ill patients with cancer in a palliative care unit. *Am J Hosp Palliat Care* 2013; 30: 730–733
- 392 Lundholm K, Daneryd P, Bosaeus I et al. Palliative nutritional intervention in addition to cyclooxygenase and erythropoietin treatment for patients with malignant disease: Effects on survival, metabolism, and function. *Cancer* 2004; 100: 1967–1977
- 393 Soo I, Gramlich L. Use of parenteral nutrition in patients with advanced cancer. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008; 33: 102–106
- 394 Cozzaglio L, Balzola F, Cosentino F et al. Outcome of cancer patients receiving home parenteral nutrition. Italian Society of Parenteral and Enteral Nutrition (S.I.N.P.E.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1997; 21: 339–342
- 395 August DA, Huhmann MB. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33: 472–500
- 396 Gripp S, Moeller S, Bolke E et al. Survival prediction in terminally ill cancer patients by clinical estimates, laboratory tests, and self-rated anxiety and depression. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3313–3320
- 397 Bozzetti F, Santarpia L, Pironi L et al. The prognosis of incurable cachectic cancer patients on home parenteral nutrition: a multi-centre observational study with prospective follow-up of 414 patients. *Ann Oncol* 2014; 25: 487–493
- 398 Bundesärztekammer. Grundsätze der Bundesärztekammer zur ärztlichen Sterbebegleitung. *Deutsches Ärzteblatt* 2011; 108: A346–A348
- 399 McCann RM, Hall WJ, Groth-Juncker A. Comfort care for terminally ill patients. The appropriate use of nutrition and hydration. *JAMA* 1994; 272: 1263–1266
- 400 Bruera E, Hui D, Dalal S et al. Parenteral hydration in patients with advanced cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 111–118
- 401 Cohen MZ, Torres-Vigil I, Burbach BE et al. The meaning of parenteral hydration to family caregivers and patients with advanced cancer receiving hospice care. *J Pain Symptom Manage* 2012; 43: 855–865
- 402 Lawlor PG, Gagnon B, Mancini IL et al. Occurrence, causes, and outcome of delirium in patients with advanced cancer: a prospective study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 786–794
- 403 Bruera E, Sala R, Rico MA et al. Effects of parenteral hydration in terminally ill cancer patients: a preliminary study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2366–2371
- 404 Fainsinger RL, Bruera E. When to treat dehydration in a terminally ill patient? *Support Care Cancer* 1997; 5: 205–211