

Aus dem Bereich Sport- und Präventivmedizin
Theoretische Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Tim Meyer

**Auswirkungen von Ernährungsinterventionen bei Pankreaskarzinompatienten
auf klinische Endpunkte, Ernährungsmarker und Lebensqualität**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Theoretischen Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2025**

vorgelegt von: Aline Pamsl
geb. am: 30.11.1989 in Saarlouis

Tag der Promotion: 24.02.2026

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig

Berichterstatter: Prof. Dr. Tim Meyer
Prof. Dr. Jörn Schattenberg
Prof. Dr. Stefan Siemer

Inhalt

1	Zusammenfassung.....	9
1.1	Deutsche Zusammenfassung.....	9
1.2	Englische Zusammenfassung – Abstract	12
2	Einleitung und Zielsetzung	15
3	Hintergrund	18
3.1	Das Pankreas	18
3.2	Pankreastumore.....	18
3.2.1	Einteilung	18
3.2.2	Epidemiologie	19
3.2.3	Risikofaktoren	20
3.2.4	Etablierte Therapien.....	21
3.3	Kachexie	26
3.4	Mangelernährung.....	28
3.5	Klinische Endpunkte	33
3.5.1	Gesamtüberleben.....	33
3.5.2	Unerwünschte Ereignisse.....	33
3.5.3	Modifikation der Chemotherapie.....	34
3.6	Marker für den Ernährungszustand	34
3.6.1	Körpergewicht	35
3.6.2	Phasenwinkel.....	35
3.6.3	Handgriffstärke.....	35
3.6.4	C-reaktives Protein.....	36
3.6.5	Präalbumin.....	36
3.6.6	Albumin.....	37
3.7	Erfassung des Ernährungsverhaltens	37
3.8	Lebensqualität	38
3.9	Ernährungsinterventionen	40
3.9.1	Ernährungsberatung/-therapie.....	40
3.9.2	Orale Nahrungsergänzungsmittel	42
3.9.3	Enterale Ernährung	47
3.9.4	Parenterale Ernährung	48
3.10	Proteinzufuhr	50
3.11	Die PANUSCO-Studie.....	51
4	Publikationsübersicht	60
4.1	Publikation 1 [75]	60
4.2	Publikation 2 [77]	88

4.3	Publikation 3 [76]	99
5	Diskussion.....	112
5.1	Ergebnisdiskussion	113
5.2	Stärken und Limitationen	118
5.3	Schlussfolgerung sowie Handlungsempfehlungen	123
5.4	Forschungsausblick	125
6	Literatur.....	128
7	Anhang.....	144
8	Dank.....	149
9	Lebenslauf	150

Abkürzungen

5-FU	5-Flourouracil
BIA	Bioimpedanzanalyse
BMI	Body-Mass-Index
COX-2	Cyclooxygenase-2
DEXA	Dual Energy X-Ray Absortimetry
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
DHA	Docosahexaensäure
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPA	Eicosapentaensäure
ESPEN	European Society of Clinical Nutrition and Metabolism
FA	Folinsäure
GI	Gastrointestinal
GLIM	Global Leadership Initiative on Malnutrition
IL	Interleukin
mGPS	modifizierter Glasgow Prognostic Score
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
ONS	oral nutritional supplement
PINI	prognostischer Entzündungs- und Ernährungsindex
RCT	randomisiert kontrollierte Studie

Abbildungen

Abbildung 1: Das Pankreaskarzinom (mit freundlicher Genehmigung von © BSA/DHfPG)	19
Abbildung 2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle für das Pankreaskarzinom nach Geschlecht in Deutschland von 1999 -2018/2019, Prognose (Inzidenz) bis 2022 [184]	20
Abbildung 3: Tumorkachexie [14]	26
Abbildung 4: Stufenschema der Behandlung von Kachexie bei Pankreaskarzinompatienten (modifiziert nach [151]) (GI= gastrointestinal; NSAR= nicht-steroidale Antirheumatika; COX-2= Cyclooxygenase-2)	28
Abbildung 5: GLIM-Kriterien zur Diagnose einer Mangelernährung (modifiziert nach [51], [52], [157] und [63]).....	32
Abbildung 6: Übersicht der Ernährungsinterventionen (eigene Darstellung)	40
Abbildung 7: Studiendesign der PANUSCO-Studie (ECOG = Stratifizierung nach dem Leistungsstatus der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG Performance Status). Abbildung modifiziert nach [141]).....	53
Abbildung 8: Flussdiagramm der Visiten, Interventionen und erhobenen Daten (1 = für Frauen im gebärfähigen Alter; 2 = BIA, BMI, Bizepsumfang, Handgriffstärke, Nutritional-Risk-Screening, PINI-Index; 3 = CT bis zum Fortschreiten der Erkrankung; 4 = Fortsetzung bis zur Erfüllung der Abbruchkriterien; 5 = Visite am Ende der Studie sowie Behandlung; E-Protokoll = Ernährungsprotokoll).....	56

Tabellen

Tabelle 1: ECOG Performance Status [165]	24
Tabelle 2: Kriterien des mGPS [15].....	37
Tabelle 3: Arten und Merkmale von ONS (modifiziert nach [223]).....	43

Publikationen als Basis dieser kumulativen Dissertation

1. **Emanuel, A.**, Krampitz, J., Rosenberger, F., Kind, S., Rötzer, I. Nutritional Interventions in Pancreatic Cancer: A Systematic Review. *Cancers* 2022, 14, 2212.
<https://doi.org/10.3390/cancers14092212>
[75]
2. **Emanuel, A.**, Rosenberger, F., Krampitz, J., Decker-Baumann, C., Märten, A., Jäger, D., Rötzer, I. Influence of protein intake on clinical and nutritional parameters in pancreatic cancer. *Journal of Gastroenterology Research and Practice*, 2024, 4(1), 1181.
[77]
3. **Emanuel, A.**, Rosenberger, F., Krampitz, J., Decker-Baumann, C., Märten, A., Jäger, D., Rötzer, I. Effects of parenteral nutrition + best supportive nutritional care vs. best supportive nutritional care alone on quality of life in patients with pancreatic cancer - a secondary analysis of PANUSCO. *Supportive Care in Cancer*, 2024, 32, 466.
<https://doi.org/10.1007/s00520-024-08666-1>
[76]

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsche Zusammenfassung

Das Pankreas, ein Organ im Oberbauch, erfüllt wichtige Aufgaben bei der Regulation des Blutzuckerspiegels (endokrine Aufgabe) sowie bei der Produktion und Abgabe von verdauungsregulierenden Substanzen wie Enzymen und Bicarbonaten (exokrine Aufgabe). Pankreastumore, vor allem das duktales Adenokarzinom, entstehen häufig im exokrinen Anteil und metastasieren früh, insbesondere in Leber, Lunge und Knochen. Das Pankreaskarzinom ist in Deutschland zwar relativ selten, hat aber eine geringe 5-Jahres-Überlebensrate und gehört zu den tödlichsten Krebserkrankungen. Zu den Risikofaktoren gehören unter anderem Rauchen, Übergewicht und Typ-2-Diabetes. Viele Patienten entwickeln bereits zum Zeitpunkt der Operation eine Tumorkachexie, die zu starkem Gewichtsverlust und Mangelernährung führt. Die Konsequenz des Gewichtsverlustes und der Mangelernährung ist unter anderem ein Verlust an Muskel- und Fettmasse, welcher wiederum die Lebensqualität verschlechtert.

Die Behandlungsmöglichkeiten umfassen, abhängig vom Tumorstadium und dem Gesundheitszustand des Patienten, die chirurgische Resektion, Chemotherapie und Strahlentherapie. Ernährungsinterventionen spielen eine wesentliche Rolle in der supportiven Therapie. In dieser Dissertation werden diesbezüglich vier Hauptarten unterschieden: die klassische Ernährungsberatung, der Einsatz von oralen Nahrungsergänzungsmitteln, enterale und parenterale Ernährung. Diese sollen den Ernährungszustand stabilisieren, zum Erhalt der Therapiefähigkeit beitragen und die Lebensqualität der Patienten verbessern.

Die Daten dieser Dissertation basieren auf der PANUSCO-Studie (s.u.), welche die Auswirkungen von bestmöglicher unterstützender Ernährungstherapie (Kontrollgruppe) und zusätzlicher parenteraler Ernährung (Interventionsgruppe) bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom untersuchte. Obwohl die Studie wegen unzureichender Teilnehmerzahl abgebrochen wurde, lieferten Sekundäranalysen wertvolle Ergebnisse. Die Studie beurteilte klinische Endpunkte wie Gesamtüberleben, unerwünschte Ereignisse sowie Ernährungsmarker und Lebensqualität. Der aktuelle Forschungsstand in diesem Bereich ist schwach. Ziel war es, folgende drei Fragestellungen aus den Publikationen zu beantworten:

- 1) Welche Auswirkungen haben Ernährungsinterventionen bei Pankreaskarzinompatienten auf Kachexie, Mangelernährung und Gewichtsverlust?
- 2) Beeinflusst eine über die Leitlinienempfehlungen hinausgehende Proteinzufuhr über einen längeren Zeitraum von 13 Wochen klinische Ergebnisse und den Ernährungsstatus von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom unter Chemotherapie?
- 3) Verändert eine parenterale Ernährung in Kombination mit bestmöglicher unterstützender Ernährungstherapie im Vergleich zu bestmöglicher unterstützender

Ernährungstherapie allein die Lebensqualität von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom unter Chemotherapie?

In der ersten Publikation wurde daher mittels eines systematischen Reviews die derzeitige Datenlage gesichtet und bewertet. Darauf aufbauend wurden zwei Sekundäranalysen einer klinischen Ernährungsinterventionsstudie mit Pankreaskarzinompatienten (PANUSCO) durchgeführt. In der zweiten Publikation wurden die Auswirkungen der Proteinzufuhr auf klinische Endpunkte sowie den Ernährungsstatus und in der dritten Publikation die Auswirkungen einer zur regulären Ernährung ergänzenden parenteralen Ernährung auf die Lebensqualität analysiert.

Der systematische Review untersuchte den Effekt von Ernährungsinterventionen (parenterale Ernährung, enterale Ernährung, „oral nutritional supplements“, Misch- und Spezialformen) auf Kachexie, Mangelernährung, Gewichtsverlust, Ernährungsstatus und Komplikationen bei Patienten mit Pankreaskarzinom. Insgesamt wurden 26 Studien eingeschlossen. Die parenterale Ernährung ging mit einer höheren Inzidenz von Komplikationen einher. Die enterale Ernährung hatte einen positiven Effekt auf die Krankenhausverweildauer, Komplikationen, Gewichtsverlust und verschiedene proinflammatorische Zytokine. Mit Omega-3-Fettsäuren angereicherte „oral nutritional supplements“ erhöhten das Körpergewicht und die fettfreie Körpermasse. Insgesamt war die Studienlage sehr heterogen und die eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien wiesen ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Daher konnte abschließend lediglich eine Empfehlung für enterale Ernährung und „oral nutritional supplements“, die mit Omega-3-Fettsäuren angereichert sind, ausgesprochen werden.

In der ersten Sekundäranalyse der PANUSCO-Studie wurde der Effekt der Proteinzufuhr auf die Veränderung klinischer Endpunkte (Gesamtüberleben, unerwünschte Ereignisse, Modifikation des Chemotherapieregimes) sowie auf verschiedene Marker des Ernährungszustandes (Körpergewicht, Phasenwinkel, Handgriffstärke, Präalbumin, Albumin, C-reaktives Protein) bei 15 Patienten nach 13-wöchiger Intervention untersucht. Die Patienten wurden retrospektiv unabhängig vom Aufnahmeweg der Proteine in eine Gruppe mit hoher Proteinzufuhr ($\geq 1,5$ g/kg Körpergewicht) und eine Gruppe mit normaler Proteinzufuhr ($< 1,5$ g/kg Körpergewicht) eingeteilt und analysiert. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in den klinischen Endpunkten und keine signifikanten Unterschiede oder Veränderungen im Ernährungszustand zwischen den Gruppen festgestellt. Das C-reaktive Protein zeigte eine Abnahme in der Gruppe mit normaler Proteinzufuhr, während sich der Wert des modifizierten Glasgow Prognostic Scores, ein unabhängiger prognostischer Marker, in der Gruppe mit hoher Proteinzufuhr im Laufe der Zeit verbesserte. Darüber hinaus bestand ein Zusammenhang zwischen einer normalen Proteinzufuhr und einer hohen Modifikation des Chemotherapieregimes. Die Parameter für den Ernährungszustand konnten in beiden Gruppen stabilisiert werden. Daraus kann geschlossen werden, dass eine Proteinzufuhr, die über den Leitlinienempfehlungen liegt, keinen Effekt auf klinische

Endpunkte und den Ernährungsstatus hat. Dass die Ernährungsparameter in beiden Gruppen stabilisiert werden konnten, kann bei dieser Erkrankung durchaus als Erfolg gewertet werden.

In der zweiten Sekundäranalyse der PANUSCO-Studie wurde anhand der Daten von 21 Patienten untersucht, wie sich eine siebenwöchige zusätzliche parenterale Ernährung in Kombination mit einer bestmöglichen unterstützenden Ernährungstherapie (Interventionsgruppe) im Vergleich zu einer alleinigen bestmöglichen unterstützenden Ernährungstherapie (Kontrollgruppe) auf die Lebensqualität auswirkt. Die Lebensqualität wurde mit zwei krebsspezifischen Fragebögen (EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-PAN26) erfasst. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Veränderung der sozialen Funktion. Diese verschlechterte sich in der Interventionsgruppe signifikant, während sie in der Kontrollgruppe unverändert blieb. Weiterhin zeigte sich in der Interventionsgruppe eine signifikante Verbesserung im Bereich Gewichtsverlust (Item: Sorge der Patienten, dass ihr Gewicht zu niedrig sein könnte). Auch die Veränderung des Körpergewichts unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen, mit einer Zunahme in der Interventionsgruppe und keiner Veränderung in der Kontrollgruppe. Daraus konnte geschlossen werden, dass die Gabe von parenteraler Ernährung sowohl positive als auch negative Auswirkungen auf verschiedene Bereiche der Lebensqualität hat. Die Auswirkungen auf die Lebensqualität sollten bei der Entscheidung für eine parenterale Ernährung berücksichtigt werden und die Entscheidung sollte immer individuell und gemeinsam mit dem Patienten getroffen werden.

Insgesamt ist die Datenlage zu Ernährungsinterventionen beim Pankreaskarzinom bislang schwach. Aktuell lässt sich festhalten, dass die Gabe von enteraler Ernährung und „oral nutritional supplements“, welche mit Omega-3-Fettsäuren angereichert sind, für Patienten mit Pankreaskarzinom empfohlen wird. Zudem scheint der Ernährungszustand durch eine bestmögliche unterstützende Ernährungstherapie stabilisiert werden zu können, wobei eine Proteinzufuhr über den Leitlinienempfehlungen keinen direkten Nutzen zu haben scheint. Bei der Entscheidung für parenterale Ernährung sollte die Lebensqualität berücksichtigt werden, da sich die soziale Funktion verschlechtert. Allerdings müssen die Ergebnisse aufgrund der kleinen untersuchten Fallzahlen mit Vorsicht interpretiert werden.

Weitere Forschung ist notwendig, um die Befunde an größeren Fallzahlen abzusichern und die Therapie weiter zu optimieren. Dabei sollten innovative Ansätze wie spezielle Ernährungs-Apps und personalisierte Ernährungspläne auf Basis genetischer Analysen untersucht werden. Auch die Entwicklung von schmackhafteren „oral nutritional supplements“ für Patienten mit Pankreaskarzinom sowie die Erforschung der Rolle des Mikrobioms werden empfohlen. Eine internationale Zusammenarbeit könnte es ermöglichen, auf ausreichende Fallzahlen zu kommen, und damit zur Verbesserung der Ernährungsversorgung und Lebensqualität von Pankreaskarzinompatienten beizutragen.

1.2 Englische Zusammenfassung – Abstract

The pancreas, an organ located in the upper abdomen, plays a crucial role in blood glucose regulation (endocrine function) as well as in the production and secretion of digestive-regulating substances such as enzymes and bicarbonates (exocrine function). Pancreatic tumors, particularly ductal adenocarcinomas, frequently originate in the exocrine component and metastasize early, especially to the liver, lungs, and bones. Although pancreatic cancer is relatively rare in Germany, it has a low five-year survival rate and is among the deadliest forms of cancer. Risk factors include, among others, smoking, obesity, and type 2 diabetes. Many patients already present with tumor-associated cachexia at the time of surgery, which leads to severe weight loss and malnutrition. The resulting loss of body weight and nutritional deficiency often includes a reduction in both muscle and fat mass, which in turn negatively affects patients' quality of life.

Treatment options depend on the tumor stage and the patient's overall health status and include surgical resection, chemotherapy, and radiotherapy. Nutritional interventions play a significant role in supportive care. In this dissertation, four primary types of nutritional support are distinguished: traditional dietary counseling, nutritional supplements, enteral nutrition, and parenteral nutrition. These interventions aim to stabilize nutritional status, maintain treatment eligibility, and improve patients' quality of life.

The data presented in this dissertation are based on the PANUSCO study (see below), which investigated the effects of optimal supportive nutritional therapy (control group) and additional parenteral nutrition (intervention group) in patients with advanced pancreatic cancer. Although the study was terminated prematurely due to insufficient participant numbers, secondary analyses yielded valuable findings. The study evaluated clinical endpoints such as overall survival, adverse events, nutritional markers, and quality of life. Current research in this area remains limited. The goal was to address the following three questions based on the study's publications:

1. What effects do nutritional interventions have on cachexia, malnutrition, and weight loss in patients with pancreatic cancer?
2. Does a protein intake exceeding guideline recommendations over a prolonged period of 13 weeks affect clinical outcomes and nutritional status in patients with advanced pancreatic cancer undergoing chemotherapy?
3. Does a parenteral nutrition in combination with best supportive nutritional care, compared to best supportive nutritional care alone, impact the quality of life in patients with advanced pancreatic cancer undergoing chemotherapy?

The first publication, a systematic review, was conducted to assess and evaluate the current body of evidence. Based on this, two secondary analyses of a clinical nutritional intervention study with pancreatic cancer patients (PANUSCO) were performed. The second publication examined the impact of protein intake on clinical outcomes and nutritional status, while the third publication analyzed the effects of supplementary parenteral nutrition on quality of life.

The systematic review assessed the effect of nutritional interventions (parenteral nutrition, enteral nutrition, “oral nutritional supplements”, mixed and specialized forms) on cachexia, malnutrition, weight loss, nutritional status, and complications in patients with pancreatic cancer. A total of 26 studies were included. Parenteral nutrition was associated with a higher incidence of complications. Enteral nutrition showed beneficial effects on length of hospital stay, complications, weight loss, and various pro-inflammatory cytokines. “Oral nutritional supplements” enriched with omega-3 fatty acids improved body weight and fat-free mass. Overall, the available studies were highly heterogeneous, and the included randomized controlled trials exhibited a high risk of bias. Consequently, only enteral nutrition and omega-3-enriched “oral nutritional supplements” could be recommended with confidence.

In the first secondary analysis of the PANUSCO study, the effect of protein intake on changes in clinical endpoints (overall survival, adverse events, modification of chemotherapy regimen) and various measures of nutritional status (body weight, phase angle, handgrip strength, prealbumin, albumin, C-reactive protein) was examined in 15 patients after a 13-week intervention. Patients were retrospectively classified into a high protein intake group (≥ 1.5 g/kg body weight) and a normal protein intake group (< 1.5 g/kg body weight), irrespective of the route of protein administration. No significant differences were observed between the groups regarding clinical outcomes or nutritional status. C-reactive protein decreased in the normal intake group, while the modified Glasgow Prognostic Score—an independent prognostic marker—improved over time in the high intake group. Additionally, a relationship was observed between normal protein intake and a high degree of chemotherapy regimen modification. Nutritional parameters were stabilized in both groups. These findings suggest that protein intake above recommended levels does not confer additional benefits regarding clinical outcomes or nutritional status. However, the stabilization of nutritional parameters in both groups may itself be considered a therapeutic success in the context of this disease.

The second secondary analysis of the PANUSCO study evaluated data from 21 patients to determine the impact of a seven-week course of parenteral nutrition in combination with optimal supportive nutritional therapy (intervention group) versus best supportive nutritional care alone (control group) on quality of life. Quality of life was assessed using two cancer-specific questionnaires (EORTC-QLQ-C30 and EORTC-QLQ-PAN26). A significant difference was observed between the groups in the change of social functioning, which deteriorated significantly

in the intervention group while remaining stable in the control group. Furthermore, the intervention group showed a significant improvement in the item concerning patients' concern about low body weight. Body weight also increased significantly in the intervention group, whereas no change was observed in the control group. These results indicate that parenteral nutrition may exert both positive and negative effects on various aspects of quality of life. These impacts should be taken into account when considering parenteral nutrition, and such decisions should always be made collaboratively with the patient on an individual basis.

Overall, the current evidence on nutritional interventions in pancreatic cancer remains weak. At present, enteral nutrition and omega-3-enriched “oral nutritional supplements” can be recommended for patients with pancreatic cancer. Moreover, nutritional status appears to be maintainable through best supportive nutritional care, although increased protein intake beyond guideline recommendations seems to offer no additional benefit. The decision to initiate parenteral nutrition should consider its impact on quality of life, particularly in light of potential deterioration in social functioning. Nonetheless, these results should be interpreted with caution due to the small sample sizes involved.

Further research is required to validate these findings in larger populations and to optimize therapeutic strategies. Future studies should explore innovative approaches such as specialized nutrition apps and personalized nutrition plans based on genetic analysis. Additionally, the development of more palatable “oral nutritional supplements” for pancreatic cancer patients and investigation into the role of the microbiome are recommended. An international collaboration could facilitate adequate sample sizes and ultimately contribute to improved nutritional care and quality of life in patients with pancreatic cancer.

2 Einleitung und Zielsetzung

Das Pankreaskarzinom gehört zu den selteneren, aber schwerwiegenden Krebserkrankungen [166]. Derzeit erkranken jährlich 21.000 Menschen in Deutschland am Pankreaskarzinom, mit steigender Inzidenz in den letzten Jahren [12, 184]. Gründe dafür liegen neben der immer älter werdenden Bevölkerung auch bei verschiedenen Risikofaktoren, zu denen unter anderem Rauchen, starkes Übergewicht und Typ-2-Diabetes gehören. Verarbeitete Lebensmittel, wie geräucherte oder gegrillte Fleischwaren, welche in großen Mengen verzehrt werden, gelten als weitere Risikofaktoren [184]. Trotz seiner Seltenheit stellt das Pankreaskarzinom bei beiden Geschlechtern die vierthäufigste Krebstodesursache in Deutschland dar [184]. Betrachtet man lediglich die Krebserkrankungen des Verdauungstraktes, so ist das Pankreaskarzinom sogar die zweithäufigste Krebsart, direkt hinter dem Kolonkarzinom [31].

Charakteristisch für das Pankreaskarzinom ist eine späte Diagnose und ein schnelles Fortschreiten der Erkrankung mit einer frühen lymphogenen und hämatogenen Metastasierung, welche meist mit einer insgesamt schlechteren Prognose einhergeht [31]. Die 1-Jahres-Überlebensrate von etwa 20 % [113] und 5-Jahres-Überlebensrate von absolut 8-9 % ist verglichen mit anderen Krebsentitäten eine sehr schlechte [187]. Für Pankreaskarzinompatienten stellt die Resektion die einzige kurative Behandlungsmöglichkeit zur Prognoseverbesserung dar, mit einer Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate auf 25 % und einem medianen Überleben von 14-20 Monaten [30, 57, 107, 220].

Pankreaskarzinompatienten leiden häufig an Tumorkachexie [83, 123] und in diesem Zusammenhang an starkem ungewollten Gewichtsverlust [60, 182], Mangelernährung [37, 84, 128, 211], Appetitlosigkeit [64] und systemischer Entzündung [178]. Die Symptome werden meist durch den Tumor selbst verursacht oder verstärkt, teilweise aber auch durch die Behandlung. Ein Großteil der Patienten verliert mehr als 10 % des Ausgangsgewichts und weist bereits bei Erstdiagnose einen signifikanten Gewichtsverlust auf [60, 182]. Eine Gewichtsveränderung von mehr als 5 % wird nach aktuellen Leitlinien bereits als klinisch signifikant bezeichnet und ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert [15, 40, 81, 188, 213]. Die häufig durch die Erkrankung bedingte Mangelernährung ist unter anderem mit postoperativen Komplikationen [89, 177], einem erhöhten Mortalitätsrisiko [11, 177] und einer schlechteren Lebensqualität [91] assoziiert. Das entscheidende Kriterium zur Unterscheidung einer Kachexie bzw. krankheitsassoziierten Mangelernährung von einer klassischen Mangelernährung ist die chronische Inflammation [20].

Interessant ist, dass bei vielen Krebspatienten bereits vor der Krebsdiagnose eine Protein-Energie-Mangelernährung aufgrund einer reduzierten Nahrungsaufnahme vorliegt. Vor allem bei Pankreaskarzinompatienten zeigen sich hohe Prävalenzen von bis zu 67 % [99].

Trotz dieser Zusammenhänge erhalten viele Patienten während ihrer Krebstherapie keine qualitativ hochwertige individuelle Ernährungstherapie [146]. Der Fokus der Therapie liegt häufig auf den antitumoralen Behandlungen wie Operation, Chemo- und Radiotherapie. Ergänzen Therapien aus den Bereichen Ernährung, Bewegung und psychischer Gesundheit wird häufig noch wenig Bedeutung beigemessen. Dabei gibt es Hinweise auf eine Verbesserung des Ernährungszustands durch eine Ernährungstherapie beim Pankreaskarzinom [60, 170, 174], die schlussendlich zu einer Verbesserung der Behandlungstoleranz der etablierten Behandlungsformen beitragen kann. Ebenso wird in den „Guidelines on nutrition in cancer patients“ der European Society of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) empfohlen, bei allen Krebspatienten bei Diagnosestellung ein Ernährungsassessment durchzuführen und eine bedarfsgerechte Ernährungsunterstützung anzubieten [17]. Ernährungsinterventionen können reguläre Ernährungsberatungen, orale Nahrungsergänzungsmittel, enterale und/oder parenterale Ernährung sein.

Das Hauptziel in der Ernährungstherapie mangelernährter Patienten liegt in der Verbesserung des Ernährungszustandes [215]. Aber auch die Verbesserung der Lebensqualität und die Minimierung von Therapienebenwirkungen gehören zu den Zielen von Ernährungsinterventionen. In der Literatur finden sich einige Einzelstudien und Übersichtsarbeiten, welche verschiedene Ernährungsinterventionen beim Pankreaskarzinom betrachten. Umfassende Übersichtsarbeiten zu verschiedenen Interventionsformen und deren Auswirkungen auf Mangelernährung und Kachexie beim Pankreaskarzinom liegen jedoch nur wenige vor. Zudem beziehen sich diese teilweise nur auf spezifische Nährstoffe wie Omega-3-Fettsäuren [94, 95, 136, 231]. Systematische Übersichtsarbeiten lagen bis zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der ersten Publikation dieser Dissertation, einem systematischen Review, nicht vor. Im Jahr 2023 wurde ein weiterer systematischer Review mit prospektiven Studien zu Ernährungsinterventionen beim Pankreaskarzinom während einer Chemotherapie veröffentlicht, welcher eine Verbesserung der Lebensqualität, des Ernährungsstatus, der Körperzusammensetzung, der oralen Aufnahme und des Karnofsky Leistungsstatus schlussfolgerte, wenn die Patienten eine Ernährungsintervention erhielten [56].

Die Datenlage zum Thema Ernährung beim Pankreaskarzinom ist bisher sehr unübersichtlich. Prado et al. (2020) bezeichnen sie als "Wildfire" (Flächenbrand) und fordern weitere Forschung [176]. Im Rahmen dieser Promotion sollen daher Untersuchungen zu Ernährungsinterventionen beim Pankreaskarzinom durchgeführt werden.

Ziel dieser Dissertation war es, die Bedeutung von Ernährungsinterventionen zur Verbesserung des Ernährungsstatus, der klinischen Endpunkte und der Lebensqualität von Patienten mit Pankreaskarzinom zu untersuchen. Dazu wurden drei Publikationen erstellt. Zunächst wurde in einem systematischen Review der aktuelle Stand der Forschung zu den

Auswirkungen verschiedener Ernährungsinterventionen auf Kachexie, Mangelernährung und Gewichtsverlust mit ihren Surrogatparametern für den Ernährungsstatus (Gewichtsverlust, Parameter der Bioimpedanzanalyse, Immunologie (Zytokine, C-reaktives Protein, Albumin) und Komplikationen (Infektionen, Mortalität und Krankenhausverweildauer)) beim Pankreaskarzinom beschreiben. Darauf aufbauend wurden in der zweiten Publikation Daten einer vorzeitig beendeten Studie mit Pankreaskarzinompatienten (PANUSCO) mittels einer Sekundäranalyse betrachtet. Nachdem für die Sekundäranalyse retrospektiv neue Gruppen abhängig von der Proteinzufuhr der Patienten gebildet wurden, wurde analysiert, inwieweit sich die Proteinzufuhr auf klinische Endpunkte sowie den Ernährungsstatus der Patienten auswirkte. Daraus sollten Handlungsempfehlungen, insbesondere im Hinblick auf die Proteinzufuhr, abgeleitet werden. In der dritten Veröffentlichung wurde in einer zweiten Sekundäranalyse der PANUSCO-Daten (mit Verwendung der ursprünglichen PANUSCO-Gruppen) der Einfluss einer zur regulären Ernährung ergänzenden parenteralen Ernährung auf die Lebensqualität von Patienten mit Pankreaskarzinom untersucht. In diesem Mantelteil sollen die Ergebnisse der drei Publikationen zusammengeführt, diskutiert und Handlungsempfehlungen für die klinische Praxis abgeleitet werden.

3 Hintergrund

Einleitend werden allgemeine Informationen zum Pankreas gegeben. Anschließend werden Einteilung, Epidemiologie, Risikofaktoren sowie etablierte Therapien des Pankreaskarzinoms dargestellt. Als übergeordnete Themen werden die Kachexie sowie die Mangelernährung erläutert. Der theoretische Hintergrund beinhaltet weiterhin eine Darstellung der in den Publikationen dieser Arbeit verwendeten Endpunkte: der klinischen Endpunkte, der Marker für den Ernährungszustand, die Erfassung des Ernährungsverhaltens sowie der Lebensqualität. Daraufhin werden die Ernährungsinterventionen Ernährungsberatung/-therapie, orale Nahrungsergänzungsmittel, enterale sowie parenterale Ernährung vorgestellt. Anschließend wird die Bedeutung der Proteinzufuhr dargestellt und das Kapitel mit der Vorstellung der PANUSCO-Studie und den sich daraus ergebenden Forschungsfragen für diese Dissertation abgeschlossen.

3.1 Das Pankreas

Das Pankreas liegt hinter dem Bauchfell im Oberbauch hinter dem Magen [200]. Es ist ca. 16 cm lang und 80 g schwer [200]. Unterteilt wird die Drüse in drei Regionen: den Kopf, den Körper und den Schwanz [200]. Das Pankreas ist aus Läppchen aufgebaut [200]. Es besteht aus einem endokrinen Organanteil von ca. 2 % des Gesamtorgans und einem exokrinen Organanteil von 98 % [200]. Endokrin werden in den Langerhans-Inselzellen Insulin, Glukagon und Somatostatin gebildet [200]. Exokrine Aufgaben sind die Produktion von Verdauungsenzymen (als inaktive Vorstufen) sowie die Neutralisation der Magensäure durch Bildung von alkalischem Natriumbicarbonat, das dem Verdauungssaft im Dünndarm zugesetzt wird [200]. Das Pankreas produziert etwa zwei Liter Sekret pro Tag, welches zur Spaltung der Makronährstoffe (Kohlenhydrate, Eiweiße, Fette) benötigt wird [200]. Zu den Enzymen gehören die [200]:

- α -Amylase zur Spaltung von Kohlenhydraten
- Lipasen zur Spaltung von Fetten
- Proteasen und Peptidasen zur Spaltung von Eiweißen
- DNase und RNase zur Spaltung von Nukleinsäuren.

3.2 Pankreastumore

3.2.1 Einteilung

Pankreastumore umfassen sowohl solide als auch zystische Tumore. Benigne (gutartige) Tumore sind eher selten. Der mit Abstand häufigste solide Tumor des Pankreas (85-90 %) ist das duktales Adenokarzinom [44, 138] (siehe Abbildung 1). Seltener kommt eine Pankreasneoplasie an der Ampulla Vateri vor (4,7 %) [44]. Die vorliegende Dissertation fokussiert das Pankreaskarzinom.



Abbildung 1: Das Pankreaskarzinom (mit freundlicher Genehmigung von © BSA/DHfPG)

Karzinome entstehen häufig im exokrinen Anteil des Pankreas und eher selten im Bereich der Inselzellen. Tumore des exokrinen Pankreas befinden sich zu 65 % im Bereich des Pankreaskopfes, zu 15 % im Bereich des Korpus und Schwanzes und zu 20 % im gesamten Pankreas [193].

Als destruierender und infiltrierender Tumor wächst das Pankreaskarzinom häufig in seine Nachbarstrukturen, den Magen, das Duodenum, das Bauchfell oder die Papilla Vateri, hinein. Eine Metastasierung erfolgt hauptsächlich über die Pfortader zur Leber, sekundär auch in die Lunge und in die Knochen [200, 212].

3.2.2 Epidemiologie

Die zuletzt veröffentlichten Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten zeigen für Deutschland im Jahr 2020 eine Neuerkrankungsrate für das Pankreaskarzinom von 20.230 (bei etwa gleicher Geschlechterverteilung) [185]. Für das Jahr 2022 wurde eine Neuerkrankungsrate von 21.000 Personen erwartet, aktuellere Daten liegen nicht vor [187]. Abbildung 2 zeigt, dass die absoluten Zahlen der Neuerkrankungen und Sterbefälle beim Pankreaskarzinom bereits seit 1999 kontinuierlich ansteigen.

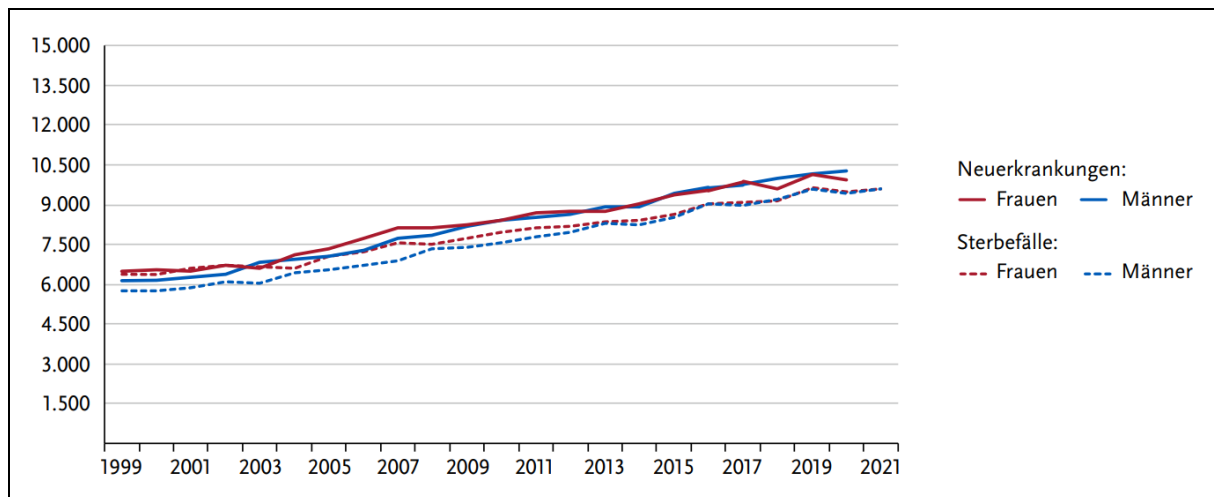


Abbildung 2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle für das Pankreaskarzinom nach Geschlecht in Deutschland von 1999 -2018/2019, Prognose (Inzidenz) bis 2022 [184]

Betrachtet man den prozentualen Anteil an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2020, so stellt das Pankreaskarzinom mit 4,3 % bei Frauen und 3,9 % bei Männern eine eher seltene Erkrankung dar [186].

In den OECD-Ländern (engl. Organisation for Economic Co-operation and Development) starben im Jahr 2019 7,9 % der an Krebs verstorbenen Frauen und 6,7 % der an Krebs verstorbenen Männer am Pankreaskarzinom [71, 72]. Die Daten des Deutschen Krebsregisters zeigen ähnliche, aber etwas höhere prozentuale Anteile: In Deutschland sind im Jahr 2020 9 % der Krebssterbefälle der Frauen und 7,5 % der Krebssterbefälle der Männer auf das Pankreaskarzinom zurückzuführen [186].

3.2.3 Risikofaktoren

Zu den bekanntesten Risikofaktoren für ein Pankreaskarzinom gehören [44, 184]:

- hohes Alter
- Rauchen (aktiv oder passiv)
- Adipositas
- Typ-2 Diabetes (durch die Hyperinsulinämie und hohe Aktivität des Insulin-like growth factor)
- sehr hoher Alkoholkonsum
- Pankreatitis
- Infekte mit Erregern wie *Helicobacter pylori*, Hepatitis B oder Humanes Immundefizienz-Virus
- positive Familienanamnese (BRCA-2 Mutation)
- häufiger Verzehr von verarbeiteten Fleischwaren, geräucherten oder gegrillten Speisen

- umweltbedingte Faktoren wie
 - Pestizide
 - Herbizide
 - Fungizide
 - chlorhaltige Kohlenwasserstoffe
 - Chrom und dessen Verbindungen
 - Nickel
 - elektromagnetische Felder
 - Kraftstoffdämpfe
- erhöhtes intrapankreatisches Fett [69].

Im Einzelnen stellt das familiäre Pankreaskarzinom laut Grundlagenliteratur ein erhöhtes Risiko dar, wenn mindestens zwei erkrankte Verwandte ersten Grades mit der Diagnose vorliegen. Auch familiäre Tumorerkrankungen wie das Peutz-Jeghers-Syndrom, die familiäre adenomatöse Polyposis oder das Lynch-Syndrom stellen einen Risikofaktor dar. Das hereditäre Mamma- und Ovarialkarzinom mit Keimbahnmutationen oder das familiäre atypische multiple Melanom-Pankreaskarzinom-Syndrom mit Keimbahnmutationen sind als weitere Risikofaktoren bekannt [138].

Darüber hinaus ist interessant, dass in einer Kohortenstudie an 2122 Personen (≥ 50 Jahre) festgestellt wurde, dass bei etwa 1 % der Typ-II-Diabetiker innerhalb von drei Jahren nach Erstmanifestation des Diabetes ein Pankreaskarzinom diagnostiziert wurde [54].

Ein Zusammenhang mit dem Vitamin D-Status wird ebenfalls diskutiert. Inhalte hierzu sind in Kapitel 3.9.2.4 Vitamin D dargestellt.

3.2.4 Etablierte Therapien

Im Folgenden werden die etablierten Therapien Operation, neoadjuvante Therapie, adjuvante Therapie, Radiochemotherapie sowie die palliative Chemotherapie des Pankreaskarzinoms erläutert.

3.2.4.1 Operation

Eine vollständige chirurgische Resektion des Pankreas oder der periampullären Region, einschließlich der regionären Lymphknoten, stellt nach der Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom sowie der Grundlagenliteratur die einzige potenziell kurative Therapie dar [44, 65]. Die Resektabilität des Pankreaskarzinoms wird nach internationalem Konsens in vollständig resektabel, borderline resektabel (=operabel, aber mit höherem Rezidivrisiko) und lokal fortgeschritten (nicht resektabel) eingeteilt [110]. Eine weitere Einteilung der Resektabilität ist die R-Klassifikation [116]. Eine R0-Resektion (kein Tumorrest vorhanden [47]) ist zwar nach der Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom das Ziel einer Resektion [65], kann aber in der Praxis

nur selten (15-20 %) erreicht werden, da bei den meisten Patienten der Tumor erst spät diagnostiziert wird [6] und dadurch bereits zu groß ist und umliegendes Gewebe und Organe infiltriert hat. Aber auch eine R1-Resektion (mikroskopisch sichtbare Tumorreste [47]) scheint nach einer Beobachtungsstudie hinsichtlich des Überlebens vorteilhafter zu sein als keine Resektion [121]. Die Mortalitätsrate konnte in den letzten Jahren in spezialisierten Zentren deutlich gesenkt werden. So zeigte eine Studie aus den Niederlanden einen signifikanten Unterschied in der Mortalität von Pankreaskarzinompatienten zwischen mittelgroßen (11-19 Operationen pro Jahr) und großen Zentren (mindestens 20 Operationen pro Jahr) [225]. In der aktualisierten S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom wird daher erstmals eine Mindestfallzahl für Krankenhäuser von ≥ 20 Pankreasresektionen pro Jahr empfohlen [65].

Bei nachgewiesenen Fernmetastasen soll laut Leitlinie keine primäre Tumorresektion durchgeführt werden [65]. Wenn eine R0-Resektion erreicht werden kann, stellt laut Leitlinie auch eine Tumordinfiltration in die Nachbarorgane keine Kontraindikation für eine Operation dar [65]. Ein ECOG Performance Status ≥ 2 (siehe Kapitel 3.2.4.3) stellt laut Leitlinie eine relative Kontraindikation für die Resektion eines Pankreaskarzinoms dar [65].

Die klassische Operationsmethode ist die partielle Duodenopankreatektomie mit einer Resektion des Duodenums, des Pankreaskopfes und des Processus uncinatus, des distalen Gallenganges, der Gallenblase, des distalen Magens, der peripankreatischen Lymphknoten sowie der Lymphknoten im Bereich des Ligamentum hepatoduodenale [193]. Weitere chirurgische Methoden unterscheiden sich nach Lokalisation des Karzinoms im Pankreas.

Gemäß der S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom ist nach der Operation hinsichtlich der Ernährungstherapie auf eine ausreichende orale Gabe von Pankreasenzyme zu den Mahlzeiten zu achten. Darüber hinaus sollte ein pankreopriver Diabetes mit Insulin nach den gängigen Prinzipien behandelt werden [65].

3.2.4.2 Neoadjuvante Therapie

Die neoadjuvante Therapie (vor der Operation [196]) umfasst Chemo- und/oder Radiotherapie. Beim resektablen Pankreaskarzinomen wird eine neoadjuvante Therapie in Form von Chemo-, Radio- oder Radiochemotherapie gemäß der Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom außerhalb von Studien nicht empfohlen [65]. Denn in einem systematischen Review mit Metaanalyse wurde festgestellt, dass Patienten mit resektablem Pankreaskarzinom nach neoadjuvanter Therapie ähnlich hohe Resektions- und Überlebensraten aufwiesen wie Patienten mit primär resezierten Tumoren. Somit konnte hier kein Vorteil der neoadjuvanten Therapie gezeigt werden. Im Gegensatz dazu konnte bei Patienten, die ursprünglich als lokal fortgeschritten/nicht resektabel eingestuft wurden, etwa ein Drittel der Patienten nach neoadjuvanter Therapie mit vergleichbaren Überlebensraten reseziert werden. Die Autoren des Reviews schlussfolgern daher, dass Patienten mit lokal fortgeschrittenen/nicht resektablen Tumoren eine

neoadjuvante Therapie erhalten sollten, um nach Abschluss der Therapie erneut über eine Resektion entscheiden zu können [93]. Diese Empfehlung findet sich auch in der Leitlinie. Dort wird eine neoadjuvante Therapie bei grenzwertig resektablen Tumoren in Form einer präoperativen Chemotherapie oder Radiochemotherapie empfohlen [65]. Diese Empfehlung wird auch durch eine Studie gestützt, die gezeigt hat, dass die R0-Resektionsrate durch eine neoadjuvante Radiochemotherapie im Vergleich zur primären Resektion und adjuvanten Therapie beim Pankreaskarzinom signifikant höher war und somit das Überleben positiv beeinflusst werden konnte [102].

Für das lokal fortgeschrittene Pankreaskarzinom wird in der Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom eine neoadjuvante Therapie in Form einer initialen Chemotherapie empfohlen. Eine Radio- oder Radiochemotherapie sollte nur im Rahmen von Studien erfolgen [65]. Beim Pankreaskarzinom mit der Einstufung borderline resektabel oder lokal fortgeschritten empfiehlt die Leitlinie aufgrund der höheren Effektivität eine neoadjuvante Therapie in Form einer Kombinationschemotherapie nach dem FOLFIRINOX-Schema oder Gemcitabin + nab-Paclitaxel [65].

3.2.4.3 Adjuvante Therapie

Gemäß der S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom stellt die adjuvante Therapie nach einer R0-Resektion (nach vollständiger Entfernung des Tumors [196]) den aktuellen Standard dar. Sie sollte innerhalb von 12 Wochen nach der Resektion begonnen werden und über 6 Monate andauern [65]. Nach R1-Resektion sollte eine additive Chemotherapie über 6 Monate erfolgen [65].

Der Performance-Status (physischer Zustand) von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom wird in einer Metaanalyse und einem Review als wichtiges Auswahlkriterium für eine Chemotherapie genannt [35, 100]. In der folgenden Tabelle ist daher der Performance Status der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) dargestellt.

Tabelle 1: ECOG Performance Status [165]

Grad	ECOG Performance Status
0	Voll aktiv, in der Lage, alle Leistungen wie vor der Erkrankung ohne Einschränkung zu erbringen
1	Bei körperlich anstrengender Tätigkeit eingeschränkt, aber gehfähig und in der Lage, leichte oder sitzende Arbeiten zu verrichten, z. B. leichte Hausarbeit, Büroarbeit
2	Gehfähig und in der Lage, sich selbst zu versorgen, aber nicht in der Lage, Arbeitstätigkeiten auszuführen; kann mehr als 50 % der Wachzeit aufstehen
3	Nur begrenzt in der Lage, sich selbst zu versorgen; mehr als 50 % der wachen Zeit an das Bett oder den Stuhl gebunden
4	Völlig pflegebedürftig; keinerlei Selbstversorgung möglich; vollständig an das Bett oder den Stuhl gebunden
5	Tot

Eine adjuvante Therapie sollte gemäß der Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom bei einem ECOG Performance Status von 0-2 durchgeführt werden [65]. Bei einem ECOG Performance Status von 0-1 sollte eine adjuvante Chemotherapie nach dem FOLFIRINOX-Schema (5-Fluorouracil (5-FU)/Folinsäure (FA), Irinotecan, Oxaliplatin) verabreicht werden [65, 103]. Bei einem ECOG Performance Status größer 2 empfiehlt die Leitlinie eine Behandlung mit Gemcitabin oder Gemcitabin + Capecitabin (bei Gemcitabin-Unverträglichkeit eine adjuvante Therapie mit 5-FU) [65]. Eine adjuvante Radiochemotherapie wird von der Leitlinie weder bei R0- noch bei R1-Resektion empfohlen [65].

3.2.4.4 Radiochemotherapie

Eine kombinierte Radiochemotherapie kann sowohl in der neoadjuvanten als auch in der adjuvanten Therapie eingesetzt werden. Wie in Kapitel 3.2.4.2 beschrieben, kann einer Studie zufolge eine Radiochemotherapie im neoadjuvanten Setting im Vergleich zur primären Operation die R0-Resektionsrate erhöhen und damit zum Überleben der Patienten beitragen [102]. Denn nach etablierter Literatur versterben die meisten Patienten (70 %) nicht an einem Lokalrezidiv, sondern an den Fernmetastasen [44]. Zur Verbesserung der lokalen Kontrolle empfiehlt auch die Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom eine Radiochemotherapie für Patienten bis ECOG Performance Status von 2 mit lokal fortgeschrittenem, nicht-metastasiertem Pankreaskarzinom, bei denen unter Chemotherapie keine Krankheitsprogression aufgetreten ist [65].

Betrachtet man vereinzelte Studien, so zeigt sich ein Überlebensvorteil für den Einsatz der Radiochemotherapie. In zwei Studien an Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom, bei denen etwa drei Monate nach der Gabe einer Chemotherapie entschieden wurde, ob eine

Radiochemotherapie eingesetzt werden sollte oder nicht, konnte bei Patienten ohne frühzeitige Metastasierung die mediane Überlebenszeit von acht Monaten unter alleiniger Chemotherapie auf 14 Monate bei Radiochemotherapie verlängert werden [106, 156] in [44].

3.2.4.5 Palliative Chemotherapie

Gemäß der S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom kann sich das Therapieregime beim fortgeschrittenen oder metastasierten Pankreaskarzinom in der Erstlinientherapie nach dem ECOG-Performance-Status, der Komorbidität und der Patientenpräferenz richten. Bei einem ECOG-Performance-Status von 0-2 soll den Patienten gemäß Leitlinie [65] sowie einer Cochrane Analyse [228] zufolge eine palliative Chemotherapie zur Verbesserung der Lebensqualität, des klinischen Benefits und der Überlebenszeit angeboten werden. Bei ECOG-Performance-Status 0-1 wird den Patienten in der Erst- und Zweitlinientherapie gemäß Leitlinie eine Kombinationstherapie nach dem FOLFIRINOX-Schema (5-FU, FA, Irinotecan, Oxaliplatin) oder NALIRIFOX-Schema (5-FU, Leucovorin, liposomales Irinotecan, Oxaliplatin) bzw. bei schlechter Verträglichkeit eine Gemcitabin-basierte Kombinationschemotherapie empfohlen. Bei ECOG-Status ≥ 2 wird in der Erst- und Zweitlinientherapie eine Monotherapie mit Gemcitabin einer Behandlung mit 5-FU (alternativ auch Gemcitabin + Erlotinib) vorgezogen. Zusätzlich sollte ein Zugang zu supportiver Behandlung erfolgen. Nach vorausgegangener Chemotherapie kann Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht metastasiertem Pankreaskarzinom bis ECOG Performance Status 2 gemäß Leitlinie eine Radio-/Radiochemotherapie zur längeren Tumorkontrolle angeboten werden [65]. Bei ECOG ≥ 3 sollte die Therapie eine Einzelfallentscheidung sein [65].

In der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Pankreaskarzinoms sind die Standardoptionen laut Leitlinie das FOLFIRINOX/NALIRIFOX-Schema, Gemcitabin + nab Paclitaxel oder Gemcitabin + Erlotinib; bei reduziertem Allgemeinzustand die Monotherapie mit Gemcitabin [65]. Allerdings zeigte das FOLFIRINOX-Schema in einer Studie bei metastasierter Erkrankung im Vergleich zur Gemcitabin-Monotherapie neben einer besseren Ansprechrate (31,6 % vs. 9,4 %) ein längeres progressionsfreies Überleben (6,4 vs. 3,3 Monate) und einem längeren Gesamtüberleben (11,1 vs. 6,8 Monate) auch eine deutlich höhere Toxizität mit u.a. höheren Raten an Grad 3/4-Neutropenien (45,7 % vs. 21 %) [58] zitiert in [44]. Aus der Grundlagenliteratur geht hervor, dass nur wenige Patienten (10-15 %) für eine solche intensive Behandlung geeignet sind [101]. In einer Metaanalyse zeigte sich ein signifikant geringeres Mortalitätsrisiko (9 %) für die Kombinationstherapie mit Gemcitabin im Vergleich zur Monotherapie [207]. Die Wahl sollte sich daher laut Leitlinie nach dem ECOG-Performance-Status und der Patientenpräferenz richten [65].

Bei Auftreten einer Tumorprogression unter Erstlinientherapie soll gemäß Leitlinie bei einem ECOG Performance Status ≤ 2 eine Zweitlinientherapie angeboten werden [65]. Diese kann

nach einer Gemcitabin-basierten Erstlinientherapie in der Zweitlinientherapie eine Behandlung mit 5FU + Oxaliplatin oder bei Erstlinientherapie unter FOLFIRINOX-Schema in der Zweitlinientherapie eine Gemcitabin-basierte Chemotherapie sein.

Nach der Darstellung der verschiedenen Therapiemöglichkeiten werden im Folgenden die Problematik Kachexie und Mangelernährung näher betrachtet.

3.3 Kachexie

Viele tödliche Verläufe einer Krebserkrankung werden nicht durch den Tumor selbst, sondern durch Folgeerscheinungen verursacht. Dazu gehört unter anderem eine starke Abmagerung, die in der Grundlagenliteratur als Kachexie bezeichnet wird [206]. Jedoch finden sich in der Literatur unterschiedliche Definitionen der Kachexie.

Kachexie wird nach internationalem Konsens als ein komplexes metabolisches Syndrom definiert, das von einer Grunderkrankung ausgeht und durch einen Verlust an Muskelmasse mit oder ohne Verlust an Fettmasse gekennzeichnet ist [21, 79]. Die Tumorkachexie kann als Sonderform der krankheitsbedingten Protein-Energie-Mangelernährung bezeichnet werden [127]. In einem Review und in Studien wird der Leber, neben anderen metabolischen Veränderungen, eine Schlüsselrolle bei der Entstehung der Kachexie zugeschrieben [20, 21, 142].

In Abbildung 3 sind die Faktoren einer tumorassoziierten Mangelernährung dargestellt. Diese Veränderungen werden in der Grundlagenliteratur häufig auch als Anorexie-Kachexie-Syndrom beschrieben [208].

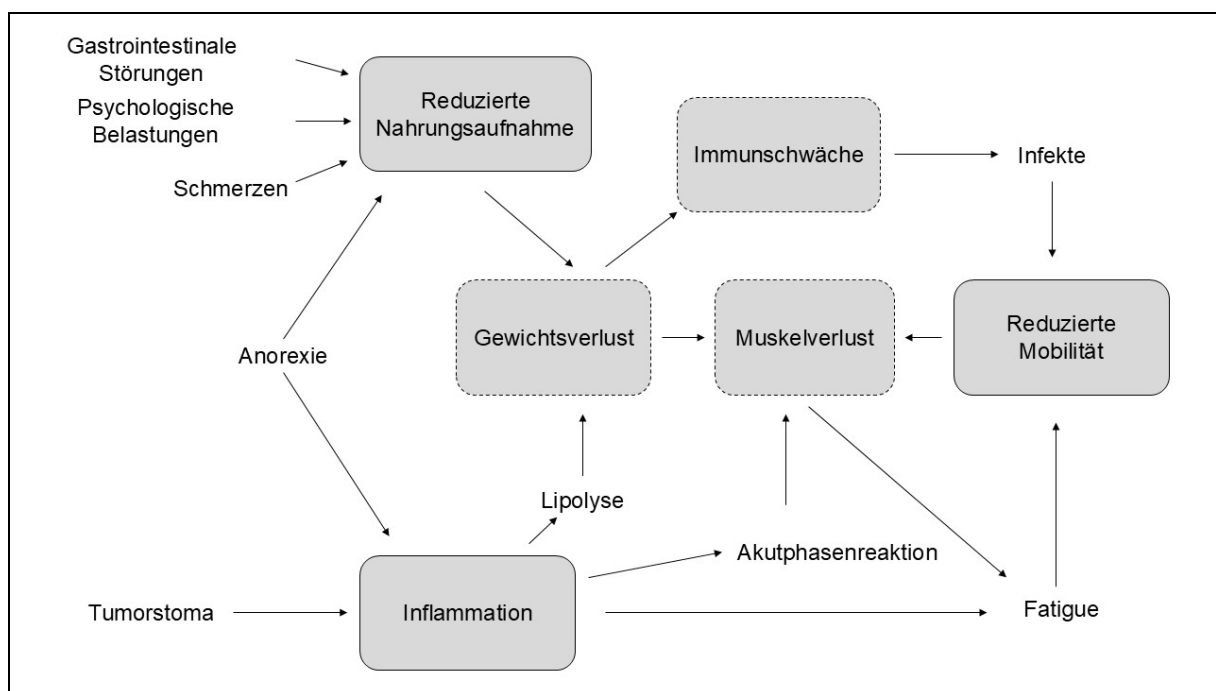


Abbildung 3: Tumorkachexie [14]

Körperliche Veränderungen bei Kachexie werden in Abbildung 3, verschiedenen Reviews, Studien und der Grundlagenliteratur beschrieben [19, 59, 108, 135, 150, 169, 211]. Zu diesen Veränderungen zählen Anorexie und Mangelernährung, die durch Störungen der gastrointestinalen Funktionen entstehen. Außerdem kommt es zu einem ausgeprägten Verlust von Muskel- und Fettmasse. Besonders der Proteinabbau in der Muskulatur führt zu zunehmender körperlicher Schwäche und Fatigue. Diese Veränderungen sind auf Störungen im Fett- und Eiweißstoffwechsel zurückzuführen. Pathophysiologisch wird die Tumorkachexie in der Grundlagenliteratur als Folge einer tumorassoziierten systemischen Inflammationsreaktion erklärt [13].

Da die Kachexie bei fortschreitender Erkrankung auftritt, wird sie häufig eher am Lebensende therapiert, wobei es einen internationalen Konsens für Empfehlungen gibt, ein Ernährungsscreening entweder bei Aufnahme ins Krankenhaus oder ambulant bei der Planung der Krebstherapie durchzuführen [81]. Ziel ist es, Mangelernährung und Kachexie frühzeitig zu erkennen und zu behandeln. Denn eine Studie zeigt auf, dass 37 % der Pankreaskarzinompatienten bereits zum Zeitpunkt der Operation eine Tumorkachexie aufweisen [23]. Um den Muskelmasseverlust möglichst gering zu halten, sollte der Fokus laut Aussage eines Reviews auf eine möglichst frühzeitigen Intervention gelegt werden [158]. Spezifische Empfehlungen hierzu werden in Kapitel 6 gegeben.

In einem narrativen Review werden verschiedene diätetische Interventionen bei krebsassoziiertter Kachexie vorgestellt. Obwohl die Datenlage hierzu noch sehr heterogen ist, hat das Interesse an diesem Thema in den letzten Jahren stetig zugenommen. In dem Review wird die Datenlage zu Fischöl/Eicosapentaensäure (EPA)/Docosahexaensäure (DHA), Protein, Polyphenolen, allgemeinen Ernährungsrichtlinien, Bewegung, appetitsteigernden Medikamenten, Ghrelin und einer multimodalen Therapie erörtert. Die multimodale Therapie, bestehend aus einer Kombination von Bewegung, Ernährung und/oder anderen Maßnahmen wie z. B. psychologischer Unterstützung, scheint bei der krebsbedingten Kachexie zunehmend an Bedeutung zu gewinnen [120]. Diese Empfehlung eines interdisziplinären Vorgehens wird in einer weiteren Übersichtsarbeit geteilt [214].

In der folgenden Abbildung 4 wird ein Stufenschema zur multimodalen Therapie der Kachexie bei Pankreaskarzinompatienten präsentiert [151]. Die Basis stellt die orale Ernährung dar, die sich aus einer hochkalorischen Ernährung, der Gabe von Pankreasenzymen sowie der regelmäßigen Kontrolle des Blutzuckerspiegels zusammensetzt. Darauf aufbauend kann dem Patienten in Stufe 2 eine enterale Ernährung, gegebenenfalls über einer Sonde, verabreicht werden. Dazu sollte der Patient L-Carnitin, Antioxidanzien und Omega-3-Fettsäuren erhalten. Die dritte Stufe bezieht sich auf eine zusätzliche Gabe von parenteraler Ernährung, die bei Bedarf zusätzlich mit Omega-3-Fettsäuren angereichert werden kann. In Stufe vier steht die totale

parenterale Ernährung, die ebenfalls durch Nahrungsergänzungsmitteln vervollständigt werden kann. Wenn diese Ernährungsinterventionen an ihre Grenzen stoßen, wird in diesem Modell auf Stufe fünf eine medikamentöse Therapie mit Progesteron, nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) oder Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Inhibitoren empfohlen, welche jedoch in der Praxis derzeit keine Anwendung findet. Um die genannten Stufen zu komplettieren, stehen weitere unterstützende Therapien zur Verfügung. Dazu gehören die Ernährungsberatung, die Behandlung von gastrointestinalen Störungen, die Behandlung von Nebenwirkungen, eine Appetitstimulation, die Schmerzkontrolle, Psychotherapie sowie das Krafttraining [151].

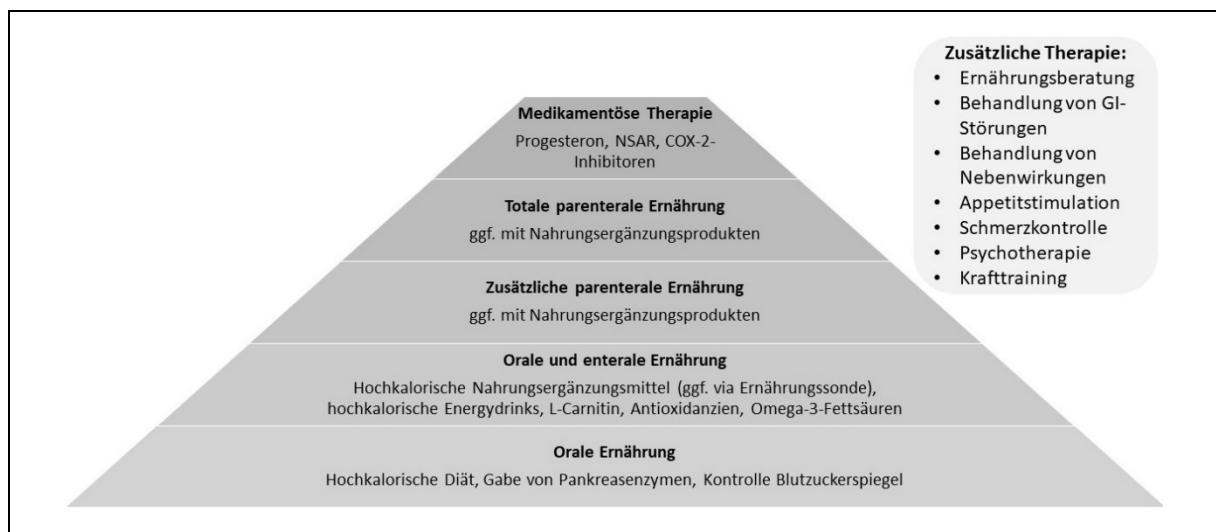


Abbildung 4: Stufenschema der Behandlung von Kachexie bei Pankreaskarzinompatienten (modifiziert nach [151]) (GI= gastrointestinal; NSAR= nicht-steroidale Antirheumatika; COX-2= Cyclooxygenase-2)

Da Kachexie und Mangelernährung eng miteinander verbunden sind, wird im folgenden Kapitel auf Mangelernährung eingegangen.

3.4 Mangelernährung

Definition

Eine international einheitliche Definition des Begriffs Mangelernährung fehlt bis heute [179].

In der deutschen Fachliteratur wird der Begriff Mangelernährung unter anderem definiert als:

- krankheitsassoziierter Gewichtsverlust (signifikanter Gewichtsverlust mit Zeichen der Krankheitsaktivität) oder
- Eiweißmangel (Verringerung des Körpereiwweißbestands) oder
- spezifischer Nährstoffmangel; Defizit an essenziellen Nährstoffen (Vitamine, Mineralstoffe, Spurenelemente, Wasser, essentielle Fettsäuren) [117].

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. (DGEM) definiert in ihrer Leitlinie zur Terminologie in der klinischen Ernährung den Begriff der krankheitsspezifischen Mangelernährung anhand der folgenden drei unabhängigen Kriterien [213]:

- 1) BMI $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ oder
- 2) unbeabsichtigter Gewichtsverlust $> 10 \%$ in den letzten drei bis sechs Monaten oder
- 3) BMI $< 20 \text{ kg/m}^2$ und unbeabsichtigter Gewichtsverlust $> 5 \%$ in den letzten drei bis sechs Monaten.

Ergänzend werden in der oben genannten Leitlinie für Erwachsene ab 65 Jahren andere Kriterien für den BMI sowie den Gewichtsverlust diskutiert (BMI $< 20 \text{ kg/m}^2$, Gewichtsverlust $> 5 \%$ in drei Monaten) [213]. Auch eine Nüchternperiode, welche länger als sieben Tage andauert, wird als unabhängiges Kriterium für das Risiko einer Mangelernährung definiert [5, 213]. Albumin sollte laut Leitlinie als Marker für das durch Inflammation sowie Krankheitsaktivität induzierte Ernährungsrisiko in das Screening auf Mangelernährung aufgenommen werden [133, 173, 213]. Ein Positionspapier der ASPEN gibt allerdings zu bedenken, dass Proteine eine Entzündung charakterisieren und nicht den Ernährungszustand oder eine Protein-Energie-Mangelernährung beschreiben. Sie empfehlen daher Serumalbumin und Präalbumin nicht als Ersatz für das Gesamtkörperprotein oder die Gesamtmuskelmasse anzusehen und ebenfalls nicht als Ernährungsmarker zu verwenden [78].

In der genannten Leitlinie wird die krankheitsspezifische Mangelernährung weiter unterteilt in die [213]:

- krankheitsspezifische Mangelernährung mit Entzündung
 - akutkrankheitsspezifische Mangelernährung
 - chronische krankheitsspezifische Mangelernährung (dazu gehören auch die Tumorkachexie und andere krankheitsspezifische Kachexien)
- krankheitsspezifische Mangelernährung ohne Entzündung
- Mangelernährung/Unterernährung ohne Erkrankung
 - sozioökonomisch oder psychologisch bedingte Mangelernährung
 - hungerbedingte Mangelernährung

Prävalenz:

Im Rahmen des „nutritionDay“ (Befragung von Patienten an einem bestimmten Stichtag im Jahr) wurde die Prävalenz von Mangelernährung in deutschen Krankenhäusern zwischen 2016 und 2020 analysiert. In der Onkologie wiesen 40,1 % der Patienten einen unbeabsichtigten Gewichtsverlust auf [36].

Daten aus dem norwegischen Register für gastrointestinale Chirurgie zeigen, dass zwischen 2015 und 2018 35 % der Patienten, die sich einer Operation am Gastrointestinaltrakt unterzogen, mangelernährt waren [203].

Ursachen:

Die Ursachen der Mangelernährung bei Pankreaskarzinompatienten werden häufig als multifaktoriell beschrieben [199]. Bezogen auf Abbildung 3 sind dies vor allem die reduzierte Nahrungsaufnahme, die eingeschränkte körperliche Mobilität und systemische Entzündungsprozesse [14]. Im Detail gehören folgende Punkte zu den möglichen Ursachen einer Mangelernährung [199]:

- persistierende Schmerzzustände [199]
- mechanische Dysfunktionen des Pankreas und des Gastrointestinaltraktes [199]
- Anorexie (Appetitlosigkeit) [199]
- metabolische Veränderungen [199]
- die therapeutischen Maßnahmen selbst (einschließlich Chemotherapie und chirurgischer Eingriffe) [199]
- krankheitsbedingte Geschmacksveränderungen und/oder Abneigungen/Aversionen gegenüber bestimmten Nahrungsmitteln bzw. -gruppen [82])
- negative Energie- und Proteinbilanz durch reduzierte orale Nahrungsaufnahme sowie ein zum Teil erhöhter tumorbedingter Energiebedarf, eine Inappetenz, ein nicht an die Situation adaptiertes Ernährungsverhalten, der Verzehr von zu kleinen Portionen, fehlende Zwischenmahlzeiten, das Weglassen von Lebensmitteln oder Lebensmittelgruppen, ein fehlender Mahlzeitenrhythmus (mit der Folge des Auslassens von Mahlzeiten), aber auch die fehlende Kenntnis über die Konsequenzen einer nicht bedarfsdeckenden Versorgung [37, 84, 128, 179, 210, 211].
- Verschlechterung der Nährstoffbilanz durch Maldigestion wegen v.a. exokriner Pankreasinsuffizienz. Diese kommt aufgrund der Lokalisation des Tumors häufig vor. Ursachen sind eine lokale Zerstörung von gesundem Pankreasgewebe, die durch ein fortgeschrittenes Pankreaskarzinom oder durch eine Pankreasgangobstruktion verursacht werden [125]. Letztere wird nach einer bereits älteren Studie aus dem Jahr 1979 vor allem durch die papillennahe Okklusion des Ductus Wirsungianus und die damit einhergehende Hemmung der Enzymfreisetzung bei Pankreaskopfkarzinomen verursacht [68]. Somit gelangen weniger oder keine Verdauungsenzyme und -sekrete in den Gastrointestinaltrakt. Aber auch die Resektion der Pankreas trägt bereits zu Veränderungen des Verdauungsprozessen bei. So kommt es postoperativ häufig zu Diarrhoe.

Folgen

Bei einer Mangelernährung wird aufgrund der oben beschriebenen negativen Protein- und Energiebilanz neben Muskelzellmasse auch Fettgewebe abgebaut [208]. Dies ist besonders bei adipösen Patienten zu beachten. Denn eine schwere Mangelernährung bei Adipositas wird aufgrund der wünschenswerten Gewichtsabnahme häufig nicht erkannt oder falsch interpretiert [14]. Neben dem verhältnismäßig großen Verlust an Muskelmasse bei Tumorpatienten kommt es zu einer Verschiebung von intrazellulärem Körperwasser in den extrazellulären Bereich [14, 92]. Auch sinkt der Phasenwinkel v.a. durch den Verlust an Muskelmasse und weiteren Faktoren häufig bei Tumorpatienten, was mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist [164].

Betrachtet man weitere Folgen der Mangelernährung, so konnte in einer Studie gezeigt werden, dass kachektische Pankreaskarzinompatienten im Vergleich zu altersentsprechenden, gewichtsstabilen Kontrollpersonen, die sich kleineren chirurgischen Eingriffen wie einer Krampfaderoperation unterzogen haben, einen um 33 % höheren Energiebedarf aufwiesen. Darüber hinaus zeigten 45 % der Patienten einen Anstieg der Akut-Phase-Proteine und einen signifikant höheren Ruheenergieumsatz [80]. Ein Anstieg der Akut-Phase-Proteine ist eine Reaktion der Immunabwehr bei z. B. entzündlichen Prozessen. Das C-reaktive Protein gehört zur Gruppe der Akut-Phase-Proteine [96] (siehe Kapitel 3.6.4). Eine weitere Folge eines ungewollten Gewichtsverlustes kann, wie in Abbildung 3 dargestellt, eine Immunschwäche sein, welche das Infektrisiko erhöht und wiederum die Mobilität verschlechtert, was den Muskelverlust weiter vorantreibt [208]. Darüber hinaus kann eine unzureichende Nahrungsaufnahme laut einem Review zu einer Atrophie der Darmschleimhaut, einer verminderten Darmsekretion und einer Veränderung der Darmflora führen. Dies kann die Darmfunktion beeinträchtigen und die Resorptionsfähigkeit für Nährstoffe reduzieren [232].

Diagnostik:

In einem aktuellen Review wird zur Definition einer unzureichenden Nahrungszufuhr empfohlen, dass Kliniken die neuesten und am wenigsten konservativen Kriterien zur Diagnostik der Mangelernährung, einschließlich Tumorkachexie, verwenden sollten. Dabei handelt es sich um die Kriterien der Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM), die von ESPEN formuliert [214] und 2024 ergänzt wurden [52]. Die GLIM-Kriterien [51] umfassen zwei Stadien der Mangelernährung, die moderate und die schwere Mangelernährung. Die Erfassung wird in phänotypische und ätiologische Kriterien unterteilt. In der folgenden Abbildung 5 sind die Schritte zur Stellung der Diagnose Mangelernährung nach den GLIM-Kriterien aufgezeigt.

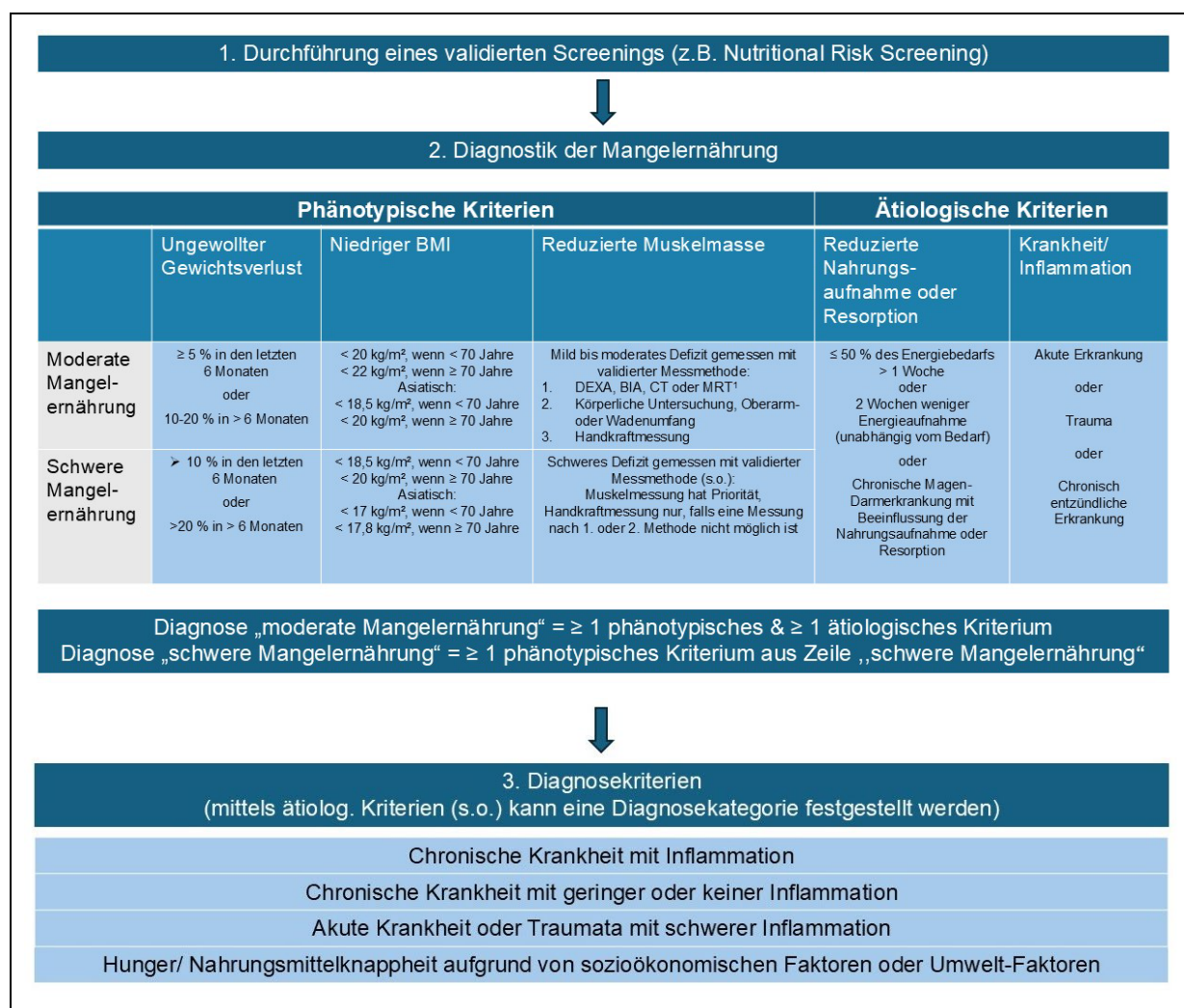


Abbildung 5: GLIM-Kriterien zur Diagnose einer Mangelernährung (modifiziert nach [51], [52], [157] und [63])

¹DEXA = Dual Energy X-Ray Absortimetrie/BIA = Bioimpedanzanalyse/CT = Computertomographie/MRT = Magnetresonanztomographie

Ein Screening auf Mangelernährung wird nicht nur bei untergewichtigen Personen, sondern auch bei normalgewichtigen und adipösen Personen empfohlen, da in jeder dieser Gruppen eine Mangelernährung vorliegen kann [168]. Auch die 2024 aktualisierte S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom empfiehlt ein regelmäßiges Screening auf Mangelernährung bei allen Patienten [65]. Die DGEM empfiehlt mehrere validierte Screening-Instrumente [199]:

- Mini Nutritional Assessment-Fragebogen (ambulant)
- Subjective Global Assessment-Test (ambulant)
- Malnutrition Universal Screening Tool (ambulant)
- Nutritional Risk Screening (stationär)

Bei Ernährungsproblemen soll gemäß der S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom ein individuelles Ernährungsassessment und eine entsprechende Beratung durch eine

qualifizierte Ernährungsfachkraft erfolgen [65]. In der PANUSCO-Studie wurde mit dem Nutritional Risk Screening gearbeitet.

Nach der Darstellung der Problematik der Kachexie und Mangelernährung werden im Folgenden die in den Publikationen dieser Dissertation betrachteten Endpunkte näher beleuchtet.

3.5 Klinische Endpunkte

Zu den klinischen Endpunkten, welche in den Publikationen dieser Dissertation verwendet wurden, gehören das Gesamtüberleben, die unerwünschten Ereignisse sowie die Modifikation der Chemotherapie. Diese werden im Folgenden erläutert.

3.5.1 Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wird vom National Cancer Institute als die Zeitspanne definiert, in der Patienten, bei denen eine Krankheit wie Krebs diagnostiziert wurde, ab dem Zeitpunkt der Diagnose oder dem Beginn der Behandlung noch am Leben sind [161]. Das Gesamtüberleben gehört neben der Lebensqualität zu den relevantesten klinischen Endpunkten im Bereich der Onkologie und wurde daher auch in der PANUSCO-Studie erhoben.

3.5.2 Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse werden laut National Cancer Institute als eine unerwünschte Auswirkung eines Medikaments oder einer anderen Behandlung, z. B. einer Operation, definiert. Unerwünschte Ereignisse können von leicht bis schwerwiegend reichen und lebensbedrohlich sein [160]. Im Studienprotokoll der PANUSCO-Studie wurden unerwünschte Ereignisse wie folgt definiert:

„Jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einer Person, der ein pharmazeutisches Produkt verabreicht wurde, und das nicht unbedingt in kausalem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht. Ein unerwünschtes Ereignis kann daher jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich eines abnormalen Laborbefunds), Symptom oder jede Krankheit sein, die zeitlich mit der Verwendung eines medizinischen Prüfpräparats in Verbindung steht, unabhängig davon, ob es mit dem medizinischen Prüfpräparat in Zusammenhang steht oder nicht.

Ein unerwünschtes Ereignis kann sein:

- neue Symptome/medizinische Zustände
- neue Diagnose
- Änderungen der Laborparameter
- Zwischenfälle und Unfälle
- Verschlechterung von medizinischen Zuständen/Krankheiten, die vor Beginn der klinischen Studie bestanden

- Wiederauftreten einer Krankheit
- Zunahme der Häufigkeit oder Intensität episodischer Krankheiten.

Chirurgische Eingriffe selbst sind keine unerwünschten Ereignisse; es handelt sich um therapeutische Maßnahmen bei Erkrankungen, die einen chirurgischen Eingriff erfordern. Die Erkrankung, für die der chirurgische Eingriff erforderlich ist, kann ein unerwünschtes Ereignis sein. Geplante chirurgische Maßnahmen, die durch das Protokoll der klinischen Studie erlaubt sind, und die Erkrankung(en), die zu diesen Maßnahmen führen, sind keine unerwünschten Ereignisse, wenn die Erkrankung, die zu der Maßnahme führt, bereits vor der Aufnahme in die Studie bestand.“

In der PANUSCO-Studie wurde die Dokumentation des National Cancer Institute „Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0“ (CTCAE v4.0) zur Überwachung symptomatischer unerwünschter Ereignisse verwendet. Unerwünschten Ereignisse wurden in fünf Schweregrade gegliedert [159]:

- Grad 1 steht für ein mildes unerwünschtes Ereignis,
- Grad 2 für ein moderates unerwünschtes Ereignis,
- Grad 3 für ein schweres unerwünschtes Ereignis,
- Grad 4 für ein lebensbedrohliches oder zu einer Behinderung führendes unerwünschtes Ereignis und
- Grad 5 für den Tod im Zusammenhang mit einem unerwünschten Ereignis.

Unabhängig von dieser Klassifizierung wurde ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis als ein Ereignis definiert, das bei jeder Dosis zum Tod führt, lebensbedrohlich ist, einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts erfordert oder zu einer anhaltenden oder erheblichen Behinderung/Invalidität führt [159].

3.5.3 Modifikation der Chemotherapie

Unter Modifikationen von Chemotherapien können abweichende Dosierungen, Intervalle oder das Auslassen von Therapien verstanden werden. Je nach individueller Situation des Patienten kann ein geplantes Chemotherapie-Schema nicht immer umgesetzt werden, sondern muss angepasst werden.

3.6 Marker für den Ernährungszustand

Im Folgenden werden die Ernährungsmarker dargestellt, die in den Publikationen dieser Dissertation zur Beschreibung des Ernährungszustandes von Patienten mit Pankreaskarzinom verwendet wurden.

3.6.1 Körpergewicht

Das Körpergewicht wird gemäß Pschyrembel Online Lexikon als das von Alter, Ernährung, endokrinen Faktoren und Bewegungsverhalten abhängiges Gewicht beschrieben [195].

In der PANUSCO-Studie wurde das Körpergewicht von den Patienten selbständig zu Hause erfasst und vom Studienpersonal bei den wöchentlichen Besuchen in der Klinik bei den Patienten erfragt. Der Zusammenhang zwischen Körpergewicht und anderen krankheitsrelevanten Parametern wie Mangelernährung, Kachexie oder Lebensqualität wird in den entsprechenden Kapiteln erläutert.

3.6.2 Phasenwinkel

Der Phasenwinkel ist ein Parameter der Bioimpedanzanalyse. Er ist ein bedeutender Indikator zur Beurteilung der allgemeinen Gesundheit und des Ernährungszustands der Zellen. Ein höherer Phasenwinkel deutet auf robustere und gesündere Zellmembranen hin. Die Normalwerte des Phasenwinkels variieren nach Geschlecht, Alter, ethnischer Zugehörigkeit, Körpergröße, Messposition und verwendetem Messgerät [201].

Ein hoher Phasenwinkel kann auf einen guten Zustand der Zellmembranen und eine ausgeprägte Muskelmasse hinweisen. Ein niedriger Phasenwinkel wird dagegen mit allgemeinen Zellschäden, Ödemen, Muskelabbau durch Mangelernährung oder krankhaften Gewichtsverlust (z. B. Kachexie bei Tumorerkrankungen und anderen Erkrankungen) in Zusammenhang gebracht [201].

In der PANUSCO-Studie wurde der Phasenwinkel mit Hilfe einer Bioimpedanzanalyse (Data Input GmbH, Darmstadt) in Rückenlage auf einer Liege oder einem Untersuchungstisch bestimmt. Die Beine der Patienten waren gespreizt und die Arme durften den Rumpf nicht berühren. Die Elektroden wurden auf dem Dorsum des rechten Fußes und der rechten Hand angebracht. Die stromeinleitenden Elektroden befanden sich hinter den Detektorelektroden an der rechten Hand. Widerstand (R) und Kapazität (Xc) wurden direkt in Ohm (0-1300) bei 50.000 kHz und 0,8 mA gemessen, um den Phasenwinkel zu bestimmen. Der Phasenwinkel wurde anhand der folgenden Gleichung berechnet: $\text{Phasenwinkel} = (R/X_c) \times (180/\pi)$.

3.6.3 Handgriffstärke

Bei kachektischen Personen kommt es zu einem Abbau der Muskelmasse und zu einem Verlust der Muskelkraft, welcher durch eine Messung der Handkraft festgestellt werden kann. Ein Verlust der Handkraft wird mit längeren Krankenhausaufenthalten sowie einer erhöhten Letalität in Verbindung gebracht. Obwohl die Muskelfunktion von Alter, Geschlecht und Trainingszustand abhängt, besteht ein Zusammenhang mit der Muskel- und Körperzellmasse. Daher wird der Handgriffstärke bei der Erfassung des Ernährungszustandes zunehmend Beachtung geschenkt [172].

In der PANUSCO-Studie wurde die Handgriffstärke mit einem Handdynamometer (Sammons preston, Bolingbrook, IL) gemessen. Die Probanden führten drei Versuche mit maximaler Kraft mit der nicht-dominanten Hand durch. Der Maximalwert (in kg) wurde in der Dokumentation verwendet.

3.6.4 C-reaktives Protein

Das C-reaktive Protein (CRP) wird im Pschyrembel Online-Lexikon als Akut-Phase-Protein mit zentralem Stellenwert bei Entzündungsreaktionen definiert. Es wird unter anderem in der Diagnostik und Verlaufskontrolle bei systemischen Entzündungen oder entzündlichen Prozessen bestimmt [167].

In der PANUSCO-Studie wurde das CRP im Blutserum gemessen, um Entzündungsreaktionen zu erkennen. Außerdem wurde der Wert erhoben, um unter anderem den „Prognostic Inflammatory Nutritional Index“ (PINI) sowie den modifizierten Glasgow Prognostic Score (mGPS) zu berechnen.

3.6.5 Präalbumin

Das Präalbumin (auch Transthyretin genannt) wird im Pschyrembel Online-Lexikon als Transportprotein für Schilddrüsenhormone und Retinolbindungsprotein-4 beschrieben. Es wird in der Leber gebildet und zur Kontrolle des Ernährungszustandes bestimmt, da es aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit kurzfristige Veränderungen im Protein- und Ernährungsstatus anzeigt [97]. Das Präalbumin wird als negatives Akute-Phase-Protein oder Anti-Akut-Phase-Protein bezeichnet, da es bei chronisch-aktiven Entzündungen im Blutserum vermindert ist [222]. In der klinischen Praxis wird es zur kurzfristigen Überwachung von Ernährungsinterventionen erhoben [87].

Auch in der PANUSCO-Studie wurde die Präalbuminkonzentration bestimmt, um eine mögliche Mangelernährung frühzeitig zu erfassen. Darüber hinaus wurde die Präalbuminkonzentration für die Bestimmung des PINI-Indexes herangezogen.

Der PINI-Index ist ein Scoring-System, welches zur Bewertung des Ernährungszustandes bei kritisch kranken Personen verwendet wird [221]. In den PINI-Index fließen das Alpha-1-Säure-Glykoprotein (AAGP), CRP, Albumin sowie Präalbumin ein. Der PINI-Index wird nach folgender Formel berechnet [77, 202]:

$$(AAGP \text{ (mg/l)} \times (CRP \text{ (mg/l)}) / (Albumin \text{ (g/l)} \times \text{Präalbumin (mg/l)})$$

Ein Wert >30 weist auf ein lebensbedrohliches Risiko hin. Ein hohes Risiko liegt zwischen 21 und 30 vor, ein mittleres Risiko zwischen 11 und 20, ein geringes Risiko zwischen 1 und 10 und ein minimales Risiko unter 1 [202].

3.6.6 Albumin

Albumin ist Hauptbestandteil der Plasmaproteine. Albumin hat eine bedeutende Funktion für die Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Drucks, der zur ausreichenden Flüssigkeitszufuhr im Blutkreislauf beiträgt, sowie beim Transport anderer Stoffe [124]. Im Vergleich zum Präalbumin wird das Albumin eher als Verlaufsparemeter der Eiweißzufuhr bei Langzeitinterventionen erhoben [87]. Ein niedriger Albuminspiegel ($< 30 \text{ g/L}$) gilt als Marker für ein hohes Risiko für Mangelernährung [87].

In der PANUSCO-Studie wurde die Plasma-Albuminkonzentration zur Diagnose einer Mangelernährung erhoben. Weiterhin dient die Plasma-Albuminkonzentration zur Berechnung des PINI-Index sowie des mGPS. Der mGPS zeigt systemische Entzündungen an, ist ein Marker für den Ernährungszustand, wird als prognostischer Wert bei verschiedenen Tumoren verwendet und wird aus Albumin und CRP abgeleitet [148].

Die folgende Tabelle zeigt die Kriterien des mGPS.

Tabelle 2: Kriterien des mGPS [15]

Blutwerte	mGPS-Bewertung
CRP $\leq 10 \text{ mg/l}$	0
CRP $> 10 \text{ mg/l}$	1
CRP $> 10 \text{ mg/l}$ + Albumin ($< 35 \text{ g/l}$)	2

3.7 Erfassung des Ernährungsverhaltens

Zur Erfassung des Ernährungsverhaltens und insbesondere der Proteinzufuhr stehen verschiedene Maßnahmen zur Verfügung. In der PANUSCO-Studie wurde mit dem 24 Stunden-Erinnerungsprotokoll (24-h-Recall) gearbeitet, weshalb sich in diesem Kapitel auf dieses Erhebungsinstrument fokussiert wird. Beim 24-Stunden-Erinnerungsprotokoll wird der Verzehr des vergangenen Tages per Interviewmethode erfragt. Vorteile des Verfahrens sind laut einem Review die unkomplizierte Durchführung sowie die Möglichkeit einer detaillierten Erfassung der Nahrungsaufnahme [191]. Nachteilig ist, dass die Methode keine Informationen über die übliche Nahrungsaufnahme liefert, wenn sie nicht mehrfach wiederholt wird [191]. Außerdem ist sie möglicherweise für bestimmte Patientengruppen nicht geeignet, wenn diese nicht in der Lage sind, die verzehrten Lebensmittel aus dem Gedächtnis zu rekapitulieren [191]. Diese Erinnerungslücken der Patienten oder falsch eingeschätzte Portionsgrößen können dann zu einer Unter- oder Überschätzung der tatsächlichen Nahrungsaufnahme führen.

3.8 Lebensqualität

Neben den genannten klinischen Endpunkten sowie Ernährungsmarkern wurde in der PANUSCO-Studie auch die Lebensqualität erfasst, die im folgenden Kapitel näher erläutert wird.

Der Begriff der Lebensqualität ist in der Medizin ein recht junger Begriff. Er tauchte dort erstmals um 1980 auf. In der Onkologie wird Lebensqualität von einigen Autoren mit der Abwesenheit wesentlicher Krankheitssymptome und Behandlungsnebenwirkungen gleichgesetzt. Eine genaue Definition findet man jedoch nicht, was auf die Komplexität des Konstrukts zurückzuführen ist. Dennoch besteht weitgehend Einigkeit über die wesentlichen Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In der Grundlagenliteratur werden dazu das körperliche, das seelische und das soziale Wohlbefinden gezählt. In der modernen Krebstherapie ist neben der Überlebensdauer auch die Lebensqualität von zentraler Bedeutung, da ein langes Überleben für Patienten häufig nur bei ausreichender Lebensqualität erstrebenswert erscheint [126].

Um die Lebensqualität messbar zu machen, wurde unter anderem von der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ein Fragebogen entwickelt, der als Grundlage für die drei heute am häufigsten verwendeten Fragebögen (EORTC-QLQ-C 30, SF 36, FACT) diene. Der EORTC-QLQ-C30 ist heute laut Grundlagenliteratur das Standardinstrument im europäischen Raum zur Erfassung der Lebensqualität im Bereich der Onkologie [126] und wird in der S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom mit dem dazugehörigen pankreasspezifischen Modul (QLQ-PAN26) empfohlen [65]. Das Instrument zur Messung der Lebensqualität wurde auch in der PANUSCO-Studie eingesetzt. Es wurden beide Fragebögen (der allgemeine Fragebogen zur Messung der Lebensqualität von Krebspatienten (QLQ-C30) und das Pankreasmodul (QLQ-PAN26)) zweimal pro Chemotherapiezyklus erfasst. Der Fragebogen QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen, die verschiedene Aspekte der Lebensqualität abdecken. Diese sind wie folgt unterteilt:

- fünf Funktionsskalen:
 - körperliche/physische Funktion
 - rollenbezogene Funktion
 - emotionale Funktion
 - kognitive Funktion
 - soziale Funktion
- drei Symptomskalen:
 - Fatigue
 - Übelkeit und Erbrechen
 - Schmerz

- sechs Einzelitems zu krebsspezifischen Symptomen:
 - Atemnot
 - Schlaflosigkeit
 - Appetitverlust
 - Verstopfung
 - Durchfall
 - finanzielle Belastung durch die Erkrankung
- eine Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand und Lebensqualität mit der Erfassung des allgemeinen subjektiv empfundenen Wohlbefindens.

Das Pankreas-spezifische Modul QLQ-PAN26 baut mit weiteren 26 Fragen auf dem QLQ-C30 auf. Der QLQ-PAN26 untersucht folgende pankreasspezifische Aspekte:

- 15 Symptomskalen
 - Bauchschmerzen
 - aufgeblähter Bauch
 - digestive Symptome
 - Geschmacksempfindungen
 - Verdauungsstörungen
 - Blähungen
 - Gewichtsverlust
 - Schwäche in Armen und Beinen
 - Mundtrockenheit
 - hepatische Symptome
 - häufiger Stuhldrang
 - körperliche Zufriedenheit
 - Beeinflussung durch Nebenwirkungen
 - Zukunftsängste
 - Planung von Aktivitäten
- zwei Funktionsskalen
 - Unterstützung durch die Behandlung
 - Sexualität

28 von 30 Fragen aus dem QLQ-C30 sowie alle 26 Fragen aus dem QLQ-PAN26 werden auf einer vierstufigen Likert-Skala bewertet, die von "überhaupt nicht" (1), „wenig“ (2), „ziemlich“ (3) bis "sehr" (4) reicht. Die letzte Skala des QLQ-C30 (Frage 29 und 30), die den allgemeinen Gesundheitszustand und die Lebensqualität betreffen, werden auf einer siebenstufigen Skala von „sehr schlecht“ (1) bis „ausgezeichnet“ (7) beantwortet. Die Antworten werden in Scores

von 0 bis 100 umgewandelt. Dabei weisen höhere Werte bei den Funktionsskalen auf eine bessere Funktionsfähigkeit hin, während höhere Werte bei den Symptomskalen auf eine stärkere Symptomatik und somit auf eine niedrigere Lebensqualität hindeuten [1].

Die beiden Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-PAN26 mit allen Fragen zu den einzelnen Themen sind vollständig im Anhang dargestellt.

Aufbauend auf der Darstellung der für die Publikationen dieser Dissertation relevanten Endpunkte werden im folgenden Kapitel gängige Ernährungsinterventionen und deren Bedeutung beim Pankreaskarzinom entsprechend der Struktur des Stufenschemas zur Behandlung der Kachexie beim Pankreaskarzinom (siehe Abbildung 4) dargestellt.

3.9 Ernährungsinterventionen

In der Literatur und in dieser Arbeit werden vier verschiedene Ernährungsinterventionen mit möglichen Unterformen unterschieden, die in Abbildung 6 dargestellt und anschließend erläutert werden.

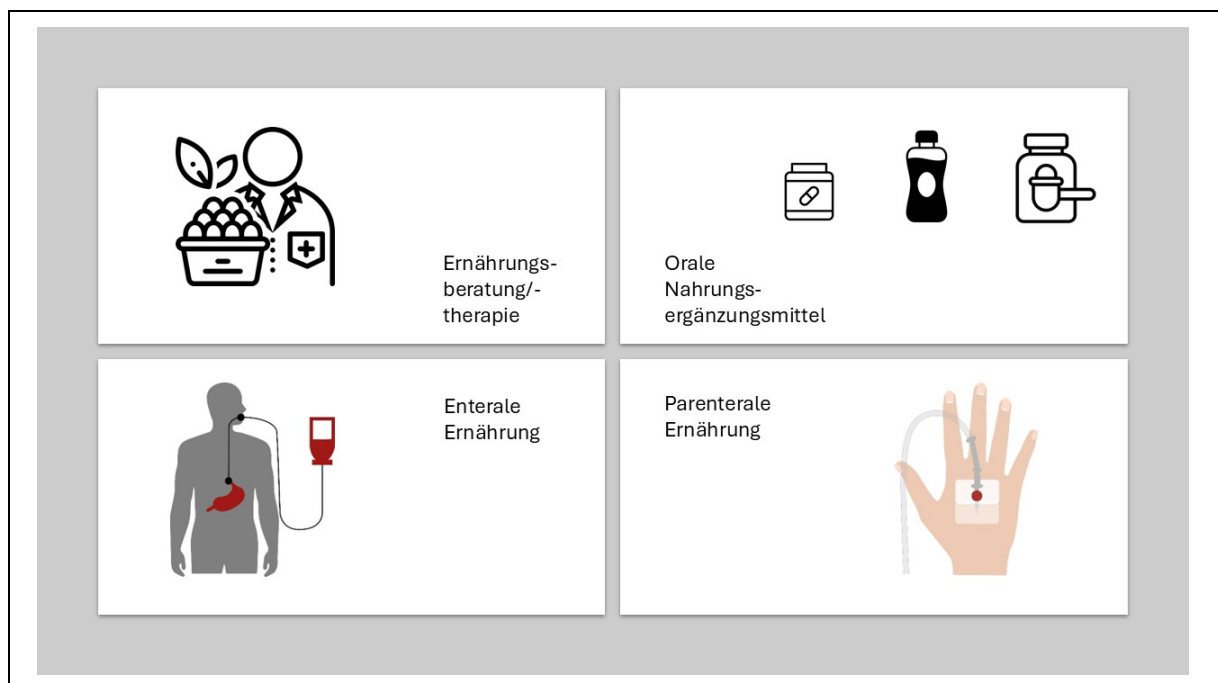


Abbildung 6: Übersicht der Ernährungsinterventionen (eigene Darstellung)

3.9.1 Ernährungsberatung/-therapie

Unter Ernährungsberatung versteht man eine persönliche und individuelle Gesprächssituation, in der das Ess- und Trinkverhalten gesunder Personen exakt eruiert wird [34]. Ernährungstherapie richtet sich laut Koordinierungskreis Qualitätssicherung in der Ernährungsberatung/-therapie und Ernährungsbildung an kranke Menschen und wird in Kooperation mit dem behandelnden Arzt/der behandelnden Ärztin bei krankheitsbedingten Ernährungsproblemen eingesetzt [122]. Primäres Ziel einer kurz-, mittel- oder langfristigen Ernährungstherapie bei

Krebspatienten ist nach der Grundlagenliteratur die Vermeidung und/oder Behandlung einer Mangelernährung [208].

Eine Befragung von 1335 Krebspatienten in Deutschland zeigt, dass lediglich 47,4 % der Patienten während sowie 60,7 % der Patienten nach einer Krebstherapie eine qualitativ hochwertige Ernährungstherapie erhalten haben [146]. Hinsichtlich der Ursachen gibt es Hinweise auf eine unsichere Datenlage. Einerseits zeigen Studien einen positiven Effekt einer Ernährungstherapie bei Krebspatienten [180, 219], andererseits zeigt eine randomisiert kontrollierte Studie (RCT), dass eine frühzeitige Ernährungsberatung bei Krebspatienten verschiedener Entitäten (inkl. Pankreaskarzinom) zwar die Nahrungsaufnahme verbessert, aber keinen positiven Effekt auf die Mortalität oder andere klinische Endpunkte wie unerwartete Ereignisse während der Chemotherapie hat [39].

Weitere Studien untersuchten die Wirkung von Ernährungsberatung und -therapie auf das Körpergewicht, die Körperzusammensetzung sowie die Lebensqualität. Zusammengefasst konnten die Autoren eine Verbesserung des Ernährungszustandes über die oben genannten Endpunkte beim Pankreaskarzinom sowie bei anderen Krebsarten nachweisen [28, 60, 67, 170, 174].

Aufgrund des multifaktoriellen Geschehens erscheint ein multimodaler Therapieansatz für Krebspatienten sinnvoll zu sein. So wird derzeit in der MENAC-Studie, einer Phase-III-Studie an Patienten mit Lungen-, Gallen- und Pankreaskarzinom, die Wirkung von NSAR (Ibuprofen) und EPA zur Entzündungshemmung, eines Trainingsprogramms mit Ausdauer- und Krafttraining zur Steigerung des Anabolismus sowie einer Ernährungstherapie mit "oral nutritional supplements" (ONS) zur Verbesserung des Energie- und Proteinhaushalts untersucht [204].

Die ESPEN-Leitlinie zur Ernährung von Krebspatienten empfiehlt eine Kalorienzufuhr von 25-30 kcal/kg Körpergewicht pro Tag [17]. Wobei in einer Metaanalyse festgestellt wurde, dass Krebspatienten verschiedener Entitäten einen um 8-9 % erhöhten Energieumsatz (mittlere Differenz von 9,5 kJ/kg ($\pm$ 2,27 kcal/kg) fettfreier Masse/Tag bei Pankreaskarzinompatienten in einer Subgruppenanalyse) im Ruhezustand aufweisen [162]. Aufgrund der häufig auftretenden negativen Energiebilanz, des erhöhten Proteinumsatzes sowie der durch den Tumorstoffwechsel bedingten Insulinresistenz wird in einer Übersichtarbeit eine fett- und eiweißbetonte Ernährung empfohlen [104].

Eine Ernährungsintervention sollte individuell unter Berücksichtigung einer Grundumsatzmessung mittels indirekter Kalorimetrie festgelegt werden [14].

Darüber hinaus sollte gemäß einer Praxisleitlinie zum Ernährungsmanagement bei Tumorkachexie das therapeutische Ziel einer Ernährungsintervention bei Tumorkachexie die Vermeidung eines Körpermassenverlusts/Stabilisierung der Muskelmasse durch rechtzeitig

beginnende ernährungstherapeutische Maßnahmen sein [14, 29]. Entsprechend empfiehlt die ESPEN-Leitlinie zur parenteralen Ernährung eine durchgehende und regelmäßige Ernährungsbetreuung ab Diagnosestellung [40].

In einem systematischen Review wird diese Empfehlung nicht vollständig geteilt, da die Datenlage hierzu als heterogen eingeschätzt wird. So kann zwar einerseits gesagt werden, dass eine Ernährungsberatung Auswirkungen auf die Energiezufuhr und das Körpergewicht haben kann, andererseits gibt es aber noch keine ausreichende Evidenz dafür, dass eine Ernährungstherapie für Krebspatienten in den verschiedenen Stadien der Kachexie zu einer Verbesserung des Gewichts oder der Energiebilanz führt. Die Autoren des Reviews geben jedoch zu bedenken, dass es unmöglich zu sein scheint, das Körpergewicht zu erhöhen oder zu stabilisieren, wenn der Nährstoffbedarf nicht gedeckt wird [24]. Denn wenn das Ziel einer ausreichenden Nährstoffzufuhr verfehlt wird, kann es auch nicht zu einer Gewichtszunahme kommen.

Im Rahmen der PANUSCO-Studie wurde eine bestmögliche unterstützende Ernährungstherapie (engl. best supportive nutritional care, Erläuterungen dazu in Kapitel 3.11) für die Interventions- und Kontrollgruppe durch Ernährungsfachkräfte mit den Patienten durchgeführt.

3.9.2 Orale Nahrungsergänzungsmittel

Zu oralen Nahrungsergänzungsmitteln gehören Pillen, Kapseln, Tabletten, Pulver, Trinknahrungen oder Flüssigkeiten zur Ergänzung der Ernährung. Die einzelnen Inhaltsstoffe sind Bestandteil der normalen Ernährung und sollen diese ergänzen, wenn sie aus bestimmten Gründen nicht ausreichend zur Verfügung stehen [117]. ONS, Immunonutrition, Omega-3-Fettsäuren, Vitamin D3 sowie weitere Nahrungsergänzungen werden im folgenden Kapitel in Bezug auf die Ernährungstherapie beim Pankreaskarzinom erläutert.

Den Patienten der PANUSCO-Studie war die zusätzliche Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln freigestellt.

3.9.2.1 Oral Nutritional Supplements

ONS, auch Trinknahrung genannt, gehören zu den Lebensmitteln für besondere medizinische Zwecke. Mit Hilfe von ONS kann der Ernährungszustand von Patienten, die von Mangelernährung bedroht sind oder bereits an Mangelernährung leiden, positiv beeinflusst werden, so die ESPEN-Leitlinie zur Terminologie und Definition der klinischen Ernährung [50]. ONS werden in Standardnahrungen, Spezialnahrungen, voll- und teilbilanzierte ONS unterschieden (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Arten und Merkmale von ONS (modifiziert nach [223])

Art	Merkmale
Spezialnahrung	Angepasst an bestimmte Stoffwechselsituationen/Organfunktionen (z. B. bei Diabetes, Malabsorption)
Vollbilanzierte ONS	• zur ausschließlichen Ernährung geeignet • Versorgung des Organismus mit allen lebensnotwendigen Nährstoffen • sind in Deutschland bzgl. Energie- und Nährstoffgehalt so zusammengesetzt, dass sie den Referenzwerten der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. entsprechen [38].
Teilbilanzierte ONS	• zur ergänzenden Ernährung bei spezifischen Indikationen geeignet [152] • keine Deckung des Tagesbedarfes an Nährstoffen bei ausschließlicher Einnahme

3.9.2.2 Immunonutrition

Die Möglichkeit, die Aktivität des Immunsystems durch Interventionen mit spezifischen Nährstoffen zu modulieren, wird als Immunonutrition bezeichnet [48].

Die Empfehlungen zur Immunonutrition sind je nach herangezogener Leitlinie heterogen. Für mangelernährte Patienten empfiehlt die aktuelle ESPEN-Praxisleitlinie zur klinischen Ernährung in der Chirurgie aus dem Jahr 2021 prä- sowie postoperativ eine mit Arginin, Omega-3-Fettsäuren und Ribonukleotiden angereicherte Immunonutrition [224]. In der deutschen Übersetzung einer Vorgängerversion dieser Leitlinie aus dem Jahr 2017 vom Bundesverband der Deutschen Chirurgie e.V. wurde die Immunonutrition auch für nicht mangelernährte Patienten, die sich einer größeren Tumoroperation unterziehen, empfohlen [45]. In der Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Magenkarzinoms wird auch nicht mangelernährten Personen 5-7 Tage präoperativ eine Immunonutrition angeraten [129]. Die S3-Leitlinie zum Pankreaskarzinom gibt die Empfehlung einer Immunonutrition als prä- oder postoperative Ernährungsintervention [65]. Zusammengefasst kann eine Immunonutrition prä- sowie postoperativ beim Pankreaskarzinom unabhängig von einer vorhandenen Mangelernährung befürwortet werden. Die genannten Substanzen sowie Glutamin sollen die Immunantwort steigern und die Entzündungsreaktion sowie den oxidativen Stress nach größeren operativen Eingriffen reduzieren [233]. Die Effekte einer perioperativen Immunonutrition reichen laut einem RCT von einer Reduktion postoperativer Infektionen über eine Verkürzung der Krankenhausverweildauer bis hin zu einer Reduktion der Behandlungskosten [41]. Auch ein systematisches Review mit

Metaanalyse zeigte eine signifikante Reduktion von infektiösen Komplikationen und der Krankenhausverweildauer durch die Modulation des Immunsystems, insbesondere bei präoperativer Gabe von Immunonutrition [227].

Im Gegensatz zur oben beschriebenen Leitlinie aus der Chirurgie, wird für Pankreaskarzinompatienten eine gegensätzliche Empfehlung zur Gabe von Immunonutrition ausgesprochen. Die aktuelle Leitlinie zur perioperativen Versorgung bei Pankreatoduodenektomie (Teil- oder vollständige Entfernung von Pankreas + Duodenum) mit den Empfehlungen zur Verbesserung der postoperativen Erholung (ERAS) sieht keine Immunonutrition nach einer Pankreatikoduodenektomie mehr vor, da nach Ausschluss von Studien mit hohem Bias-Risiko und industriefinanzierten Studien die verbleibenden Studien keinen positiven Effekt auf das Auftreten von Gesamtkomplikationen zeigen konnten [149]. Darüber hinaus ergibt sich laut einer klinischen Studie kein Überlebensvorteil für kachektische Patienten und Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren durch eine Immunonutrition [112] zitiert nach [143].

Diese unterschiedlichen Empfehlungen könnten möglicherweise darauf zurückzuführen sein, dass die ESPEN-Praxisleitlinie zur klinischen Ernährung in der Chirurgie nicht entitätsspezifisch formuliert ist und alle mangelernährten Patienten einschließt, während die Leitlinie zur perioperativen Versorgung bei Pankreatoduodenektomie spezifische Empfehlungen für Patienten mit Pankreaskarzinom gibt.

Zusammengefasst kann Immunonutrition das Immunsystem modulieren und zeigt postoperativ Vorteile, wie weniger Infektionen und kürzere Krankenhausverweildauer. Während einige Leitlinien eine prä- und postoperative Immunonutrition empfehlen, insbesondere bei Mangelernährung, rät die Leitlinie zur Pankreatoduodenektomie davon ab, da kein klarer Nutzen nachgewiesen wurde. Die widersprüchlichen Empfehlungen könnten auf unterschiedliche Zielgruppen und Studiendesigns zurückzuführen sein.

3.9.2.3 Omega-3-Fettsäuren

Langkettige, mehrfach ungesättigte Fettsäuren sind für den menschlichen Körper essentiell und müssen daher mit der Nahrung zugeführt werden [32]. Zu den mehrfach ungesättigten Fettsäuren zählen die Omega-3-Fettsäuren (α -Linolensäure, EPA und DHA) sowie die Omega-6-Fettsäuren (Linolsäure, γ -Linolensäure, Arachidonsäure, Dihomo- γ -Linolensäure) [216]. In der ESPEN-Leitlinie zur Ernährung von Krebspatienten wird die Einnahme der Omega-3-Fettsäure EPA bei Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung empfohlen. Zur Reduktion von Entzündungsmediatoren sollten täglich 4-6 g Fischöl bzw. 1-2 g EPA eingenommen werden [17].

Ein Review gibt Hinweise darauf, dass proinflammatorische Reaktionen einen Hypermetabolismus auslösen können, der zu einem Gewichtsverlust und zu Kachexie führen kann [61]. Ein

weiterer Review und eine Studie an kachektischen Mäusen zeigten, dass EPA in der Lage ist, die Produktion und die Wirkungsweise von Kachexie-/Krankheitsmarkern wie Interleukin (IL)-1, IL-6, TNF- und proteolyseinduzierenden Faktoren herunterzuregulieren [190, 209]. Unter anderem konnte in einer Studie der Ernährungszustand von kachektischen Pankreaskarzinompatienten durch die Gabe von Omega-3-Fettsäuren verbessert werden [26]. Einem Review zufolge ist es in diesem Zusammenhang von großer Bedeutung, dass die EPA-Supplementierung frühzeitig im Krankheitsverlauf erfolgt, da sie dann möglicherweise wirksamer ist als zu einem späteren Zeitpunkt [158]. In einem etwas älteren Review mit methodisch höherwertigen Studien konnte allerdings kein Benefit von Fischöl auf die Tumorkachexie gefunden werden. Die Autoren geben daher die GRADE-Empfehlung (GRADE-Methodik = Methode zur Einstufung der Evidenzqualität und Stärke von Leitlinienempfehlungen) „schwach negativ“. Die Ableitung von Empfehlungen wird jedoch durch die methodischen Schwächen der meisten Studien erschwert [183].

Weitere Reviews zeigen, dass EPA Entzündungen in vivo hemmen kann. So zeigt diese Literatur, dass die Zufuhr von EPA mit einer Gewichtszunahme einhergeht [26, 114], die Nahrungsaufnahme postoperativ um ca. 400 kcal/Tag erhöht [114], das Ansprechen auf die Krebstherapie mit weniger Komplikationen verbessert [114] und das Überleben verlängert [18, 73].

In einer Studie hatten Patienten mit Pankreaskarzinom eine bessere Prognose (Gesamtüberleben >100 Tage zum Zeitpunkt der Diagnose), wenn sie höhere Serumspiegel von EPA und DHA aufwiesen [137].

Nach achtwöchiger Gabe eines proteinreichen, mit Omega-3-Fettsäuren ($\geq 2,2$ g EPA/Tag) angereicherten Nahrungsergänzungsmittels mit hoher Energiedichte, konnten in einem RCT Verbesserungen der Magermasse und der Lebensqualität im Vergleich zu einem isokalorischen, isonitrogenen Kontrollpräparat beobachtet werden [85]. Auch andere Autoren kamen in ihren Untersuchungen mit Krebspatienten zu dem Ergebnis, dass eine mit EPA angereicherte Ernährung den Ernährungsstatus bzw. die Skelettmuskelmasse stabil halten und somit der Prävention einer Kachexie dienen kann [2, 181, 192]. Darüber hinaus konnte in einer Studie auch die Lebensqualität der Patienten aufrechterhalten werden [181]. Ein aktueller RCT zeigte, dass ein mit EPA angereichertes ONS (Prosure®: 2 Flaschen pro Tag mit gesamt 550 kcal, 29,2 g Protein, 80,6 g Kohlenhydraten, 11,2 g Fett, davon 2 g EPA, sowie einem erhöhten Gehalt an bestimmten Mikronährstoffen) zusätzlich zur oralen Ernährung den Ernährungsstatus von Pankreaskarzinompatienten nach neoadjuvanter Radiochemotherapie verbesserte. Zwar unterschied sich das Prä-/Post-Verhältnis der Skelettmuskelmasse aufgrund schlechter Compliance (unangenehmer Geschmack) in der Interventionsgruppe (orale Ernährung + ONS mit EPA) nicht signifikant von der Kontrollgruppe (nur orale Ernährung ohne ONS). In einer Subgruppenanalyse zeigte sich jedoch, dass Patienten, die mehr als die Hälfte der mit

EPA angereicherten ONS konsumiert hatten, ein signifikant höheres Prä-/Post-Verhältnis der Skelettmuskelmasse aufwiesen. Die Autoren schlussfolgerten deshalb, dass ein mit EPA angereichertes ONS möglicherweise den Ernährungszustand von Patienten mit Pankreaskarzinom unter neoadjuvanter Radiochemotherapie verbessern könnte, es jedoch aufgrund des unangenehmen Geschmacks für viele Patienten schwierig ist, diese zu trinken. [3].

Auf einem Expertengipfel im Jahr 2020 wurde die parenterale Ernährung mit fischölangereicherten Lipidemulsionen für kritisch kranke, hospitalisierte Patienten empfohlen. Bei chirurgischen Patienten zeigen fischöhlhaltige Emulsionen Vorteile gegenüber konventionellen Emulsionen. Auch in der heimparenteralen Ernährung bei Leberkomplikationen sind fischöhlhaltige Infusionslösungen reinen sojabasierten Lösungen vorzuziehen [144].

Zusammengefasst hat EPA entzündungshemmende Eigenschaften und kann den Ernährungszustand, die Muskelmasse und die Lebensqualität von Krebspatienten verbessern, insbesondere bei Kachexie. Eine frühzeitige Supplementierung scheint vorteilhaft, doch nicht alle Studien zeigen einen klaren Nutzen, was die sich daraus ergebende Schlussfolgerung nicht eindeutig macht.

3.9.2.4 Vitamin D3

Im Folgenden wird speziell auf das fettlösliche Vitamin D3, auch Cholecalciferol genannt, eingegangen. Dieses Vitamin wird entweder als Nahrungsergänzungsmittel eingenommen oder neben weiteren Vitaminen einem ONS zugesetzt und hat eine besondere Bedeutung in der Krebstherapie.

Neuere Studien haben den Zusammenhang zwischen Vitamin D3 und der Entstehung von Pankreaskarzinomen untersucht. Die Ergebnisse eines Reviews zeigen eine negative Korrelation zwischen dem Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken, und dem Vitamin D3-Spiegel im Serum [109]. In zwei Metaanalysen zeigte sich dagegen kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vitamin D3-Spiegel bzw. der Vitamin D3-Zufuhr und dem Risiko, an einem Pankreaskarzinom zu erkranken [131, 229]. Aus einer weiteren Metaanalyse ging hervor, dass die Einnahme von Vitamin D3 das Risiko für ein Pankreaskarzinom senken kann [130].

Darüber hinaus wurde Vitamin D3 in zahlreichen klinischen Studien im Hinblick auf die allgemeine Krebsmortalität untersucht. Drei Metaanalysen kommen zu dem Ergebnis, dass eine Vitamin D3-Supplementierung zu einer Reduktion der Krebsmortalität führt [98, 119, 230]. Eine weitere, daraus abgeleitete Metaanalyse kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass durch eine solche Supplementation Krebstodesfälle vermieden und Kosten eingespart werden können [163]. Eine weitere Metaanalyse bestätigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen hohen Vitamin D3-Spiegeln und einem längeren Überleben bei Pankreaskarzinompatienten [229].

Eine retrospektive Analyse aus dem Jahr 2015 zeigte, dass die Serumkonzentration von 25-Hydroxyvitamin D keinen signifikanten Hinweis auf die Prognose bei bestehendem Pankreaskarzinoms gibt [147]. Eine neuere Subgruppenanalyse aus dem Jahr 2018 konnte hingegen demonstrieren, dass ein höherer Vitamin D3-Plasmaspiegel ein prognostischer Faktor für ein längeres fernmetastasenfreies Überleben bei Patienten mit duktalem Adenokarzinom des Pankreas nach präoperativer Chemoradiotherapie ist [155]. Auch eine frühere Arbeit konnte bereits einen Zusammenhang zwischen niedrigen Vitamin D3-Spiegeln (< 20 ng/mL) und einer schlechteren Prognose beim Adenokarzinom des Pankreas feststellen [55].

Ein aktueller Umbrella-Review untersuchte den Zusammenhang zwischen Vitamin D3 und der Inzidenz oder Mortalität von Brust-, Darm-, Lungen-, Pankreas- und Prostatakrebs und stellte für alle fünf Krebsarten inverse Korrelationen zwischen dem Vitamin D3-Spiegel (gemessen als zirkulierendes 25(OH)D) und der Mortalität fest. Für Brust-, Darm-, Lungen- und Pankreaskarzinome wurden auch Hinweise auf eine geringere Inzidenz bei höheren 25(OH)D-Spiegeln gefunden. Da es sich bei den meisten Reviews jedoch um Beobachtungsstudien handelte, konnten nach Angaben der Autoren keine Aussagen zur Kausalität getroffen werden [198].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Datenlage zu Vitamin D3 beim Pankreaskarzinom noch sehr heterogen ist und weiterer Forschung bedarf.

3.9.2.5 Weitere Nahrungsergänzungen

Es gibt vereinzelte Studien zu Brokkolisprossen, Curcumin, Aminosäuren (Leuzin, Carnitin, Glutamin, Phenylalanin), Grüntee-Extrakt, pharmakologischer Ascorbinsäure oder Antioxidanzien. Der Mangel an groß angelegten Studien und Reviews weist auf eine noch unsichere Datenlage hin. Auf weitere Mikronährstoffe sowie auf andere Nahrungsergänzungsmittel wird aufgrund fehlender Relevanz für diese Arbeit nicht eingegangen.

3.9.3 Enterale Ernährung

Unter enteraler Ernährung wird eine Sondennahrung verstanden, die entweder über eine Sonde vom Mund über die Speiseröhre in den Magen oder über ein Stoma in den Gastrointestinaltrakt verabreicht wird [153]. Die ESPEN-Leitlinie zur Definition und Terminologie der klinischen Ernährung unterscheidet zwischen der totalen enteralen Ernährung, bei der keine orale Nahrungsaufnahme möglich ist, und der ergänzenden enteralen Ernährung, bei der ein Teil des Energie- und Nährstoffbedarfs noch oral gedeckt wird oder zusätzliche Nährstoffe parenteral zugeführt werden [50]. Generell gilt der Grundsatz, dass man den Darm nutzen sollte, wenn dieser funktioniert („If the gut works, use it“ [132]). Eine enterale Ernährung ist jedoch aufgrund der bereits erwähnten häufigen Malabsorption bei Patienten mit Pankreaskarzinom nicht immer möglich.

Die Empfehlungen zur enteralen Ernährung beim Pankreaskarzinom sind daher heterogen. Bei unzureichender Nahrungsaufnahme kann eine ergänzende oder totale enterale Ernährung dazu beitragen, den Gewichtsverlust zu minimieren. Für Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom sieht die S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom lediglich ein individuelles Ernährungsassessment und eine entsprechende Beratung vor. Spezielle Empfehlungen oder Informationen zur enteralen Ernährung fehlen [65].

In der Grundlagenliteratur wird auf zwei Reviews verwiesen, die bei mangelernährten Patienten mit funktionsfähigem Gastrointestinaltrakt eine additive präoperative enterale Ernährung insbesondere vor und nach größeren abdominalen Operationen in Form einer immunmodulierenden Substanz empfehlen. Sie begründen ihre Empfehlung damit, dass diese präoperative enterale Ernährung positive Effekte auf die Senkung der Infektions-, Komplikations-, und Mortalitätsrate haben kann [53, 140] zitiert nach [143]. Auf die Immunonutrition wurde bereits im vorherigen Kapitel näher eingegangen.

Zusammengefasst kann enterale Ernährung einen Gewichtsverlust reduzieren, was jedoch beim Pankreaskarzinom nicht immer möglich ist. Einzelne Studien zeigen präoperative Vorteile, während die Leitlinien derzeit keine einheitlichen Empfehlungen geben.

3.9.4 Parenterale Ernährung

Bei der parenteralen Ernährung werden Nährstoffe wie Aminosäuren, Glukose, Fettemulsionen, Elektrolyte, Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe unter Umgehung des Verdauungstraktes über einen Venenkatheter direkt in die Blutbahn verabreicht und so dem Stoffwechsel zugeführt [117, 154].

Aus der Grundlagenliteratur geht hervor, dass die parenterale Ernährung bei gegebener Indikation eine Verschlechterung des Ernährungszustandes und einen Gewichtsverlust verhindern oder reduzieren kann. Darüber hinaus ist die Erhaltung der Lebensqualität, wie bei jeder Ernährungsintervention, ein Ziel der parenteralen Ernährung. [143].

Es wird zwischen totaler und ergänzender parenteraler Ernährung unterschieden. Bei der totalen parenteralen Ernährung wird der gesamte Energie- und Nährstoffbedarf über eine intravenöse Nährstoffzufuhr gedeckt [134]. Bei der ergänzenden parenteralen Ernährung wird gemäß der ESPEN-Leitlinie zur Definition und Terminologie der klinischen Ernährung zusätzlich zur oralen und/oder enteralen Ernährung eine parenterale Ernährung verabreicht, um den Energie- und Nährstoffbedarf zu decken [50].

Grundsätzlich ist gemäß der ESPEN-Praxisleitlinie Klinische Ernährung in der Chirurgie eine enterale immer einer parenteralen Ernährung vorzuziehen, da die Umgehung des Gastrointestinaltrakt negativen Folgen wie Katheterinfektionen und Thrombosen haben kann und höhere Kosten verursacht. Eine weitere Folge, die durch die Umgehung des

Gastrointestinaltraktes entstehen kann, ist ein erhöhtes Risiko für eine Atrophie der Darmmukosa, da Volumen und Struktur des Darmgewebes dem Nährstoffangebot im Darm angepasst werden [224]. Bei Pankreaskarzinompatienten ist eine dauerhafte oder langfristige enterale Ernährung im häuslichen Umfeld in der Praxis jedoch eher unüblich, da diese Patienten aufgrund ihrer Diagnose häufig an einer exokrinen Pankreasinsuffizienz [125] oder Stenosen leiden und daher oftmals eine Maldigestion vorliegt. Aus diesem Grund könnte bei eingeschränkter Nahrungsaufnahme/Mangelernährung eine supportive parenterale Ernährung (wie bei PANUSCO) eine Lösung für mangelernährte Patienten darstellen.

Eine parenterale Ernährung wird in der S3-Leitlinie Klinische Ernährung in der Onkologie bei bestehendem zentralvenösen Zugang und vorübergehendem Nährstoffbedarf zur frühzeitigen Behandlung von Kachexie und Mangelernährung empfohlen [15]. Eine routinemäßige parenterale Ernährung in Form einer additiven präoperativen Ernährung wird dagegen in der internationalen Literatur nicht empfohlen [4]. Dagegen kann bei präoperativ bestehender Mangelernährung gemäß der ESPEN-Praxisleitlinie Klinische Ernährung in der Chirurgie eine parenterale Ernährung eingesetzt werden [224]. Als ergänzende postoperative Ernährung wird in der Grundlagenliteratur die parenterale Ernährung empfohlen, wenn absehbar ist, dass eine ausreichende enterale Ernährung über einen längeren Zeitraum (mindestens 10-14 Tage) nicht möglich ist [143]. Auch die aktualisierte S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom empfiehlt bei anhaltender, unzureichender spontaner Nahrungsaufnahme zusätzlich zur Ernährungsberatung eine ergänzende oder totale enterale oder parenterale Ernährung, mit dem Ziel, den Ernährungszustand und die Lebensqualität zu erhalten bzw. zu verbessern [65]. Ein aktueller Review bestätigt ebenfalls, dass die parenterale Ernährung zwar invasiv und kostspielig ist und Risiken wie z. B. Katheterinfektionen birgt, jedoch gleichzeitig die Lebensqualität und Überlebenschance mangelernährter Krebspatienten verbessern kann [86]. Was die Zusammensetzung der parenteralen Ernährung betrifft, zeigt eine aktuelle Übersichtsarbeit mit 47 RCTs, dass Lipidemulsionen mit Fischölkomponten als Bestandteil einer ergänzenden parenteralen Ernährung im Vergleich zu Lipidemulsionen mit anderen Ölen (ohne Omega-3-Fettsäuren, jedoch mit Olivenöl, mittelkettigen Triglyzeriden und Sojaöl) signifikante klinische Vorteile hinsichtlich des Infektionsrisikos, des Sepsisrisikos sowie der Verkürzung der Krankenhausverweildauer aufweisen [175]. Die Fettsäurezusammensetzung der parenteralen Ernährung sollte daher vor der Gabe sorgfältig geprüft werden. Auf die Wirkung von Omega-3-Fettsäuren wurde in Kapitel 3.9.2.3 näher eingegangen.

Schlussfolgernd kann zur parenteralen Ernährung gesagt werden, dass bei der Indikationsstellung Risiken und Nutzen abzuwägen sind. Es ist wichtig festzuhalten, dass beim Pankreaskarzinom eine enterale/orale Ernährung der Gabe parenteraler Ernährung vorzuziehen ist. Jedoch erfordert die klinische Situation dieser Patienten oft eine parenterale Ernährung zur optimalen Nährstoffversorgung. In dieser Situation trägt die parenterale Ernährung dann zur

Verbesserung von Lebensqualität und Prognose bei. Somit blieb für die PANUSCO-Studie die Frage offen, inwieweit eine parenterale Ernährung in Kombination mit einer bestmöglichen unterstützenden Ernährungstherapie im Vergleich zur alleinigen bestmöglichen unterstützenden Ernährungstherapie neben den primären klinischen Endpunkten auch die Lebensqualität von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom unter Chemotherapie verändert.

Was die verschiedenen Ernährungsinterventionen betrifft, lässt sich zusammenfassend schlussfolgern, dass die Literatur zu den Auswirkungen bei Pankreaskarzinompatienten komplex und heterogen ist und häufig keine eindeutigen Empfehlungen zur Art und zum Zeitpunkt von Ernährungsinterventionen erlaubt.

Nach der Darstellung der Ernährungsinterventionen wird im folgenden Kapitel auf den für Pankreaskarzinompatienten bedeutenden Makronährstoff Protein bzw. Eiweiß und seine Zufuhr eingegangen.

3.10 Proteinzufuhr

Die Bausteine der Proteine und Peptide werden als Aminosäuren bezeichnet. Zwanzig verschiedene Aminosäuren stehen dem Körper zum Aufbau von Proteinen zur Verfügung. Sie werden in essenzielle, semi-essenzielle und nicht-essenzielle Aminosäuren unterteilt [217]. Essenzielle Aminosäuren kann der menschliche Körper nicht selbst synthetisieren, sie müssen regelmäßig mit der Nahrung zugeführt werden [217]. Semi-essenzielle Aminosäuren gehören zwar zu den nicht-essenziellen Aminosäuren und müssen somit nicht zwingend über die Nahrung zugeführt werden, jedoch kann es in Ausnahmesituationen (z. B. bei intensiven Belastungsphasen, bei Neugeborenen oder bei Wundheilung) dazu kommen, dass diese Aminosäuren nicht in ausreichender Menge vom menschlichen Körper selbst gebildet werden können [217]. Nicht-essenzielle Aminosäuren kann der Körper aus anderen Aminosäuren selbst herstellen [217]. Aus Proteinen werden Körpergewebe wie Muskel-, Organ- und Bindegewebe aufgebaut. Außerdem werden Transportproteine, Enzyme, Hormone, Immunproteine, Neurotransmitter und biogene Amine hergestellt. Aminosäuren liefern weiterhin die Aminogruppen für die Synthese von Purinen, Pyrimidinen und Porphyrinen. Als Energielieferant werden Proteine nur in Ausnahmefällen genutzt [74]. Glukogene Aminosäuren tragen weiterhin zur Aufrechterhaltung des Blutzuckerspiegels bei [59].

Die Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. für die Proteinzufuhr eines Erwachsenen liegt bei 0,8 g/kg Körpergewicht pro Tag, wobei die Empfehlung für Personen ab 65 Jahren auf 1,0 g/kg Körpergewicht pro Tag erhöht wurde [62]. Bei einer negativen Energiebilanz ist der Proteinbedarf ebenfalls erhöht [74]. In der Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom wird dieser Patientengruppe eine Proteinzufuhr von 1,2-1,5 g/kg Körpergewicht pro Tag empfohlen [65]. Dieser erhöhte Bedarf ist vor allem mit der häufig auftretenden Tumorkachexie

und dem erhöhten Bedarf durch den Tumor selbst zu erklären, denn ein Proteinmangel unterstützt das Auftreten einer Tumorkachexie. Bei der Kachexie werden Proteinabbauprozesse als Folge von geringer Nahrungszufuhr und durch die Stresshormone Glukagon, Adrenalin und Glukokortikoide bei gleichzeitigem Abfall des Insulinspiegels in relevantem Ausmaß gefördert [59].

Der verzweigtkettigen essenziellen Aminosäure Leucin kommt nach einem Review aufgrund ihrer Regulation der Muskelproteinsynthese [90] eine besondere Bedeutung bei der Behandlung der Tumorkachexie zu. Die Auswirkungen einer mit Leucin angereicherten Mischung essenzieller Aminosäuren auf den Muskelproteinstoffwechsel wurden in einer kontrollierten klinischen Studie bei älteren und jüngeren Menschen untersucht. Nach der Einnahme von Molkenprotein mit 41% Leucin konnte die abgeschwächte Reaktion der Muskelproteinsynthese bei älteren Menschen umgekehrt werden [118]. Dieser Mechanismus/diese Wirkung könnte ein Ansatz zur Prävention der Tumorkachexie sein. Darüber hinaus sollte in der Ernährungsberatung von Pankreaskarzinompatienten auf die Proteinqualität geachtet werden, denn ein aktueller RCT an gesunden Erwachsenen hat die Bedeutung von tierischem Protein gegenüber pflanzlichen Proteinquellen in Bezug auf die Muskelproteinsyntheserate untersucht und festgestellt, dass die Muskelproteinsyntheserate bei tierischen Proteinquellen (hier Rindfleisch) im Vergleich zur veganen Kontrollmahlzeit um 47 % höher liegt [171].

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die „richtige Dosis“ der Proteinzufuhr von Pankreaskarzinompatienten weitgehend unbekannt ist. Es bleibt die Frage offen, inwieweit eine Proteinzufuhr, die über den Leitlinienempfehlungen von 1,2-1,5 g/kg Körpergewicht liegt, klinische Ergebnisse und den Ernährungsstatus von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom unter Chemotherapie beeinflusst.

Zum Hintergrund dieser Dissertation gehört auch die nun folgende Darstellung der Methodik der PANUSCO-Studie, deren Daten als Grundlage für die zweite und dritte Publikation dieser Dissertation dienen.

3.11 Die PANUSCO-Studie

Die PANUSCO-Studie (Clinical Trial Registration Number NCT01362582) war eine randomisierte, kontrollierte, offene, prospektive, multizentrische Phase-IIIb-Studie. Die Studie wurde mit zwei parallelen Armen konzipiert, um die Auswirkungen von parenteraler Ernährung (Interventionsgruppe) in Kombination mit bestmöglicher unterstützender Ernährungstherapie im Vergleich zu bestmöglicher unterstützender Ernährungstherapie allein (Kontrollgruppe) auf das ereignisfreie Überleben (primärer Endpunkt) bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom zu untersuchen. Das ereignisfreie Überleben war definiert als die Zeit von der

Randomisierung bis zum Eintreten eines Ereignisses. Ein Ereignis war definiert als eine der folgenden Situationen:

- 1) Eine Beeinträchtigung, die eine Veränderung von mindestens zehn Punkten im E-ORTC QLQ-C30 (Gesamtpunktzahl der Funktionsdomäne mit 5 Funktionsskalen) gegenüber dem Ausgangswert aufweist oder
- 2) Ein Abbruch der Behandlung aufgrund der Erfüllung der Abbruchkriterien -entweder für Chemotherapie oder parenterale Ernährung. Dies galt sowohl für die Interventionsgruppe als auch für die Kontrollgruppe oder
- 3) Der Tod aus irgendeinem Grund (je nachdem, welches dieser Ereignisse zuerst eintrat).

Zu den sekundären **Endpunkten** gehörten:

- die Tumorkachexie,
- die objektive Ansprechrate (= Anteil an Patienten mit objektiver Tumorreduktion)
- die Zeit bis zur Progression,
- das progressionsfreie Überleben,
- das Gesamtüberleben,
- die Toxizität (sowohl Ernährungsintervention als auch Chemotherapie) sowie
- die Zeit von der Randomisierung bis zum Erreichen der Abbruchkriterien (siehe unten).

Ein Ziel war darüber hinaus die Definition und Beurteilung eines Bewertungssystems zur Identifizierung von Patientengruppen, die von einer Zweitlinien-Chemotherapie und/oder parenteralen Ernährung profitierten.

Die **Abbruchkriterien** waren wie folgt definiert:

Die Studie wurde für Teilnehmer beider Studienarme abgebrochen, wenn zwei der folgenden drei Abbruchkriterien erfüllt waren:

- Gewichtsverlust $> 2 \%$ innerhalb der letzten 7 Tage oder Kalorienzufuhr ≤ 500 kcal, die innerhalb der nächsten 5 Tage erwartet wurde,
- Verschlechterung von Phasenwinkel und Körperzellmasse $\geq 10 \%$ (bei beiden Parametern) in der BIA im Vergleich zur Erstuntersuchung,
- PINI-Index > 10 (nur bei Personen ohne Anzeichen einer akuten Entzündung),
- Tod aus jeglichem Grund (je nachdem, was zuerst eintritt).

Abbildung 7 zeigt das Studiendesign, ausgehend von einer fortgeschrittenen Erkrankung über die Stratifizierung nach dem Leistungsstatus der ECOG bis hin zur Randomisierung in die Interventions- oder Kontrollgruppe.

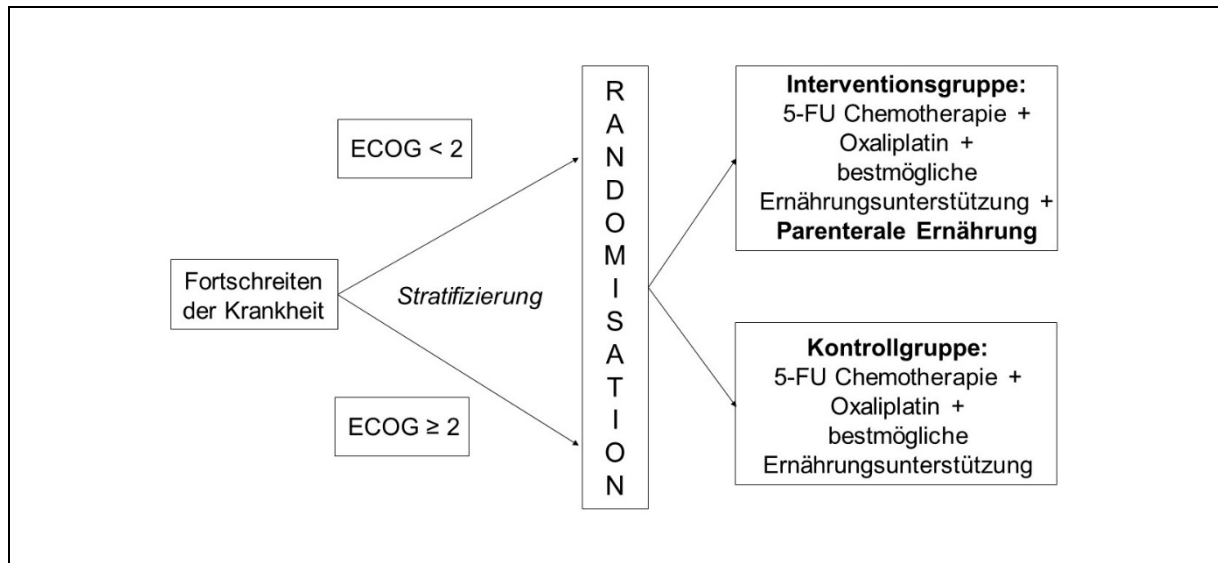


Abbildung 7: Studiendesign der PANUSCO-Studie (ECOG = Stratifizierung nach dem Leistungsstatus der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG Performance Status). Abbildung modifiziert nach [141]

Die **Einschlusskriterien** waren wie folgt definiert:

- schriftliche Einwilligung nach Aufklärung
- histologisch bestätigtes fortgeschrittenes Adenokarzinom der Bauchspeicheldrüse
- mindestens eine vorherige Chemotherapie (Gemcitabin-basiert) + Fortschreiten der Krankheit unter dieser Therapie
- ≥ 18 Jahre alt
- Körpergewicht ≥ 50 und ≤ 95 kg
- BMI ≥ 19 kg/m²
- negativer Schwangerschaftstest (bei Frauen im gebärfähigen Alter)
- Bereitschaft, während der Studie eine doppelte Barriereverhütung durchzuführen
- Lebenserwartung > 3 Monate

Zu den **Ausschlusskriterien** gehörten:

- größere chirurgische Eingriffe < 4 Wochen vor der Einschreibung
- Gewichtsverlust $> 2\%$ innerhalb der letzten sieben Tage oder erwartete Kalorienzufuhr von ≤ 500 kcal innerhalb der nächsten fünf Tage
- PINI-Index > 10
- Schwangerschaft oder Stillen

- mehr als vier Wochen parenterale Ernährung innerhalb der letzten sechs Monate
- parenterale Ernährung < 4 Wochen vor der Aufnahme in die Studie
- Risikopopulationen (z. B. Probanden, die nicht in der Lage sind, persönlich ihre Zustimmung zu geben)
- die Probendenauswahl steht im Widerspruch zu den Warnhinweisen, Vorsichtsmaßnahmen und Kontraindikationen für ein Prüfpräparat

Berechnung der Stichprobengröße

Die Stichprobengröße wurde berechnet, um vorhandene Unterschiede im ereignisfreien Überleben aufzudecken, und basierte auf einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test zum Vergleich der beiden Gruppen. Es wurde angenommen, dass die 4-Monats-Raten des ereignisfreien Überlebens in der Interventionsgruppe bei 60 % und in der Kontrollgruppe bei 40 % liegen (Hazard Ratio=0,557). Unter Verwendung einer Interimsanalyse mit einem zweistufigen gruppensequenziellen Design nach O'Brien und Fleming, einer 1:1-Randomisierung und unter Annahme einer Rekrutierungszeit von 36 Monaten und einer Nachbeobachtungszeit von 4 Monaten waren insgesamt 102 Patienten und 93 Ereignisse für einen zweiseitigen Log-Rank-Test mit einem Signifikanzniveau von 0,05 und einer Power von 0,80 erforderlich. Unter der Annahme, dass ca. 15 % der Patienten bis zur Nachbeobachtung verloren gehen, wurde geschätzt, dass 120 Patienten eingeschlossen werden müssen. Zur Berechnung der Anzahl der Ereignisse wurde die Formel von Schoenfeld [197] verwendet. Für die Schätzung der Stichprobengröße wurde die Studien-Planungssoftware ADDPLAN (Berry Consultants, Austin, Texas; Version 4.0), verwendet [141].

Randomisierung

Nachdem die Eignung der Patienten für die Randomisierung überprüft worden war, wurden sie stratifiziert randomisiert 1:1 einem der beiden Behandlungsarme zugeteilt. Wie bereits in Abbildung 7 dargestellt, war das Stratifizierungskriterium der ECOG-Leistungsstatus (< 2 vs. ≥ 2) [141].

Stichprobe

Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da die berechnete Stichprobengröße von 120 Patienten nicht erreicht werden konnte. In den Sekundäranalysen dieser Dissertation wurden die verfügbaren Datensätze aus vier Zentren (Heidelberg, Erlangen, Bad Soden, Greifswald) explorativ ausgewertet. Die Fallzahlen variieren je nach Fragestellung zwischen 15 und 21 und sind in den Publikationen angegeben.

Erfassung des Ernährungsverhaltens

Im Rahmen der PANUSCO-Studie wurde das Ernährungsverhalten der Patienten mittels dem 24 Stunden-Erinnerungsprotokoll erfasst, da dieses Instrument im Klinikalltag die gängige Praxis darstellt und einfach durchgeführt werden kann. Gemäß einem Review gehört das Instrument zu den am weitesten verbreiteten Methoden zur Erhebung quantitativer Recall-Daten [191]. Nach der wöchentlichen Datenerhebung durch die Ernährungsfachkräfte der PANUSCO-Studie wurden die Protokolle mit der Ernährungssoftware „DGE professional“ (Bonn, DGE-Medienservice) ausgewertet. Die Auswertung beinhaltete den Energie- und Makronährstoffgehalt des jeweiligen Tages. Die erste Sekundäranalyse (Publikation 2) befasst sich mit den Effekten der Proteinzufuhr auf Veränderungen klinischer Endpunkte und den Ernährungsstatus. Hier konnten retrospektiv aus den Angaben zur Proteinzufuhr zwei Gruppen für die Analyse gebildet werden, eine mit hoher ($\geq 1,5$ g /kg Körpergewicht) und eine mit normaler ($< 1,5$ g /kg Körpergewicht) Proteinzufuhr.

Therapie

Bei der Aufnahme in die Studie erhielten alle Patienten eine Zweit- oder Drittlinienchemotherapie bestehend aus:

- wöchentlich über 4 Wochen mittels einer Pumpe in den Port infundiert:
 - 5-FU (2000 mg/m² intravenöse Injektion (24 Stunden))
 - FA (200 mg/m² intravenöse Injektion (30 Minuten))
- an Tag 8 und 22 mittels einer Pumpe in den Port infundiert:
 - Oxaliplatin (85 mg/m² intravenöse Injektion (2 Stunden))

Zwischen den Tagen 23 und 42 wurde die Therapie durch eine Behandlungspause unterbrochen. Der nächste Zyklus begann am Tag 43. Eine Übersicht über den Zyklus und die begleitenden Untersuchungen ist Abbildung 8 dargestellt.

	Screening/ Baseline	Anmeldung	Zyklus 1						Zyklus 2						Zyklus 3 ⁴			Ende
			1	8	15	22	29	36	43	50	57	64	71	78	85	...		
Tag	Max. -14	Zwischen Screening und 1. Intervention	1	8	15	22	29	36	43	50	57	64	71	78	85	...		
Visite	Screening	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	...		
Histologie	X																	
Medizinische Vorgeschichte	X																	
Einverständniserklärung		x																
Schwangerschaftstest ¹	X																	
Randomisation		x																
ECOG-Status	X		x			x			x			x			x	x		
Vitalzeichen	X		X	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Körperliche Untersuchung	X		X			X			X			X			X	x		
Chemie	X		X			X			X			x			X	x		
Kleines Blutbild/ Differentialblutbild	X		X	x	x	x	x	x	X	x	x	x	x	x	X	x		
CA 19-9			X						X						X	x		
CT Abdomen	X ³								x						x	X ³		
Ernährungsstatus ²			X			x			x			x			x	x		
24 h recall (E-Protokoll)	x		X	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Lebensqualität			X			x			x			x			x	x		
Unerwünschte Ereignisse			X	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
5-FU/ FA			X	x	x	x			x	x	x	x			x			
Oxaliplatin				x		x				x		x				...		
Parenterale Ernährung																...		
Kontinuierlich an 6 Tagen die Woche (nur Interventionsgruppe) ⁵																		

Abbildung 8: Flussdiagramm der Visiten, Interventionen und erhobenen Daten (1 = für Frauen im gebärfähigen Alter; 2 = BIA, BMI, Bizepsumfang, Handgriffstärke, Nutritional-Risk-Screening, PINI-Index; 3 = CT bis zum Fortschreiten der Erkrankung; 4 = Fortsetzung bis zur Erfüllung der Abbruchkriterien; 5 = Visite am Ende der Studie sowie Behandlung; E-Protokoll = Ernährungsprotokoll)

„Best supportive nutritional care“

Sowohl die Interventions- als auch die Kontrollgruppe erhielten zum Schutz vor Mangelernährung eine bestmögliche unterstützende Ernährungstherapie, definiert als wöchentliche individuelle Ernährungsberatung (persönlich oder telefonisch) mit an die individuelle Situation angepassten Ernährungsempfehlungen (wie z. B. Enzymeinnahme oder ONS) durch eine erfahrene und qualifizierte Ernährungsfachkraft. Den Patienten war es erlaubt, alle Arten von ONS aufzunehmen. Unabhängig von der oralen Nahrungsaufnahme erhielt die Interventionsgruppe zusätzlich eine definierte, unterstützende parenterale Ernährung.

Zusätzlich zu den allgemeinen Abbruchkriterien (siehe oben) wurden auch für die Ernährungsintervention spezifische Abbruchkriterien definiert:

- Gewichtsverlust: $> 2 \%$ in den letzten sieben Tagen oder erwartete Kalorienzufuhr ≤ 500 kcal in den nächsten fünf Tagen
- Phasenwinkel und Körperzellmasse: Verringerung $\geq 10 \%$ (für beide Parameter) im Vergleich zum Ausgangswert.
- PINI-Index: > 10 (nur bei Patienten ohne akute Entzündungsanzeichen).

Wenn zwei der drei genannten Kriterien erfüllt waren, musste der Patient die Teilnahme an der Studie abbrechen. Diese Abbruchkriterien stellten sicher, dass sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Interventionsgruppe eine ausreichende Nährstoffversorgung gewährleistet war.

Behandlungsschema der parenteralen Ernährung

Das standardisierte/definierte Infusionen-Regime zur parenteralen Ernährung enthielt 1150 kcal, 50 g Aminosäuren, 125 g Glukose und 38 g Fett mit Sojaöl, mittelkettigen Triglyceriden und Olivenöl. Zusätzlich wurden dem Beutel 5 g Fischöl (Omegaven), fett- und wasserlösliche Vitamine sowie Spurenelemente zugesetzt. Die parenterale Ernährung sollte laut Studienprotokoll kontinuierlich über Nacht an sechs Tagen pro Woche (mit einem Tag Pause pro Woche zur Verbesserung der Compliance) zu Hause durch einen spezialisierten Pflegedienst über einen zentralvenösen Zugang, z. B. Port, verabreicht werden. Die tatsächlich infundierte Menge der parenteralen Ernährung wurde dokumentiert. Eine Unterbrechung von 24 Stunden erfolgte während der Chemotherapie. Darüber hinaus war eine Verschiebung der parenteralen Ernährung um bis zu zwei Tage möglich; eine Verschiebung um bis zu drei Tage war nur einmal während der Studienteilnahme möglich. Häufigere Verstöße hätten zu einem Abbruch der Studienteilnahme geführt, was in dieser Studie jedoch nicht der Fall war. Die Energiezufuhr über parenterale Ernährung war für alle Teilnehmer in der Interventionsgruppe gleich und hing nicht vom Körpergewicht oder Ernährungszustand ab. Es handelte sich nicht um eine totale, sondern um eine ergänzende parenterale Ernährung [141].

Sowohl die Ernährungsinterventionen als auch die Chemotherapie wurden bis zum Erreichen der individuellen Abbruchkriterien (siehe oben) durchgeführt.

Evaluation, toxizitätsbasierte Dosisanpassung und Follow-up

Alle Patienten wurden vor Studieneinschluss laborchemisch und radiologisch untersucht, um die Einschlusskriterien zu überprüfen. Die Laborparameter wurden mindestens einmal wöchentlich erhoben, die bildgebenden Untersuchungen wurden alle sieben Wochen durchgeführt. Bei jeder Visite wurden die Patienten zu unerwünschten Ereignissen (adverse events) sowie nach Begleit- und Schmerzmedikation befragt. Die Fragebögen zur Lebensqualität (E-ORTC-QLQ-C30 und PAN 26) wurden allen Teilnehmern an Tag 1 und Tag 22 eines jeden Zyklus vor Beginn der Chemotherapie ausgehändigt. Die Entscheidung über die wöchentliche Chemotherapie und die Anpassung der Chemotherapie-Dosis wurde auf der Grundlage der zum Zeitpunkt der Studie gültigen Leitlinienempfehlungen und der während der Chemotherapie wöchentlich überwachten hämatologischen Parameter getroffen. Die parenterale Ernährung wurde dabei fortgesetzt. Das Vorgehen bei Patienten mit Leukozytenzahlen zwischen 1,0/l und 1,5/l wurde in der Studiengruppe individuell besprochen. Bei gastrointestinalen Toxizitäten des Grades 3 oder 4 (einschließlich Anorexie, Dehydratation, Übelkeit/Erbrechen, Diarrhö, Mukositis und Blutungen) wurde eine regelmäßige ambulante intravenöse Rehydratation mit Antiemetika gemäß den zum Zeitpunkt der Studie geltenden Praxisrichtlinien erwogen. Jede Neurotoxizität vom Grad ≥ 2 führte zum Pausieren der Chemotherapie, bis eine Erholung auf mindestens Grad 1 eingetreten war. Die Patienten konnten jederzeit die Teilnahme an der Studie ohne Angaben von Gründen abbrechen. Auch führte eine inakzeptable Toxizität zum Studienabbruch. Als inakzeptable Toxizität wurde eine schwerwiegende Nebenwirkung oder irreversible Toxizität des Grades 4 angesehen.

Es war im Studienprotokoll vorgesehen, dass die Teilnehmer nach Studienende weiterhin eine bestmögliche medizinische und ernährungswissenschaftliche Betreuung erhalten (was auch erfolgt ist). Weiterhin sollten die Patienten vierteljährlich bildgebend und laborchemisch (einschließlich Tumormarkern) untersucht und bis zum Tod vierteljährlich telefonisch nachuntersucht werden (was jedoch aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs nicht erfolgte) [141].

Nach der Darstellung des wissenschaftlichen Hintergrundes wird deutlich, dass im Bereich der Ernährungsinterventionen beim Pankreaskarzinom eine große Forschungslücke besteht. Um dem Ziel, diese Forschungslücke zu schließen, näher zu kommen, wurden in den drei Publikationen folgende Fragestellungen bearbeitet:

- Welche Auswirkungen haben Ernährungsinterventionen (parenterale Ernährung, enterale Ernährung, Nahrungsergänzungsmittel sowie Misch- oder Sonderformen) bei Pankreaskarzinompatienten auf Kachexie, Mangelernährung und Gewichtsverlust?
- Beeinflusst eine über die Leitlinienempfehlungen hinausgehende Proteinzufuhr über einen längeren Zeitraum von 13 Wochen klinische Ergebnisse und den Ernährungsstatus von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom unter Chemotherapie?
- Verändert parenterale Ernährung in Kombination mit bestmöglicher unterstützender Ernährungstherapie im Vergleich zu bestmöglicher unterstützender Ernährungstherapie allein die Lebensqualität von Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom unter Chemotherapie?

4 Publikationsübersicht

4.1 Publikation 1 [75]

Published in: Cancers

Issue: 14(9)

Pages: 2212

Impact Factor: 5,2 in 2022

Submitted: 29.03.2022

Accepted for publication: 27.04.2022

Published: 28.04.2022

Systematic Review

Nutritional Interventions in Pancreatic Cancer: A Systematic Review

Aline Emanuel ¹ , Julia Krampitz ^{2,3}, Friederike Rosenberger ^{4,5} , Sabine Kind ⁵ and Ingeborg Rötzer ^{4,6,*}

- ¹ Division of Nutrition Sciences, German University of Applied Sciences for Prevention and Health Management (DHfPG), 66123 Saarbruecken, Germany; a-emanuel@dhfpg-bsa.de
- ² Division of Psychology and Pedagogy, German University of Applied Sciences for Prevention and Health Management (DHfPG), 66123 Saarbruecken, Germany; j-krampitz@dhfpg-bsa.de
- ³ Institute of Psychology, University of Innsbruck, 6020 Innsbruck, Austria
- ⁴ Department of Medical Oncology, National Center for Tumor Diseases (NCT), Heidelberg University Hospital, 69120 Heidelberg, Germany; friederike.rosenberger@nct-heidelberg.de
- ⁵ Division of Health Sciences, German University of Applied Sciences for Prevention and Health Management (DHfPG), 66123 Saarbruecken, Germany; s-kind@dhfpg-bsa.de
- ⁶ Clinic for Oncology and Haematology, Northwest Hospital, UCT-Cancer University Center, 60488 Frankfurt am Main, Germany
- * Correspondence: ingeborg.roetzer@med.uni-heidelberg.de; Tel.: +49-6221-5638233

Simple Summary: This systematic review investigates the impact of nutritional interventions on cachexia, malnutrition and weight loss in patients with pancreatic cancer. In total, 26 studies were included. Parenteral nutrition is associated with a higher incidence of complications. Enteral nutrition shows positive effects on length of stay in hospital, complications, weight loss and cytokines. Dietary supplements enriched with omega-3 fatty acids improve body weight and lean body mass. Considering the heterogeneous study situation as well as the high bias potential of the included RCTs, a recommendation for enteral nutrition and dietary supplements with omega-3 fatty acids can be given.



Citation: Emanuel, A.; Krampitz, J.; Rosenberger, F.; Kind, S.; Rötzer, I. Nutritional Interventions in Pancreatic Cancer: A Systematic Review. *Cancers* **2022**, *14*, 2212. <https://doi.org/10.3390/cancers14092212>

Academic Editors: Giovanna Caderni and Giovanna Masala

Received: 29 March 2022

Accepted: 27 April 2022

Published: 28 April 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: (1) Background: Pancreatic cancer (PaCa) is directly related to malnutrition, cachexia and weight loss. Nutritional interventions (NI) are used in addition to standard therapy. The aim of this systematic review is to provide an overview of the types of NI and their effects. (2) Methods: We included RCTs with at least one intervention group receiving an NI and compared them with a control group with no NI, placebo or alternative treatment on cachexia, malnutrition or weight loss in patients with PaCa. Any available literature until 12 August 2021 was searched in the Pubmed and Cochrane databases. RCTs were sorted according to NI (parenteral nutrition, enteral nutrition, dietary supplements and mixed or special forms). (3) Results: Finally, 26 studies with a total of 2720 patients were included. The potential for bias was mostly moderate to high. Parenteral nutrition is associated with a higher incidence of complications. Enteral nutrition is associated with shorter length of stay in hospital, lower rate and development of complications, positive effects on cytokine rates and lower weight loss. Dietary supplements enriched with omega-3 fatty acids lead to higher body weight and lean body mass. (4) Conclusions: Enteral nutrition and dietary supplements with omega-3 fatty acids should be preferred in nutritional therapy of PaCa patients.

Keywords: nutritional interventions; pancreatic cancer; cachexia; malnutrition; weight loss

1. Introduction

Pancreatic cancer (PaCa) has a poor overall prognosis, with a 5-year survival rate of 9% and a median survival time of 6 months [1]. However, patients with early tumour resection have a higher chance of remission, with a 5-year survival rate of 25% and a median survival of 14–20 months [2–4]. Patients often suffer from tumour cachexia [5,6], which

is manifested in weight loss [7,8], malnutrition [9–12] and systemic inflammation [13]. A large proportion of patients have already lost 10% of body weight at initial diagnosis [7,8]. There is an association between malnutrition and, among other things, poorer quality of life [14], postoperative complications [15,16] and higher mortality risk [15]. A prospective multicentre cohort study showed that 71% of PaCa patients had cachexia at time of diagnosis, but only 56% of them received nutritional counselling [17]. Therefore, it is an important goal to improve the nutritional status and so prevent or counteract cachexia [18].

Cachexia is not consistently defined in the literature. It is often defined as weight loss $\geq 5\%$ in ≤ 12 months (or body mass index (BMI) $< 20 \text{ kg/m}^2$) and the presence of three of the following five criteria: decreased muscle strength, fatigue, anorexia, low fat-free mass index, abnormal biochemistry (increased inflammatory markers (CRP, IL-6), anaemia (Hb $< 12 \text{ g/dL}$), low serum albumin ($< 3.2 \text{ g/dL}$)) [19]. Independent of cachexia, a weight loss $\geq 5\%$ caused by malnutrition is also seen to be significant [20–24]. Malnutrition is defined as a weight loss $> 5\%$ within past 6 months or 10% beyond 6 months; mild to moderate loss of muscle mass; reduced food intake $\leq 50\%$ of estimated requirements for > 1 week or any reduction of > 2 weeks; or the presence of chronic gastrointestinal disease that negatively affects food intake or absorption [25]. Furthermore, a chronic disease such as cancer or other diseases must be present [25]. However, the crucial criterion to distinguish cachexia from disease-related malnutrition is the inflammatory process [26]. The systemic inflammation is triggered by cytokines and tumour-derived factors. Increased serum CRP, IL6 and growth differentiation factor-15 are associated with cachexia [19,27]. Figure S1 shows factors of tumour cachexia. Malnutrition in the preoperative setting of gastrointestinal cancers has been identified as an independent risk factor for mortality [28]. Weight loss can lead to immunodeficiency, which in turn increases the risk of infection [29].

Different nutritional interventions (NI) exist to counteract cachexia or malnutrition in patients with PaCa. These are parenteral nutrition (PN), enteral nutrition (EN), dietary supplements (DS) and mixed or special forms. In PN, nutrients are applied directly into the bloodstream, bypassing the digestive tract, thereby supplying them to the metabolism [30] (p. 555). In EN, a special liquid food mixture is given through a tube into the gastrointestinal tract. DS are pills, capsules, tablets, powder, sip feed nutrition or liquids to supplement diet. The individual components are part of the normal diet and are intended to supplement it if they are not sufficiently available for certain reasons [30] (p. 128). Mixed or special forms are NI that are composed of different interventions mentioned above or represent special forms such as nutritional counselling or fasting. These are used before (pre), during (peri), after (post) or even without connection to a surgical procedure.

The current data situation regarding NI in cachectic patients is referred to as “wild-fire” [31]. Comprehensive reviews of different types of interventions and their impact on malnutrition and cachexia in PaCa are few and sometimes only address specific nutrients such as omega-3 fatty acids [32–35]. A narrative review focusing on the efficacy of NI in cachectic PaCa patients concluded that nutritional counselling, to increase energy and protein intake, should be the first step, followed by DS and PN [36]. Two reviews in gastrointestinal cancer/PaCa patients examined the development of postoperative infectious complications and the postoperative and immunology outcome parameters and showed a significant reduction in postoperative infectious complications and shorter length of stay in the hospital with preoperative immunonutrition [37,38]. Another systematic review in patients undergoing pancreaticoduodenectomy focused on the perioperative nutritional supplementation concluded that attention should be paid to preoperative nutritional optimization and nutritional support should be delivered in the postoperative period with cyclical enteral nutrition [32]. A narrative review in patients with cancer-associated cachexia focused on a diet in relation to the treatment of cancer-associated cachexia and shows that a multimodal therapy consisting of a combination of exercise, nutrition and/or other measures seems to be gaining importance [39]. This interdisciplinary approach is confirmed by another review looking at patients with cancer cachexia and focusing on the diagnostic criteria and therapeutic approaches of cancer cachexia [40]. The ESPEN Guide-

lines recommend nutritional assessment for all cancer patients at diagnosis and provision of appropriate nutritional support (preferably nutritional counselling followed by artificial nutrition (EN, PN)) according to need [41]. Altogether, the body of literature on the effects of different NI in patients with PaCa is complex, heterogeneous and often unclear.

Therefore, the aim of this systematic review was to summarize the effects of different NI (PN, EN, DS, mixed or special forms) in PaCa patients on cachexia, malnutrition and weight loss. Because of the poor data situation regarding NI in PaCa, parameters associated with the nutritional status such as immunology and complications should be included. Furthermore, recommendations for clinical practice should be derived if appropriate.

2. Materials and Methods

This systematic review was prepared following the PRISMA guidelines [42] as well as the Cochrane collaboration guidelines [43]. The protocol was registered in PROSPERO database (CRD42021270502) on 29 August 2021.

2.1. Search Strategy

All available literature (from 1957) to 12 August 2021 was searched in Pubmed and Cochrane library databases by two independent researchers. A hand search of the bibliographies of the selected papers was also conducted. The search strategy was defined using the PICO scheme [44]:

- P(opulation): pancreatic cancer patients;
- I(ntervention): nutrition intervention (PN, EN, DS, mixed or special forms);
- C(omparison): no nutrition intervention or placebo or alternative treatment;
- O(utcome): malnutrition or cachexia or weight loss.

Malnutrition and cachexia were defined as a weight loss or BMI < 20 kg/m². Furthermore, criteria closely related to cachexia or malnutrition (e.g., decreased muscle strength, fatigue, anorexia, low fat-free mass index, abnormal biochemistry (increased inflammatory markers (CRP, IL-6), anaemia (Hb < 12 g/dL), low serum albumin (<3.2 g/dL) [19]) were also included.

Due to the complex definitions of cachexia, malnutrition and weight loss, surrogate parameters to nutritional status (weight loss and parameters of bioelectrical impedance analysis (BIA)), immunology (cytokines, C-reactive protein (CRP), albumin) and complications (infections, mortality, length of stay in hospital) were used as additional outcomes in order to represent a large database.

The search term was (Nutrition* OR Diet* OR Supplement*) AND ((Pancrea* Cancer) OR (Pancrea* Carcinoma) OR (Pancrea* Tumour) OR (Pancrea* Neoplasm)) AND (Malnutrition OR Cachexia OR (Weight Loss)).

2.2. Eligibility Criteria

We included studies in humans with PaCa (incl. periampullary tumours) or several types of cancer including PaCa. The studies needed to be randomized controlled trials (RCTs) with at least one intervention group receiving an NI and compared with a control group with no NI, placebo or alternative treatment on cachexia, malnutrition or weight loss and their surrogate parameters described above. Further inclusion criteria were: patients ≥ 18 years of age, published in full text in English, of all publication years.

Studies were excluded if pancreatic enzyme replacement therapy was the only NI or just the risk of developing PaCa was investigated. Duplicates were also excluded.

2.3. Study Selection

The studies were imported in Citavi literature management program. The two independent reviewers (A.E. and J.K.) screened the titles and abstracts and in the next step the full texts to filter them against inclusion and exclusion criteria.

2.4. Quality Criteria

Primary endpoints of included RCTs were checked for quality criteria by two independent reviewers (A.E. and J.K.) using the Cochrane Collaboration tool (RoB2) for assessing bias risk [43]. In case of disagreement, a third reviewer was consulted for assistance (S.K.). No studies were excluded based on quality assessment.

2.5. Data Extraction and Analysis

The following data were extracted from the full texts: entity(ies), sample characteristics, description of nutrition intervention(s), outcome(s), results.

Due to considerable statistical and methodological heterogeneity (e.g., different length and type of intervention), a random-effect meta-analysis could not be performed. The studies were sorted by NI (PN, EN, DS, mixed and special forms). The intervention nutritional counselling was integrated in mixed and special forms, as the current study situation shows a trend towards individualized nutritional counselling.

Outcomes are presented as reported by the authors.

3. Results

3.1. Overview

A Prisma flow diagram is given in Figure 1. In Pubmed, 43 trials were found, and in the Cochrane database, 144 trials were found. After a duplicate check, 31 were excluded. Titles of 156 papers were screened, of which 129 were excluded due to inappropriate subject matter. This left 27 trials from which the abstracts were checked. Ten abstracts were excluded because they were thematically unsuitable. Seventeen full texts were reviewed, and two trials were excluded because of the randomization scheme and no difference between NI in intervention and control group. Fifteen trials were included from the database search.

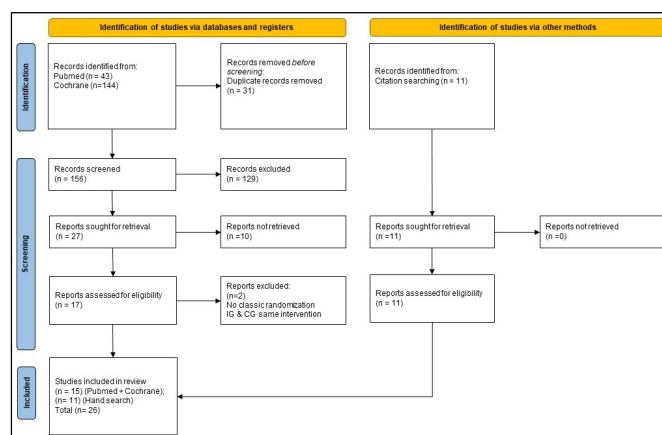


Figure 1. Prisma flow diagram.

Further, 11 trials were included through a manual search of the bibliographies of the searched trials, so that a total of 26 RCTs were considered in the review.

All trials are presented in tabular form. They are described in more detailed in the text and assessed according to risk of bias as described above.

The characteristics of the included studies are given in Table 1. The systematic review included 2720 patients across the selected studies (PN: $n = 277$; EN: $n = 981$; DS: $n = 528$; mixed/special forms: $n = 934$). The average age was 65 years (PN: 62 years; EN: 64 years; DS: 68 years; mixed/special forms: 68 years). Of all of the subjects, 57% were male (PN: 56%; EN: 64%; DS: 53%; mixed/special forms: 51%). The average BMI was 22.5 kg/m² (reported in 54% of the included studies) (PN: 26.0 kg/m²; EN: 21.3 kg/m²; DS: 22.3 kg/m²; mixed/special forms: 23.3 kg/m²). In terms of entities, nine studies (35%) looked at PaCa alone. Fourteen studies (54%) were included that looked at other cancer types in addition to PaCa. Three studies (11%) looked at perianapillary tumours. Of mixed-entity studies, all results are reported.

Table 1. Characteristics of included studies.

Reference	Type of Cancer and Sample Size	Patients' Characteristics	Intervention	Intervention Time Point/ Duration	Primary Outcome(s)
Akita et al. (2019) [45]	PaCa <i>n</i> = 62	IG (<i>n</i> = 31): ♂11; ♀20 67.8 (±10.7) years 22.3 (±2.39) kg/m ² CG (<i>n</i> = 31): ♂16; ♀15 66.4 (±9.8) years 22.0 (±3.06) kg/m ²	IG: normal diet + EPA-enriched EN as food supplement and 3 nutritional consultations (before, during and after radiation). Composition (target): 2 bottles (440 mL): 560 kcal + EPA (Prosure® (Abbott, Japan))/d. CG: Normal diet.	During neoadjuvant chemoradiotherapy (approx. 5 weeks)	Ratio of skeletal muscle mass
Ashida et al. (2019) [46]	Periampullary cancer <i>n</i> = 20	IG: (<i>n</i> = 11): ♂5; ♀6 64 (±11) years 55.9 (±13.5) kg 22.3 (±7.6) kg/m ² CG: (<i>n</i> = 9): ♂6; ♀3 69 (±6) years 56.3 (±7.2) kg 21.4 (±2.5) kg/m ²	IG: dietary supplement (target: 600 kcal/d) with EPA fortified diet (2.0 g/d) + regular diet (1200 kcal). CG: standard diet: isocaloric, isonitrogenous standard diet (target: 600 kcal/d) without EPA + regular diet (1200 kcal).	7 days preOP	Serum concentration of IL-6
Bauer et al. (2005) [47]	PaCa <i>n</i> = 185	IG: (<i>n</i> = 87): ♂n.a.; ♀n.a. 66.8 (±1.0) years 62.9 (±1.2) kg 22.4 (±0.4) kg/m ² CG: (<i>n</i> = 98): ♂n.a.; ♀n.a. 68.3 (±1.1) years 59.3 (±1.3) kg 21.2 (±0.4) kg/m ²	IG: target 2 doses of a dietary supplement high in protein and energy + omega-3 fatty acids (1.2 g EPA). CG: isocaloric, isonitrogenous control supplement without omega-3 fatty acids. Both formulas: 310 kcal, 16 g protein. Daily intake Ø 1.5 doses of oral suppl./d (-> 465 kcal and 24 g protein).	Unresectable PaCa; 4–8 weeks	Body composition (body weight, lean body mass)
Bourdel-Marchasson et al. (2014) [48]	Mixed <i>n</i> = 336 thereof PaCa <i>n</i> = 62	IG: (<i>n</i> = 169): ♂81; ♀88 77.7 (±5.2) years WL: 8.9 (±6.6)% CG: (<i>n</i> = 167): ♂91; ♀76 78.3 (±4.7) years WL: 8.6 (±7.9)%	IG: usual care + NI: usual nutrient supply + nutritional counselling. Energy target: 30 kcal/kg body weight/d. Protein target: 1.2 g/kg body weight/d. Possibly (if necessary) dietary supplement. CG: usual care group: normal nutrient supply everything allowed.	According to duration of chemotherapy; 3–4 months	1-year mortality
Braga et al. (1999) [49]	CoCa, GaCa, PaCa <i>n</i> = 171 thereof PaCa <i>n</i> = 22	IG: (<i>n</i> = 85): ♂50; ♀35 60.9 (±11.9) years 65.8 (±10.9) kg CG: (<i>n</i> = 86): ♂56; ♀30 60.8 (±9.7) years 67.6 (±11.2) kg	IG: EN (Impact, Novartis) (1 L/d) (target): 12.5 g arginine, 1.2 g RNA, 3.3 g omega-3 fatty acids. CG: similar EN without enrichments Both: isocaloric and isonitrogenic.	6 h postOP–7 days postOP	Rate of postoperative infectious complications and LOS

Table 1. Cont.

Reference	Type of Cancer and Sample Size	Patients' Characteristics	Intervention	Intervention Time Point/ Duration	Primary Outcome(s)
Braga et al. (2012) [50]	PaCa, perianapillary cancer <i>n</i> = 36 thereof PaCa <i>n</i> not reported	IG: (<i>n</i> = 18): ♂11; ♀7 64.1 (±10.8) years 25.9 (±4.4) kg/m ² WL: 4.4% CG: (<i>n</i> = 18): ♂12; ♀6 64.1 (±12.6) years 24.2 (±3.8) kg/m ² WL: 4.3%	IG: dietary supplement as pre-conditioned oral carbohydrate supplement (pONS) enriched with glutamine, antioxidants and green tea extract. Target: 3 doses (first 1 day before surgery at 3 pm, second 6 h later, third on the day of surgery 3 h before induction of anaesthesia); pONS was administered shortly before surgery to have glutamine and antioxidants ready for surgery. CG: Placebo drink.	1 day preOP–3 h preOP	Postoperative host's antioxidant capacity (TEAC) and inflammatory response (CRP)
Brennan et al. (1994) [51]	PaCa, perianapillary cancer <i>n</i> = 117 thereof PaCa <i>n</i> not reported	IG: (<i>n</i> = 60): ♂34; ♀26 65 (34–86) years WL: 5.8 (0–18)% CG (<i>n</i> = 57): ♂27; ♀29 63 (30–86) years WL: 6.8 (0–22)%	IG: total PN 1 day postOP until day with oral intake >1000 kcal/d (12.3 (6–34) d). Total PN (target): 1 g/kg BW/d protein and 30–35 kcal/kg/d + electrolytes, vitamins, minerals (non-protein energy from 70% glucose, 30% fat). CG: dextrose-containing saline until postoperative intake exceeds 1000 kcal/d (22.2 (3–69) d).	1 day postOP until oral intake >1000 kcal/d	Generic role of total PN (postOP mortality and morbidity)
Daly et al. (1995) [52]	OeCa, GaCa, PaCa, others <i>n</i> = 60 thereof PaCa <i>n</i> = 15	IG 1 and 2: (<i>n</i> = 30): ♂25; ♀5 61 (±12) years WL: <i>n</i> = 12 CG 1 and 2: (<i>n</i> = 30): ♂16; ♀14 61 (±10) years WL: <i>n</i> = 10	IG 1 (<i>n</i> = 18): enteral IN in hospital and ambulant. IG 2: (<i>n</i> = 12): enteral IN only in hospital. CG 1: (<i>n</i> = 19): EN with standard diet in hospital and ambulant. CG 2: (<i>n</i> = 11): enteral standard diet only in hospital. Patients did not receive oral nutrition for the first 7 days postOP.	1 day postOP –12–16 weeks after diagnosis	Clinical outcome, white blood cell fatty acid composition and PGE ₂ secretion
Douglass et al. (1978) [53]	PaCa, GaCa, CoCa <i>n</i> = 30 thereof PaCa <i>n</i> = 15	No characteristics: <i>n</i> = 13 PaCa; <i>n</i> = 2 Ampullary or Duodenal Ca; <i>n</i> = 5 GaCa <i>n</i> = 5 Rectosigmoidal Ca; <i>n</i> = 4 RectalCa; <i>n</i> = 1 AnalCa	IG: standard diet + dietary supplement (3 times/d) (300 mL of chilled flavoured solution (1 kcal/mL)/d: 900 kcal. CG: standard diet.	Before planned radiotherapy; between meals three times/d	Weight loss and weight changes

Table 1. Cont.

Reference	Type of Cancer and Sample Size	Patients' Characteristics	Intervention	Intervention Time Point/ Duration	Primary Outcome(s)
Fearon et al. (2003) [54]	PaCa <i>n</i> = 200	IG: (<i>n</i> = 95): σ^2 54; ϕ 41 67 ($\pm$ 1) years 60.3 ($\pm$ 1.1) kg 21.8 ($\pm$ 0.4) kg/m ² WL: 17.9 ($\pm$ 0.9)% CG: (<i>n</i> = 105): σ^2 56; ϕ 49 68 ($\pm$ 1) years 61.4 ($\pm$ 1.2) kg 22.0 ($\pm$ 0.4) kg/m ² WL: 17.1 ($\pm$ 0.8)%	IG: target of 2 doses of dietary supplement with 310 kcal each, 16 g protein, 6 g fat with 1.1 g EPA and antioxidants. CG: target of 2 doses of dietary supplement with 310 kcal each, 16 g protein, 6 g fat and antioxidants.	Advanced PaCa (unresectable) with weight loss; 8 weeks	Body weight and body composition
Gade et al. (2016) [55]	PaCa <i>n</i> = 35	IG: (<i>n</i> = 19): σ^2 7; ϕ 12 68 (50–81) years 70.5 (50.8–103.4) kg 24.3 (18.8–28.3) kg/m ² WL total: −5.5% (−16.5–2.1) WL last Month: 1.9% (−9.4–2.1) CG: (<i>n</i> = 16): σ^2 10; ϕ 6 69 (53–79) years 70.5 (47.5–95.9) kg 23.8 (18.1–30.8) kg/m ² WL total: −7.9% (−33.0–3.1) WL last month: 3.95% (−12.9–3.1)	IG: oral EN as IN with target of 1.5 g protein/kg (per pack 16.8 g protein + 250 mL water) between meals (target). Consumption amounts should be recorded in diaries. Recording of other protein intake one week before via Questionnaire on consumption frequency. Estimated dosage (1–4 packs/d) (250–1000 mL: 16.8–67.2 g protein/d) (median intake at 2 pck./d). CG: standard of clinical care (screening with NRS-2002; individual counselling by nursing staff on the topic of food supplements and visit of a nutritionist before diagnosis).	7 days preOP	Overall postoperative complications and LOS
Gavazzi et al. (2016) [56]	OeCa, GaCa, PaCa, bile duct cancer <i>n</i> = 79 thereof PaCa <i>n</i> = 13	IG: (<i>n</i> = 38): σ^2 23; ϕ 15 67 (62–74) years CG: (<i>n</i> = 41): σ^2 26; ϕ 15 69 (58–76) years	IG: HEN according to energy requirements by Harris and Benedict. Overnight supplementation to oral diet with any polymeric standard diet containing 1–1.5 kcal/mL, 50–60% carb, 25–35% lipids, 12–20% proteins (target). HEN could be discontinued 2 months after surgery if 5% weight gain was recorded. CG: nutritional counselling by a dietician incl. total energy and protein requirements. If necessary, prescription of oral food supplements.	During oncologic treatment; 1 day postOP–regular oral intake.	Nutritional status (body weight, weight change)

Table 1. Cont.

Reference	Type of Cancer and Sample Size	Patients' Characteristics	Intervention	Intervention Time Point/ Duration	Primary Outcome(s)
Giger et al. (2007) [57]	GaCa, PaCa, periampullary cancer <i>n</i> = 46 thereof PaCa <i>n</i> = 30	IG 1 (<i>n</i> = 14): ♂8; ♀6 64.4 (30–84) years 23.7 (±3.5) kg/m ² IG 2 (<i>n</i> = 17): ♂10; ♀7 57.1 (33–77) years 23.3 (±4.0) kg/m ² CG (<i>n</i> = 15): ♂9; ♀6 63.0 (47–79) years 22.7 (±3.3) kg/m ²	IG 1: enteral IN (Impact [®] (Novartis Consumer Health, Switzerland)) 5 days (1 L/d). IG 2: enteral IN + dietary supplement glycine (Impact plus glycine [®] (Novartis Consumer Health, Switzerland)) 2 days. CG: no preoperative nutritional support. IG 1 and IG 2: received enteral IN for 7 days postOP, diet should provide 25 kcal/kg/d (target).	5–2 days preOP IN 1–7 days postOP suppl. or EN + suppl.	Postoperative serum level of C-reactive protein
Hamza et al. (2015) [58]	Periampullary cancer <i>n</i> = 37	IG: (<i>n</i> = 17): ♂9; ♀8 63 (58–69) years WL: 9.2 (6.8–11.6)% CG: (<i>n</i> = 20): ♂11; ♀9 67 (63–70) years WL: 9.6 (7.5–11.8)%	IG: EN: immune-boosting nutrition: Impact [®] (oral) (Novartis Medical Nutrition, UK) with arginine, omega-3 fatty acids, mRNA. Both: provide 150 kcal/100 mL, non-isonitrogenous. Protein content Impact: 8.4 g/100 mL vs. 6.0 g/100 mL in standard diet due to addition of arginine and mRNA in Impact diet. CG: preOP EN with Fresubin [®] (Fresenius Kabi Ltd., UK).	14 days preOP; 24 h to min. 7 days postOP	Parameters of systematic immune function (IL-1-α, TNF-α, total lymphocyte count (TLC), CD4, CD8, CD25, CD56, CH50, C3, C4)
Hyltander et al. (2005) [59]	OeCa, GaCa, PaCa, others <i>n</i> = 80 thereof PaCa <i>n</i> not reported	IG 1 (<i>n</i> = 26): ♂18; ♀8 62 (±2) years 23.6 (±0.6) kg/m ² WL: 5 (±0.4)% IG 2 (<i>n</i> = 27): ♂17; ♀10 62 (±2) years 23.8 (±0.6) kg/m ² WL: 5 (±0.3)% CG (<i>n</i> = 27): ♂19; ♀9 63 (±2) years 23.8 (±0.5) kg/m ² WL: 5 (±0.8)%	IG 1: EN + oral nutrition. IG 2: PN + oral nutrition. CG: oral nutrition. Composition of EN + PN(%kcal): 35 (±3)% fat; 39 (±4)% carb; 16 (±2)% protein; protein 0.9–1.1 g/kg BW/d. Pre- and postOP: counselling by dietician with implementation advice on energy intake, frequency of meals, liquid and solid foods. Oral nutritional supplements were offered (high energy and high protein were recommended). IG 1: Impact [®] (Novartis Nutrition) (1–10 days postOP). From 11 days postOP standard enteral formula with 1000 mL/d (Nutridrip standard [®] (Novartis Nutrition)). IG 2: Vitrimix [®] (Fresenius Kabi) (900 kcal) incl. vitamins, minerals and trace elements CG: standard electrolyte solution. All patients in all groups received recommendations from nutritionists.	1–10 days postOP–EN; then EN with standard formula. Pre- and post-discharge: nutritional counselling	Recovery of nutritional state (body fat, lean body mass)

Table 1. Cont.

Reference	Type of Cancer and Sample Size	Patients' Characteristics	Intervention	Intervention Time Point/ Duration	Primary Outcome(s)
Jo et al. (2006) [60]	Periampullary cancer <i>n</i> = 60	IG (<i>n</i> = 32): ♂19; ♀13 56.8 (±9.4) years WL: 3.2 (0–20.5)% CG (<i>n</i> = 28): ♂10; ♀18 56.9 (±10.3) years WL: 5.9 (0–13.4)%	IG: PN as amino acid suppl. + glutamine (2.0 g/100 mL; 15% amino acid solution; target: 10 mL = 0.2 g glutamine/kg BW/d). CG: PN isonitrogenous (target: 1.3 g/kg BW amino acids/d); postOP supplemental (30 kcal/kg/d with 1.3 g/kg amino acids).	Day 2 preOP–5 days postOP	Patient's discharge from hospital
Klek et al. (2008) [61]	GaCa, PaCa, <i>n</i> = 183 thereof PaCa <i>n</i> = 69	IG: (<i>n</i> = 92): ♂34; ♀14 62.3 (±11.3) years BMI <19 kg/m ² : <i>n</i> = 17 BMI >19 kg/m ² : <i>n</i> = 74 WL <10% (last 3–6 month): <i>n</i> = 73 WL >10% (last 3–6 month): <i>n</i> = 16 CG: (<i>n</i> = 91): ♂35; ♀13 62.1 (±10.9) years BMI <19 kg/m ² : <i>n</i> = 10 BMI >19 kg/m ² : <i>n</i> = 38 WL <10% (last 3–6 month): <i>n</i> = 76 WL >10% (last 3–6 month): <i>n</i> = 18	IG: enteral IN: Reconvan® (Fresenius Kabi, Poland). CG: EN standard oligopeptide diet Peptisorb® (Nutricia Ltd., Poland). Energy same; protein target (CG: 4.0 g vs. IG 5.5 g); total fat target (CG: 1.7 g vs. IG: 4.1 g) (SAFA: 1.0 vs. 3.3; of which MCT: 0.8 vs. 1.9); Sodium: 100 mg vs. 138; Potassium: 150 mg vs. 207. CG: standard oligopeptic EN.	6 h postOP–7 days postOP	Postoperative infectious complications
Klek et al. (2011) [62]	PaCa, GaCa, <i>n</i> = 305 thereof PaCa <i>n</i> = 94	IG: (<i>n</i> = 152): ♂92; ♀60 60.2 (±12.4) years 17.9 (±2.8) kg/m ² WL: 18.3 (±4.4)% CG: (<i>n</i> = 153): ♂89; ♀62 [sic] 61.5 (±11.8) years 17.9 (±2.8) kg/m ² WL: 18.8 (±4.9)%	6 h after surgery with 5% glucose solution for the first 12 h, following: IG: postOP enteral IN: Reconvan® (Fresenius Kabi, Poland). CG: standard oligopeptide diet: infusion of Peptisorb® (Nutricia Ltd. Poland).	6 h postOP until 7 days postOP	Number of complications
Krueger et al. 2016 [63]	Biliopancreatic lesions partly as PaCa <i>n</i> = 100	IG: (<i>n</i> = 51): ♂28; ♀23 69.5 (58.2–75.8) years 80.6 (69.8–87.8) kg 26.6 (24.3–32.0) kg/m ² WL b. d.: 3.0 (12.0–0.0) kg CG: (<i>n</i> = 49): ♂29; ♀20 61.5 (55.6–71.3) years 75.6 (65.0–85.0) kg 25.3 (22.4–27.8) kg/m ² WL b. d.: 5.0 (8.2–0.0) kg	IG: 1000 mL PN (target: 700 kcal, 25.3 g protein, 30 g fat, 75 g glucose + adapted nutrition with vitamins, trace elements on fasting days). CG: 1000 mL isotonic electrolyte solution on fasting days. Same daily oral energy intake during non-fasting days in hospital in CG and IG (1049 vs. 1082 kcal). Median suppl. PN (IG): 1400 kcal.	Undergoing in-hospital work-up for biliopancreatic mass lesions on fasting days	Body weight/ weight gain

Table 1. Cont.

Reference	Type of Cancer and Sample Size	Patients' Characteristics	Intervention	Intervention Time Point/ Duration	Primary Outcome(s)
Lobo et al. (2006) [64]	OeCa, GaCa, PaCa, <i>n</i> = 108 thereof PaCa <i>n</i> = 15	IG: (<i>n</i> = 54): ♂40; ♀14 65.7 (±1.4) years BMI <19 kg/m ² : <i>n</i> = 4 BMI >19 kg/m ² : <i>n</i> = 50 CG: (<i>n</i> = 54): ♂43; ♀11 66.6 (±1.4) years BMI <19 kg/m ² : <i>n</i> = 5 BMI >19 kg/m ² : <i>n</i> = 49	IG: experimental enteral IN. CG: isonitrogenous, isocaloric standard EN.	4 h postOP–10–15 days postOP	Development of infectious complications
Mori et al. (2019) [65]	PaCa <i>n</i> = 39	IG: (<i>n</i> = 19): ♂11; ♀8 66 (41–83) years 20.4 (15.0–26.2) kg/m ² CG: (<i>n</i> = 20): ♂12; ♀8 64 (41–83) years 20.2 (17.7–29.9) kg/m ²	Fat-free elemental EN (via jejunostomy tube). IG: EN until 3 months postOP (91 days (87–93)). CG: until adequate oral intake was achieved (10 days (8–45)). Composition: EN with target 600 kcal/d (2 doses in total) Elental® (EA Pharma Co., Ltd., Japan) with 4.4 g protein/ 100 Kcal.	1 day postOP–3 months postOP	Complications necessitating readmission (postOP)
Moses et al. (2004) [66]	PaCa <i>n</i> = 24	IG: (<i>n</i> = 9): ♂6; ♀3 65 (±2) years 21 (±1) kg/m ² WL: 21 (±2)% CG: (<i>n</i> = 15): ♂4; ♀11 70 (±3) years 20 (±1) kg/m ² WL: 19 (±2)%	IG and CG: dietary supplement 8 weeks: 2 doses of 237 mL each containing 16 g protein, 311 kcal (target), both oral supplements ready-to-use, high calorie, high protein, low fat formulas which were isocaloric and isonitrogenic. IG: with omega-3 fatty acids (1.1 g EPA). CG: without omega-3 fatty acids; omega-3 fatty acids: balanced by omega-9 fatty acids.	Home-living PaCa patients (unresectable); 8 weeks	Body weight/ body composition
Park et al. (2012) [67]	PaCa, periampullary cancer <i>n</i> = 38 thereof PaCa <i>n</i> = 14	IG (<i>n</i> = 18): ♂7; ♀11 62.7 (±10.3) years 63.6 (±9.2) kg 23.8 (±3.9) kg/m ² WL: 3.1 (±3.6) kg CG (<i>n</i> = 20): ♂12; ♀8 61.3 (±13.2) years 62.7 (±8.5) kg 23.5 (±2.1) kg/m ² WL: 1.9 (±1.4) kg	IG: EN: target of 25 kcal/kg (18 h/d). CG: total PN: target of 25 kcal/kg/d. Solution ratio: glucose to lipids 2:1; non-protein to nitrogen (kcal/kg): 100:1. Total PN with vitamins, electrolytes, trace elements, insulin. 4 and 5 days postOP a sip of water. Within 7 days intake of a regular diet.	IG: 24 h postOP-oral intake >800 kcal/d CG: 1 day postOP-oral intake >800 kcal/d	Change in weight

Table 1. Cont.

Reference	Type of Cancer and Sample Size	Patients' Characteristics	Intervention	Intervention Time Point/ Duration	Primary Outcome(s)
Perinel et al. (2016) [68]	PaCa n = 204	IG (PN) (n = 101): $\sigma^2 40$; $\phi 61$ 64.02 (± 9.90) years 23.76 (± 3.44) kg/m² WL: 7.31 (± 6.81)% CG (EN) (n = 103): $\sigma^2 39$; $\phi 64$ 65.46 (± 11.25) years 24.99 (± 4.17) kg/m² WL: 6.15 (± 6.81)%	PreOP IN for all malnourished patients. IG: PN. CG: EN: isonitrogenous, isocaloric feeding (nasogastric tube) at 25 mL/h from 1 day postOP. Amount increased by 25 mL/h every 24 h (administration over 20 h). IG and CG target: 30 kcal/kg/d with 1.5 g amino acids/kg/d. Carb-/ amino acid-ratio: 3/2.	1 day postOP-oral food intake 60% of nutrient requirement	Incidence of postoperative complications
Slotwinski et al. (2008) [69]	PaCa n = 41	IG: (n = 19): $\sigma^2 14$; $\phi 5$ 59.8 (± 6.0) years BMI preOP: 23.4 (± 4.5) kg/m² BMI postOP: 22.4 (± 6.3) kg/m² WL preOP: 6.5 (± 2.1)% WL postOP: 9.1 (± 2.8)% CG: (n = 22): $\sigma^2 15$; $\phi 7$ 54.2 (± 4.1) years BMI preOP: 22.2 (± 3.2) kg/m² BMI postOP: 21.8 (± 3.0) kg/m² WL preOP: 6.3 (± 3.4)% WL postOP: 9.2 (± 3.2)%	IG: enteral IN: target: 14.7 (± 2.2) g nitrogen, 177 (± 26) g glucose, 51.4 (± 7.5) g fat, 16.4 (± 2.4) g glutamine, 10.9 (± 1.6) g arginine (incl. 91.8 (± 13.5) g protein and 1529 (± 224) kcal). CG: standard EN: target: 10.8 (± 1.3) g nitrogen, 208 (± 24) g glucose, 66.0 (± 7.7) g fat (incl. 102 (± 12) g protein and 1693 (± 198) kcal). IG + CG: antibiotic as well as low-particle heparin, crystalline-line fluids intravenous and electrolytes as needed.	1–12.3 (± 2.0) day postOP	Cellular immunity
Werner et al. (2017) [70]	PaCa n = 33	IG: (n = 18): $\sigma^2 7$; $\phi 11$ 70.3 (± 8.24) years 21.3 (± 1.73) kg/m² CG: (n = 15): $\sigma^2 9$; $\phi 6$ 71.3 (± 7.51) years 23.7 (± 4.10) kg/m²	IG: dietary supplement IN: FO capsule: 60% FO, 40% MCT (6.9 g/100 g EPA and 13.6 g/100 g DHA); target: 3 $\times$ 1 capsule. CG: dietary supplement IN: MPL capsule: 35% omega-3 fatty acids phospholipids (mainly phosphatidylcholine) + 65% neutral lipids (8.5 g/100 g EPA and 12.3 g/100 g DHA); target: 3 $\times$ 1 capsule MPL and FO each 300 mg EPA and DHA/d.	During chemo-/radio-/supportive or alternative therapy (palliative and curative); 6 weeks	Change in weight and appetite

BMI: body mass index; BW: body weight; CG: control group; CoCa: colon cancer; DHA: docosahexaenoic acid; EN: enteral nutrition; EPA: eicosapentaenoic acid; FO: fish oil; GaCa: gastric cancer; HEN: home-enteral nutrition; IG: intervention group; IN: immunonutrition; LOS: length of stay in hospital; MCT: medium-chain triglyceride; MPL: marine phospholipids; n.a.: data not available; NI: nutritional intervention; OeCa: oesophagus cancer; PaCa: pancreatic cancer; PN: parenteral nutrition; RNA: ribonucleic acid; SAFA: saturated fatty acid; WL: weight loss.

3.2. Parenteral Nutrition

Three RCTs were included that did not have common outcomes (see Table 2) [51,60,63]. The timing of intervention ranged from 2 days before to 5 days after surgery.

Table 2. Randomized controlled trials of parenteral nutrition.

Reference	No. of Patients	Type of Cancer	Evaluated Outcome(s)	Summary of Results
Nutritional status (WL, BIA parameters)				
Krueger et al., 2016 [63]	100	Biliopancreatic lesions partly as PaCa	Body weight/weight gain	- No sign. difference in median weight change (IG: -0.2 (-1.4; 0.5) kg, CG: -0.6 (-1.7; 0.1) kg, $p = 0.217$) - Sign. difference in weight change adjusted for nine potential influencing factors in a multivariate regression analysis (IG: $+1.27$ kg compared to CG, $p = 0.027$)
Complications (infections, mortality, LOS)				
Brennan et al., 1994 [51]	117	PaCa; periampullary cancer	Generic role of TPN	- No sign. difference in median survival (IG and CG: 24 months, $p = 0.25$) - No sign. difference in minor complications (IG: 32, CG: 24, $p = 0.30$) - Sign. difference in major complications (IG: 27, CG: 13, $p = 0.02$) - Sign. difference in severe complications (e.g., abscess) (IG: $n = 12$ vs. CG: $n = 2$, $p = 0.01$) - No sign. difference in postOP mortality (CG: 2%; IG: 7%, $p = 0.17$) - No sign. difference in reoperation (IG: $n = 6$, CG: $n = 3$, $p = 0.18$)
Jo et al. (2006) [60]	60	Periampullary cancer	Patients' discharge from hospital	Trial discontinued: glutamine solution was no longer available. No sign. difference in LOS (IG: 14.0 (9–54) d; CG: 14.5 (9–41) d; $p = 0.197$)

BIA: bio impedance analysis; CG: control group; IG: intervention group; LOS: length of stay in hospital; PaCa: pancreatic cancer; TPN: total parenteral nutrition; WL: weight loss.

Regarding effects on our category nutritional status, one RCT investigated the effects of PN adapted with vitamins and trace elements on fasting days vs. an isotonic electrolyte solution on fasting days on body weight and weight gain [63]. There was no difference in the weight change from hospital admission to discharge between groups when medians were compared ($p = 0.217$). However, a multivariate regression analysis adjusted for nine potential influencing factors revealed a significant advantage for the intervention group ($p = 0.027$).

Two studies examine the impact of parenteral nutrition on the occurrence of complications according to our definition from Brennan et al. (1994), who compared total parenteral nutrition (TPN) with macro- and micronutrients in an intervention group with dextrose-containing saline (without TPN) to a control group on survival, complications, mortality, reoperation and length of stay in hospital. There was no significant difference in median survival between groups ($p = 0.25$). Further, there was no significant difference in minor complications between groups ($p = 0.30$). However, major complications and severe complications occurred more often in the intervention group compared to the control group ($p = 0.02$ and $p = 0.01$). PostOP mortality ($p = 0.17$) and reoperation rate ($p = 0.18$) were not significantly different between groups. The authors concluded that there is no justification for administration of a TPN after pancreatic resection.

The second trial in our category complications investigated the effects of a parenteral amino acid supplement (+glutamine) vs. an isonitrogen parenteral amino acid supplement on patients after pancreaticoduodenectomy [60]. They concluded that median postOP length of stay in hospital was similar between groups ($p = 0.197$). The study was stopped halfway through because the glutamine solution was no longer available.

In summary, parenteral nutrition appears unlikely to lead to weight change and seems to result in a higher chance of postoperative complications.

3.3. Enteral Nutrition

Ten RCTs with EN could be included (see Table 3) [49,52,55,56,58,61,62,64,65,69]. Studies were conducted very differently with regard to the start of the intervention which ranged from 14 days before to 16 weeks after surgery.

Table 3. Randomized controlled trials of enteral nutrition.

Reference	No. of Patients	Type of Cancer	Evaluated Outcome(s)	Summary of Results
Nutritional status (WL, BIA parameters)				
Gavazzi et al. (2016) [56]	79	OeCa, GaCa, PaCa, Bile duct cancer	Nutritional status	- Study was discontinued due to advantage for IG. - Sign. difference in change in body weight from baseline to 2 months: IG: -0.3 ± 3.9 kg (-0.5%); CG: -3.6 ± 4.8 kg (-5.8%); treatment effect 3.26 kg ($p = 0.0031$)
Immunology (Cytokines, CRP, Albumin)				
Slotwinski et al. (2008) [69]	41	PaCa	Cytokines	- Sign. higher concentrations of IL-6 (day 10, $p = 0.017$), IL-8 (day 1: $p = 0.01$; day 3, 7, 10: $p < 0.001$), IL-10 (day 3, 10: $p < 0.001$), IL-1RA (day 7: $p < 0.001$; day 10: $p = 0.002$) in IG - Sign. higher postOP levels of IL-1β (day 7: $p < 0.001$), TNF-α (day 3: $p = 0.006$; day 7: $p < 0.001$) in CG - Sign. increase in total lymphocyte count (nutritional status) in IG (IG 1140 ± 262; CG: 930 ± 145 cells/mm³; $p = 0.003$)
Hamza et al. (2015) [58]	37	Periampullary cancer	Parameters of systematic immune function (IL-1- α , TNF- α)	- No sign. difference in IL-1-α (IG: 69 (23–115) pg/mL vs. CG: 73 (29–117) pg/mL; $p = 0.529$) - Sign. difference in TNF-α in IG over period of 14 days (day 14: 1993 pg/mL; day 0: 738 pg/mL; $p = 0.047$) - No sign. difference in TNF-α (IG: 738 (482–993) pg/mL vs. CG: 1212 (647–1779) pg/mL; $p = 0.112$)
Complications (Infections, mortality, LOS)				
Braga et al. (1999) [49]	171	CoCa, GaCa, PaCa	Rate of postoperative infectious complications LOS	- Sign. difference in rate of complications (IG: 11%, CG: 24%; $p = 0.02$) - Sign. difference in LOS (IG: 11.1 (± 4.4) days, CG: 12.9 (± 4.6) days; $p = 0.01$)
Daly et al. (1995) [52]	60	OeCa, GaCa, PaCa, others	Clinical outcome	- Sign. difference in development of major postOP infections and wounds (IG 1 and 2: 3/30 patients (10%), CG 1 and 2: 13/30 patients (43%); $p < 0.005$) - Sign. difference in LOS (IG 1 and 2: 16 (± 0.9) d, CG 1 and 2: 22 (± 2.9) d; $p < 0.005$)
Klek et al. (2008) [61]	183	GaCa, PaCa	Postoperative complications	No sign. differences (IG: $n = 21$ (23.1%), CG: $n = 23$ (25.2%); $p > 0.05$)

Table 3. Cont.

Reference	No. of Patients	Type of Cancer	Evaluated Outcome(s)	Summary of Results
Lobo et al. (2006) [64]	108	OeCa, GaCa, PaCa	Development of infectious complications	No sign. differences (IG: $n = 24$ (44.4%), CG: $n = 24$ (44.4%); $p = 1.0$)
Klek et al. (2011) [62]	303	PaCa, GaCa	Number of complications	Sign. differences in infectious complications (IG $n = 43$ (28.3%), CG: $n = 60$ (39.2%); $p = 0.04$)
Gade et al. (2016) [55]	35	PaCa	Overall postoperative complications LOS	- No sign. difference in postOP complications (data not shown; $p > 0.05$) - Sign. larger number of participants with >3 postOP complications in CG ($p = 0.030$) - No sign. difference in LOS (IG: 11 (6–30) days, CG: 16 (8–30) days; $p = 0.549$)
Mori et al. (2019) [65]	39	PaCa	Complications necessitating readmission postOP	- Sign. difference in readmission rate at: 90 days (IG: 0%, CG: 25%; $p = 0.047$) 6 months postOP (IG: 5.3%, CG: 35.0%; $p = 0.044$) 12 months postOP (IG: 10.5%, CG: 40.0%; $p = 0.065$) - Sign. difference in cumulative readmission rate postOP ($p = 0.018$): 3 months (IG: 0%, CG: 24.7%) 6 months (IG: 5.3%, CG: 31.7%) 12 months (IG: 12.6%, CG: 43.7%) 24 months (IG: 25.1%, CG: 43.7%)

BIA: bio impedance analysis; CG: control group; CoCa: colon cancer; CRP: C-reactive protein; GaCa: gastric cancer; IG: intervention group; LOS: length of stay in hospital; OeCa: oesophagus cancer; PaCa: pancreatic cancer; POD: postoperative day; WL: weight loss.

In our category nutritional status, one trial calculated EN according to Harris and Benedict's energy requirements vs. nutritional counselling by a dietician with recommendations on energy and protein requirements. The intervention group showed a lower weight loss vs. control group after 2 months ($p = 0.0031$) [56].

In our category immunology, two trials looked at cytokines [58,69]. The first trial investigated postoperative enteral immunonutrition with glutamine and arginine vs. standard EN [69]. They showed higher concentrations of IL-6 (on day 10 postOP: $p = 0.017$), IL-8 (on day 1 postOP: $p = 0.01$; on day 3, 7, 10 postOP: $p < 0.001$), IL-10 (on day 3 and 10 postOP: $p < 0.001$), IL-1RA (on day 7 postOP: $p < 0.001$; on day 10 postOP: $p = 0.002$) and a significant increase in total lymphocyte count ($p = 0.003$) in the intervention group compared to the control group. The control group showed significantly higher levels of proinflammatory cytokines such as IL-1 β (on day 7 postOP: $p < 0.001$) and TNF- α (on day 3 postOP: $p = 0.006$; on day 7 postOP: $p < 0.001$). The increase in total lymphocyte count indicates a better nutritional status and less malnutrition in the intervention group. The second trial [58] showed, after 14 days of preoperative standard nutritional supplementation with Fresubin® vs. immune-boosting nutrition Impact®, no significant difference in IL-1- α ($p = 0.529$) and TNF- α ($p = 0.112$) between groups, but a significant decrease in TNF- α in the intervention group over period of 14 days (day 14 preOP until day of OP) ($p = 0.047$).

In our category complications, seven RCTs looked at postoperative complications (+length of stay in hospital [49,52,55]). Braga (1999) and Daly et al. (1995) compared an enteral formula diet as a standard diet with an enteral formula and a complementary diet. In Braga (1999), this diet was with a supplement of arginine, RNA as well as omega-3 fatty acids. In Daly et al. (1995), this comparison was conducted during hospitalization and afterwards in the outpatient sector compared with no outpatient therapy. Braga (1999) showed that postOP infectious complications occurred more frequently ($p = 0.02$) and length of stay in hospital was longer ($p = 0.01$) in the control group compared to the intervention group. Daly et al. (1995) showed significant frequent development of major postoperative

infections/ wound complications ($p < 0.005$) and longer length of stay in hospital ($p < 0.05$) in the control group. Gade et al. (2016) compared preoperative immunonutrition with no nutritional therapy (clinical standard). There was no significant difference in postoperative complications ($p > 0.05$). The authors showed a significantly larger number of participants with more than three postoperative complications in the control group ($p = 0.030$). For the second primary outcome, length of stay in hospital, there was no significant difference between groups ($p = 0.549$). A further trial with fat-free elemental feeding via a tube (IG: 3 months postOP vs. CG: until oral intake was achieved) showed that the cumulative readmission rate at 3, 6, 12 and 24 months postOP was significantly lower in the intervention vs. control group ($p = 0.018$), which did not receive long-term nutrition therapy [65]. There was a significant increase in readmission rate in the control group vs. intervention group at 90 days ($p = 0.047$), 6 ($p = 0.044$) and 12 months ($p = 0.065$) postOP. Further trials compared an immunostimulatory EN after surgery with a standardized EN [61,64] (+ isonitrogenous, isocaloric diet [64]) on postoperative complications/infectious complications. Klek et al. (2008) showed no significant differences in postoperative complications between groups ($p > 0.05$). The authors stated that despite adequate patient compliance, immunostimulatory EN had no effect on the primary outcome. Lobo et al. (2006) reported no significant differences in infectious complications ($p = 1.0$). The authors conclude that there is no outcome benefit for patients. Klek et al. (2011) [62] showed a significantly lower rate of infectious complications in the intervention group with enteral immunonutrition compared to standard enteral nutrition ($p = 0.04$).

In summary, nutritional status and especially weight loss was significant lower after 2 months of EN vs. a nutritional counselling alone. Cytokine levels significantly differed only in some studies. Infectious complications were lower in some trials when enteral immunonutrition enriched with immunomodulating substances such as omega-3 fatty acids and special amino acids were compared to standardized EN. Some trials could not confirm this and showed no significant differences between groups. Some trials showed significantly lower length of stay in hospital in the intervention group, but not all.

3.4. Dietary Supplements

Seven RCTs in the field of dietary supplements could be included (see Table 4) [46,47,50,53,54,66,70]. The timing of interventions varied from 7 days before until 8 weeks after surgery.

Table 4. Randomized controlled trials of dietary supplements.

Reference	No. of Patients	Type of Cancer	Evaluated Outcome(s)	Summary of Results
Nutritional status (WL, BIA parameters)				
Douglass et al. (1978) [53]	30	PaCa, GaCa, CoCa	Weight loss/weight changes	- Weight loss lower in IG with PaCa (IG: 3.5%, CG 6.4%; p not reported) - Weight change higher in IG (IG: −6% (−2 to −12), CG: −5% (9 to −10))
Bauer et al. (2005) [47]	185	PaCa	Body composition	- No sign. difference in change in body weight during 8 week increase in IG and decrease in CG (IG: +0.5 kg, CG: −0.7 kg; $p = 0.052$) - Sign. difference in body weight (average after 8 weeks) (IG: 61.8 kg, CG: 60.0 kg; $p < 0.0001$) - No sign. difference in lean body mass (IG: 44.1 kg, CG: 43.6 kg, $p = 0.556$)

Table 4. Cont.

Reference	No. of Patients	Type of Cancer	Evaluated Outcome(s)	Summary of Results
Fearon et al. (2003) [54]	200	PaCa	Body weight and body composition	- No sign. differences in weight loss (IG: -0.25/month, CG: -0.37 kg/month; $p = 0.74$) - No sign. change in lean body mass (IG: 0.27 kg/month, CG: 0.12 kg/month; $p = 0.88$) - Sign. correlation between supplement intake within IG and - weight gain ($p < 0.001$) - increase in lean body mass ($p = 0.036$)
Moses et al. (2004) [66]	24	PaCa	Body weight and body composition	- No sign. difference in body weight after 8 w (IG: $0.0 (\pm 1.3)$ kg, CG: $-0.2 (\pm 0.8)$ kg; p reported as NS) - No sign. differences in lean body mass after 8 weeks (IG: $0.3 (\pm 0.5)$ kg, CG: $0.6 (\pm 0.8)$ kg, p reported as NS)
Werner et al. (2017) [70]	33	PaCa	Change in weight	Sign. weight stabilization after 6 weeks in comparison to the weight loss before the study within both groups (IG: $p = 0.001$, CG: $p = 0.003$)
Immunology (Cytokine, CRP, Albumin)				
Ashida et al. (2019) [46]	20	Periampullary cancer	Serum concentration of IL-6	no sign. differences in IL-6 after intervention (7 days preOP) ($p = 0.68$)
Braga et al. (2012) [50]	36	PaCa, periampullary cancer	Inflammatory response	- no sign. differences in C-reactive protein levels (mg/L) after surgery between groups: - baseline: IG: $17.7 (\pm 41.2)$, CG: $13.2 (\pm 20.4)$; ($p = 0.52$) - POD 1: IG: $118.3 (\pm 52.8)$, CG: $93.9 (\pm 39.4)$; ($p = 0.13$) - POD 3: IG: $158.9 (\pm 67.5)$, CG: $140.0 (\pm 52.8)$; ($p = 0.57$) - POD 7: IG: $89.7 (\pm 54.7)$, CG: $89.7 (\pm 54.7)$; ($p = 0.97$)

BIA: bio impedance analysis; CG: control group; CoCa: colon cancer; CRP: C-reactive protein; GaCa: gastric cancer; IG: intervention group; NS: not significant; PaCa: pancreatic cancer; POD: postoperative day; WL: weight loss.

In our category nutritional status, five trials were included. They examined the effects of a dietary fortification with omega-3 fatty acids [46,47,54,66,70]. Three RCTs looked at the effects of a dietary supplement with protein and energy and enriched with omega-3 fatty acids compared to a isocaloric isonitrogenous dietary supplement on body weight or change in body weight [54,66,70]. One trial [54] observed that body weight and lean body mass remained stable and did not differ significantly between groups ($p = 0.74$, $p = 0.88$). Furthermore, this study showed a significant correlation between supplement intake and weight gain ($p < 0.001$) and increase in lean body mass ($p = 0.036$) within the intervention group. Another trial looked at body weight and body composition with a dietary supplement high in protein and energy and enriched with omega-3 fatty acids vs. an isocaloric isonitrogenous supplement without omega-3 fatty acids [47]. There was no

significant difference in weight change during the eight weeks of intervention ($p = 0.052$). Another trial looked at weight change [70] compared to omega-3 fatty acids from fish oil or from marine phospholipids and showed no difference between the groups. Nevertheless, a significant weight stabilization after 6 weeks in comparison to the weight loss before the study within both groups was observed (IG: $p = 0.001$, CG: $p = 0.003$). The third trial [66], which compared dietary supplements with and without omega-3 fatty acids, was also unable to show any significant differences in change in body weight and lean body mass between groups (p reported as NS). One older trial compared a high- with a low-calorie standard diet (IG: 2000 kcal protein enriched diet vs. CG: 1300 kcal) on weight loss/weight change [53]. They reported that weight loss was lower in the intervention group (p not reported) when only pancreatic patients were considered but weight change during therapy was higher in the intervention group when all patients were considered, because weight loss in patients with gastric and colorectum cancer were higher (p not reported).

In our category immunology, two trials were included [46,50]. The first looked at serum concentration of IL-6 with a preOP EPA fortified diet (dietary oral supplement) with 1200 kcal vs. a standard diet, isocaloric, isonitrogenous without EPA, and showed no significant difference ($p = 0.68$) between groups after 7 days of intake. The second trial [50] observed the effects of a preoperative oral supplement containing glutamine, antioxidants and green tea extract vs. a placebo (based on orange juice) on inflammatory response. C-reactive protein levels (postOP) did not change significantly within groups ($p = 0.52$; $p = 0.13$; $p = 0.57$; $p = 0.97$) [50].

Altogether, none of the reported trials showed effects of dietary supplements on weight change. One trial showed a correlation between supplement intake and weight gain and increase in lean body mass. Further trials showed no significant differences in lean body mass. A preOP diet (enriched with EPA or glutamine) showed no significant differences on IL-6 and C-reactive protein levels.

3.5. Mixed and Special Forms of Nutritional Interventions

In the category of mixed and special forms, six RCTs could be included (see Table 5) [45,48,57,59,67,68]. The timing of the intervention was dependent on the type of nutritional intervention and ranged from 5 days before surgery to 3–4 months of general care during chemotherapy.

Table 5. Randomized controlled trials of mixed and special forms of nutritional interventions.

Reference	No. of Patients	Type of Cancer	Evaluated Outcome(s)	Summary of Results
Nutritional status (WL, BIA parameters)				
Park et al. (2012) [67]	38	PaCa, periampullary cancer	Change in weight	Sign. difference in BMI on postOP day 21 (IG: $23.7 (\pm 5.1)$ kg/m²; CG: $21.8 (\pm 2.1)$ kg/m²; $p = 0.005$)
Akita et al. (2019) [45]	62	PaCa	Ratio of skeletal muscle mass and psoas major muscle mass	No sign. difference in ratio of skeletal muscle mass and psoas major muscle area (IG: $0.99 (\pm 0.060)$, CG: $0.96 (\pm 0.079)$; $p = 0.102$)
Hyltander et al. (2005) [59]	80	OeCa, GaCa, PaCa, others	Recovery of nutritional state	- No sign. difference in body weight after 12 months (IG1: 64 ± 3 kg, IG2: 66 ± 4 kg, CG: 65 ± 3 kg; p reported as NS) - No sign. difference in body fat after 12 months (IG1: 13.5 ± 1.5 kg, IG2: 15.7 ± 1.9 kg, CG: 13.4 ± 1.4 kg; p reported as NS) - No sign. difference in lean body mass after 12 months (IG1: 49.7 ± 2.4 kg, IG2: 48.7 ± 2.4 kg, CG: 48.0 ± 2.1 kg; p reported as NS)

Table 5. Cont.

Reference	No. of Patients	Type of Cancer	Evaluated Outcome(s)	Summary of Results
Immunology (Cytokines, CRP, Albumin)				
Giger et al. (2007) [57]	46	GaCa, PaCa, periampullary cancer	Postoperative serum level of CRP	- Sign. difference in CRP on POD7 (IG1: 37.2 ($\pm$21.2) mg/L; IG2: 38.5 ($\pm$26.5) mg/L; CG: 93.0 ($\pm$17.3) mg/L ($p < 0.05$)) - Sign. increase in all groups vs. baseline ($p < 0.05$)
Complications (Infections, Mortality, LOS)				
Bourdel-Marchasson et al. (2014) [48]	336	Colon (22.4%), lymphoma (14.9%), lung cancer (10.4%), abdominal PaCa (17.0%)	1-year mortality	No sign. difference in 1-year mortality (IG: 43.8%, CG: 41.3%; $p = 0.74$)
Perinel et al. (2016) [68]	204	PaCa	Incidence of postoperative complications Incidence of infectious complications	- Sign. difference in the incidence of postOP complications (IG: 64.4%, CG: 77.5%; $p = 0.040$) - No sign. difference in the incidence of infectious complications (IG: 39.2%, CG: 41.6%; $p = 0.731$)

BIA: bio impedance analysis; CG: control group; CRP: C-reactive protein; GaCa: gastric cancer; IG: intervention group; LOS: length of stay in hospital; NS: not significant; OeCa: oesophagus cancer; PaCa: pancreatic cancer; POD: postoperative day; WL: weight loss.

In our category nutritional status, all trials looked at weight change, ratio of skeletal muscle mass and the recovery of nutritional state. The first trial [67] compared EN with total PN on weight change and showed significantly higher BMI on postoperative day 21 ($p = 0.005$) in the group with enteral nutrition compared with total PN. However, the BMI preOP was slightly higher in the EN group compared to total PN (EN: 23.8 kg/m²; TPN: 23.5 kg/m²). The second trial investigated a combination of an enteral supplement (enriched with EPA) and three nutritional consultations during radiotherapy vs. a normal diet [45]. They showed no significant difference in the ratio of skeletal muscle mass and psoas major muscle area ($p = 0.102$) after intervention during neoadjuvant chemotherapy. A further trial with two intervention groups and one control group compared a standard EN (+electrolyte solution) (IG1) and a parenteral nutrition with vitamins and trace elements (+electrolyte solution) (IG2) with an oral supportive nutrition (+electrolyte solution) (CG) on the recovery of nutritional status. They showed no significant differences in body weight (p reported as NS), body fat (p reported as NS) and lean body mass (p reported as NS) over the time of 12 months between groups [59].

In our category immunology, one trial was included [57] which looked at the difference between preoperative enteral immunonutrition (IG1), enteral immunonutrition plus glycine (IG2) and no preoperative nutritional support in a control group over different time periods on postoperative serum level of C-reactive protein. The authors showed significantly lower levels in both the intervention and control group on postoperative day 7 ($p < 0.05$). However, there was a significant increase in C-reactive protein levels in all groups vs. baseline ($p > 0.05$).

In our category complications, two trials were included. The first trial looked at the effects of nutritional counselling vs. usual supply on 1-year mortality [48]. They concluded that there was no significant difference in 1-year mortality between groups ($p = 0.74$). The second trial compared PN with EN and showed a significant lower incidence of postoperative complications ($p = 0.040$) but no significant difference in incidence of infectious complications ($p = 0.731$) in the intervention vs. control group [68].

In summary, there were beneficial effects of EN compared to PN on body mass index on day 21 postOP but no beneficial effects of EN or PN compared to the electrolyte solution on body weight, body fat and lean body mass when the period of 12 months was considered. A

preoperative EN with a supplemental immunonutrition with glycine belongs to significant lower serum levels of C-reactive protein on POD7 vs. no supplement. One trial show significantly lower incidence of postoperative complications in EN vs. PN.

3.6. Bias

As figured in the overall overview of the RCT studies (Figure 2), the majority of the included RCT studies have a high or moderate risk of bias. Eleven studies were assigned a high risk of bias in the overall assessment. Eleven studies have some concerns/problems and thus an unclear risk (some concerns). Four studies indicate a low risk of bias. Especially in the categories “randomization process” and “missing outcome data”, there was more frequent assessment with a high risk of bias.

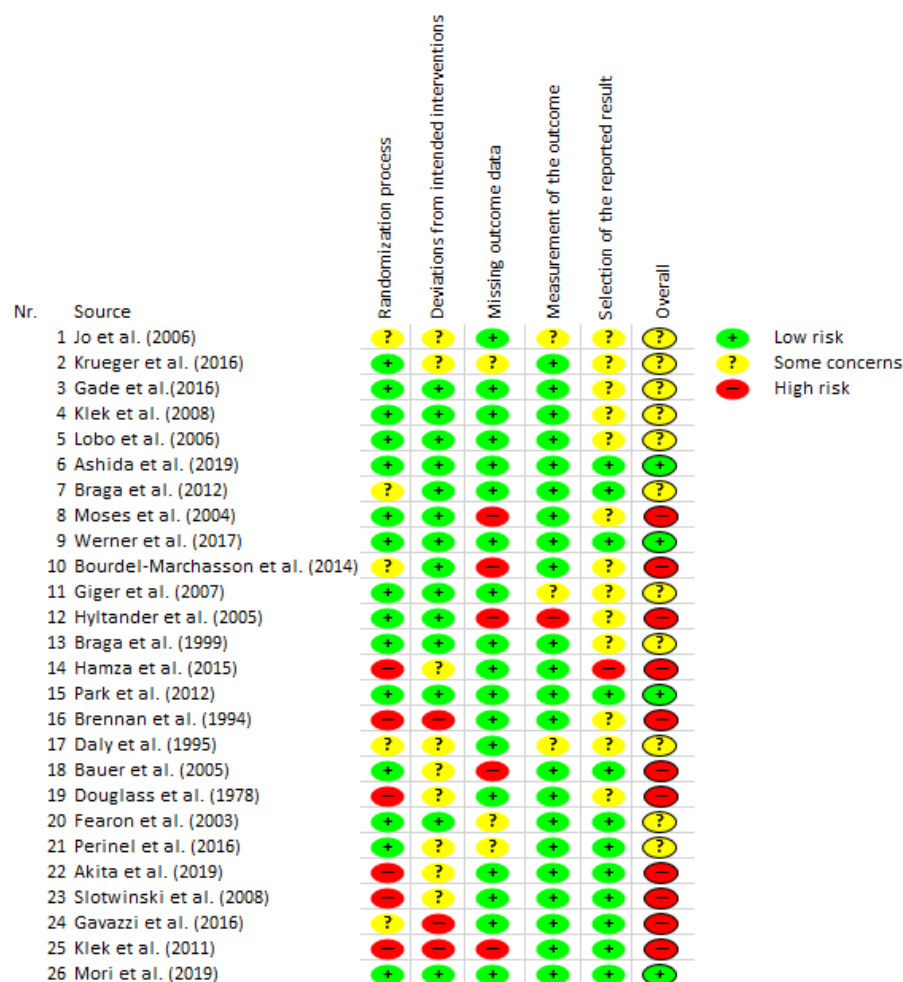


Figure 2. Risk of bias (RCTs via RoB2 by Cochrane).

4. Discussion

The aim of this systematic review was to describe the effect of a nutritional intervention compared to no nutritional intervention, a placebo or an alternative treatment in PaCa patients on cachexia, malnutrition and the resulting weight loss. The primary outcomes of the included 26 RCTs were highly heterogeneous. The most common primary outcomes were complications and body weight/weight loss.

Some of the included studies were hard to interpret. For example, one RCT in the category PN showed no effect on median weight change but a positive effect in weight change adjusted for nine potential influencing factors in a multivariate regression analysis. In a multivariate analysis, nutritional intervention increased body weight particularly in patients with malignant lesions [63]. This means that the groups were highly heteroge-

neous, which reduces the meaningfulness of the trial. Another trial looked at the generic role of total PN and defined this outcome as a summary of survival, complications, mortality (postOP) and reoperation. This complex definition made the interpretation of the study difficult. They showed no effects on survival, minor complications, mortality and reoperation but negative effects on major and severe complications in the intervention group. The authors concluded that routine administration of PN after surgery in patients undergoing pancreatic resection is not justified [51]. These results are in line with another trial, which showed no effect on length of stay in hospital [60]. This is also confirmed by the bias assessment, which rated two studies in the category of PN with “some concerns” and one study with a high risk of bias. Based on the present data, we would not recommend routine use of PN because of the frequent complications.

RCTs from the category EN showed that EN and complementary/enriched enteral immunonutrition must be differentiated. Most of the included RCTs in the EN group examined the effects of supplemental immunonutrition [49,52,55,58,61,62,64,69]. Supplements often include arginine, RNA and omega-3 fatty acids. Three studies showed positive effects of supplemental immunonutrition on postoperative complications [49,52,62] compared to the control group, while further, three trials found no difference [55,61,64]. Two trials showed a positive effect on length of stay in hospital [49,52], while one trial showed no effect [55]. One trial showed a positive effect on proinflammatory cytokines [69], and one trial showed no effect between groups but a positive effect on TNF- α in the intervention group over period of 14 days [58]. The change in cytokine and total lymphocyte is associated with an immunomodelling effect and better nutritional status. One trial showed a positive effect on weight loss [56]. In summary, some trials showed positive effects and some trials no effect of EN on our outcome categories nutritional status, immunology and complications. There were no trials with a negative effect of EN on our defined outcomes. In the bias assessment, the studies in the category EN were frequently rated as “some concerns” (five times) and “high risk” (four times). Only one study was rated as low risk. Therefore, EN can only be recommended as a possible adjuvant therapy for pancreatic cancer. Further studies of higher quality are necessary in order to derive effects more clearly and to be able to make recommendations.

There were several studies in the category of dietary supplements that investigated an oral supplement that was enriched with omega-3 fatty acids in the intervention group. There was one trial that looked at weight loss which showed a positive effect [53], and another trial that showed no effect [54]. One trial showed a positive effect on body weight after 8 weeks [47], and one trial which showed no effect [66]. A positive effect on weight gain and lean body mass was shown in correlation to supplement intake [54]. There were three trials which showed no effect on lean body mass [47,54,66]. One trial showed a positive effect of weight stabilization [70]. One trial showed no effect of a dietary supplement on serum concentration of IL-6 [46]. A further trial showed no effect on C-reactive protein levels [50]. The studies show that a heterogeneous picture prevails with regard to dietary supplements. This trend was to be expected in the studies conducted. There was a heterogeneous picture in the bias assessment of studies investigating dietary supplements (two trials with “low”, two trials with “some concerns” and three trials with high risk of bias). The overview of the risk of bias (Figure 2) shows that the studies have different weaknesses. Often there were weaknesses in the randomization process. Further, the results of the trials are dependent on various factors. For example, many studies did not ensure that the intended nutritional target was achieved. The effect of an individual calculation and control of the adherence to the dietary intervention could be investigated in future studies. RCTs comparing different interventions were also included. In three RCTs, EN was compared with PN [59,67,68]. One trial that looked at EN vs. PN showed a positive effect on BMI on day 21 postOP [67]. One trial that looked at a preoperative dietary supplement as immunonutrition (+glycine in second intervention group) compared to no preoperative nutritional support showed a positive effect on serum levels of C-reactive protein at day 7 postOP [57]. A further trial looked at PN compared to EN and showed a positive effect

on the incidence of postOP complications but no effect on infectious complications [68]. There were further trials which showed no effect on the reported outcomes. In our defined category nutritional status, there was one trial that looked at enteral immunonutrition combined with nutritional counselling vs. a normal diet and showed no effect on the ratio of skeletal muscle mass and psoas major muscle mass [45]. One trial compared EN in intervention group one and PN in intervention group two with a standard electrolyte solution in a control group and showed no effect on body weight, body fat and lean body mass after 12 months [59]. One further trial in the category complications compared nutrient supply (energy, protein) combined with nutritional counselling with nutrient supply alone, and showed no effect on 1-year mortality [48]. The bias assessment of the studies that investigated mixed interventions showed a trend towards high risk for bias (one trial with “low”, two trials with “some concerns” and three trials with high risk of bias). In summary, mixed interventions were hard to interpret and no recommendation can be derived from this. Further trials should focus on simple or multiple nutritional intervention compared with a control group. An evaluation of nutritional intervention is generally difficult and subject to confounding factors, as compliance is often not fully assessed. With regard to nutritional counselling, compliance is very individual and depends on the counsellor–client situation. In the presented studies, the actual total amount of consumed nutrients/food was often not stated. A dose–response relationship therefore cannot be derived.

A comparison of the results of this review with other reviews from this field shows heterogeneous results. A narrative review focusing on the efficacy of nutritional interventions in cachectic PaCa patients concluded that nutritional counselling to increase energy and protein requirements should be the first step, followed by dietary supplements and PN [36]. This is not in line with our results. We conclude in our review that nutritional counselling should be given as a complementary measure and EN or immunonutrition with dietary supplements should be prioritized. In line with our results are two reviews which showed a positive effect in gastrointestinal cancer/PaCa patients on postoperative infectious complications and shorter length of stay in hospital with preoperative immunonutrition [37,38]. Furthermore, in line with our results is another systematic review in patients undergoing pancreaticoduodenectomy focused on the perioperative nutritional supplementation, which concluded that attention should be paid to preoperative nutritional optimization and nutritional support should be delivered in the postoperative period with cyclical enteral nutrition [32]. In addition to the results of this review, modern supports through in-app interventions have also shown success in terms of nutritional status in an RCT with PaCa patients [71]. A further recent analysis demonstrated a clear advantage in median survival of EN or PN over oral nutrition in advanced cancer-related cachexia [72].

The risk of bias assessment showed a large number of RCTs with high and moderate risk of bias. From 26 studies, 11 were rated as high risk and 11 as medium risk. Only four studies had a low risk of bias according to Cochrane’s RoB2 assessment. The impact of the data is therefore generally difficult. The high number of studies assessed as high risk may be attributable to the high standard of the assessment tool. Due to the impracticability of the meta-analysis and the overall high risk of bias in the quality assessment, the results should be treated with caution. Furthermore, previous studies rarely used placebos in control groups. This can lead to bias because the control group does not expect positive effects and may not receive the same attention by study personnel. Although a large number of studies were included in this review, the sample sizes of the individual studies were very heterogeneous and often very small. Underpowered studies can also lead to bias in results, especially because no meta-analysis could be calculated. Likewise, bias in results can occur because studies with different entities were included if they contained PaCa. A separate analysis was not reported. An analysis of studies that only included PaCa patients would have minimized the risk of bias with regard to the entities but would have greatly minimized the number of studies to be included. Many studies were analysed by intention-to-treat-analysis, which appears appropriate, but it should be noted that the intervention might have larger effects if followed successfully. The timing of the start

of the interventions was also heterogeneous. This makes direct comparisons between studies difficult.

There are limitations that should be taken into consideration. The most important limitation lies in the heterogeneous outcomes. Therefore, a meta-analysis could not be calculated. Furthermore, the search in Pubmed did not lead to a complete result. This is shown by the high number of studies that were added to the review by looking at the bibliographies and by hand searching. Searching more databases and using mesh terms could have improved the search. The heterogeneous literature and number of trials with high risk of bias were further limitations.

The greatest strength of our review is that different forms of nutritional interventions were considered. This gives the reader a good overall view regarding the effects of the nutritional interventions. The entire research process of two reviewers followed the Prisma Guidelines and the standards of the Cochrane Handbook in order to conduct systematic reviews throughout the process. In case of discrepancies, a third independent person was consulted.

In addition to certain amino acids and omega-3 fatty acids, in future trials more attention should also be paid to micronutrients via individual blood levels, so that the focus is not only on macronutrients and on calorie balance. This is because micronutrients such as selenium and copper also show a direct influence on the development of PaCa and survival time [73]. In order to have a larger database in the field of nutrition interventions and to be able to derive evidence-based recommendations, more RCTs on PN, EN and dietary supplements should be conducted. Further, RCTs on anti-inflammatory supplements and anti-inflammatory diets should be planned.

5. Conclusions

This systematic review investigated the effects of different nutritional interventions to treat cachexia, malnutrition and weight loss in patients with PaCa. PN was associated with frequent complications. EN showed positive effects on length of stay in hospital, complications, cytokines and weight loss. Dietary supplements enriched with omega-3 fatty acids maintained and possibly increased body weight and lean body mass. After weighing the advantages and disadvantages of each intervention, an individualized diet should be administered depending on the patient's condition or whenever possible consisting of EN or dietary supplements as immunonutrition enriched with omega-3 fatty acids and specific amino acids. However, due to the heterogeneity of the data, clear recommendations for these interventions are not possible.

Supplementary Materials: The following supporting information are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/cancers14092212/s1>, Figure S1: Tumour cachexia [29].

Author Contributions: Conceptualization, A.E., F.R. and I.R.; methodology, A.E., F.R., J.K., I.R. and S.K.; validation, A.E., J.K. and S.K.; formal analysis, A.E., J.K. and S.K.; investigation, A.E. and J.K.; resources, F.R.; data curation, A.E.; writing—original draft preparation, A.E.; writing—review and editing, A.E., J.K., F.R., I.R. and S.K.; visualization, A.E.; supervision, F.R., I.R. and J.K.; project administration, F.R. and I.R. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Seufferlein, T.; Porzner, M.; Becker, T.; Budach, V.; Ceyhan, G.; Esposito, I.; Fietkau, R.; Follmann, M.; Friess, H.; Galle, P.; et al. S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom. *Z. Gastroenterol.* **2013**, *51*, 1395–1440. [CrossRef] [PubMed]
2. Conlon, K.C.; Klimstra, D.S.; Brennan, M.F. Long-Term Survival after Curative resection for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Clinicopathologic Analysis of 5-Year Survivors. *Ann. Surg.* **1996**, *223*, 273–279. [CrossRef] [PubMed]

3. Imamura, M.; Doi, R.; Imaizumi, T.; Funakoshi, A.; Wakasugi, H.; Sunamura, M.; Ogata, Y.; Hishinuma, S.; Asano, T.; Aikou, T.; et al. A randomized multicenter trial comparing resection and radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer. *Surgery* **2004**, *136*, 1003–1011. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
4. Wagner, M.; Redaelli, C.; Lietz, M.; Seiler, C.A.; Friess, H.; Büchler, M.W. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br. J. Surg.* **2004**, *91*, 586–594. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
5. Fearon, K.C.; Baracos, V.E. Cachexia in pancreatic cancer: New treatment options and measures of success. *HPB (Oxford)* **2010**, *12*, 323–324. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
6. Kraft, M.; Kraft, K.; Gärtner, S.; Mayerle, J.; Simon, P.; Weber, E.; Schütte, K.; Stieler, J.; Koula-Jenik, H.; Holzhauer, P.; et al. L-Carnitine-supplementation in advanced pancreatic cancer (CARPAN)—A randomized multicentre trial. *Nutr. J.* **2012**, *11*, 52. [\[CrossRef\]](#)
7. Davidson, W.; Ash, S.; Capra, S.; Bauer, J. Weight stabilisation is associated with improved survival duration and quality of life in unresectable pancreatic cancer. *Clin. Nutr.* **2004**, *23*, 239–247. [\[CrossRef\]](#)
8. Richter, E.; Denecke, A.; Klapdor, S.; Klapdor, R. Parenteral Nutrition Support for Patients with Pancreatic Cancer—Improvement of the Nutritional Status and the Therapeutic Outcome. *Anticancer Res.* **2012**, *32*, 2111–2118.
9. Bosaeus, I.; Daneryd, P.; Svanberg, E.; Lundholm, K. Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. *Int. J. Cancer* **2001**, *93*, 380–383. [\[CrossRef\]](#)
10. Fearon, K.C.; Barber, M.D.; Falconer, J.S.; McMillan, D.C.; Ross, J.A.; Preston, T. Pancreatic cancer as a model: Inflammatory mediators, acute-phase response, and cancer cachexia. *World J. Surg.* **1999**, *23*, 584–588. [\[CrossRef\]](#)
11. Tisdale, M.J. Cachexia in cancer patients. *Nat. Rev. Cancer* **2002**, *2*, 862–871. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Laviano, A.; Meguid, M.M.; Inui, A.; Muscaritoli, M.; Rossi-Fanelli, F. Therapy insight: Cancer anorexia-cachexia syndrome—when all you can eat is yourself. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* **2005**, *2*, 158–165. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Prokopchuk, O.; Steinacker, J.M.; Nitsche, U.; Otto, S.; Bachmann, J.; Schubert, E.C.; Friess, H.; Martignoni, M.E. IL-4 mRNA Is Downregulated in the Liver of Pancreatic Cancer Patients Suffering from Cachexia. *Nutr. Cancer* **2017**, *69*, 84–91. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Gellrich, N.-C.; Handschel, J.; Holtmann, H.; Krüskemper, G. Oral cancer malnutrition impacts weight and quality of life. *Nutrients* **2015**, *7*, 2145–2160. [\[CrossRef\]](#)
15. Pressoir, M.; Desné, S.; Berchery, D.; Rossignol, G.; Poiree, B.; Meslier, M.; Traversier, S.; Vittot, M.; Simon, M.; Gekiere, J.P.; et al. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. *Br. J. Cancer* **2010**, *102*, 966–971. [\[CrossRef\]](#)
16. Fukuda, Y.; Yamamoto, K.; Hirao, M.; Nishikawa, K.; Maeda, S.; Haraguchi, N.; Miyake, M.; Hama, N.; Miyamoto, A.; Ikeda, M.; et al. Prevalence of Malnutrition among Gastric Cancer Patients Undergoing Gastrectomy and Optimal Preoperative Nutritional Support for Preventing Surgical Site Infections. *Ann. Surg. Oncol.* **2015**, *22* (Suppl. S3), 778–785. [\[CrossRef\]](#)
17. Latenstein, A.E.J.; Dijksterhuis, W.P.M.; Mackay, T.M.; Beijer, S.; van Eijck, C.H.J.; de Hingh, I.H.J.T.; Molenaar, I.Q.; van Oijen, M.G.H.; van Santvoort, H.C.; de van der Schueren, M.A.E.; et al. Cachexia, dietetic consultation, and survival in patients with pancreatic and periampullary cancer: A multicenter cohort study. *Cancer Med.* **2020**, *9*, 9385–9395. [\[CrossRef\]](#)
18. Vashi, P.; Popiel, B.; Lammersfeld, C.; Gupta, D. Outcomes of systematic nutritional assessment and medical nutrition therapy in pancreatic cancer. *Pancreas* **2015**, *44*, 750–755. [\[CrossRef\]](#)
19. Evans, W.J.; Morley, J.E.; Argilés, J.; Bales, C.; Baracos, V.; Guttridge, D.; Jatoi, A.; Kalantar-Zadeh, K.; Lochs, H.; Mantovani, G.; et al. Cachexia: A new definition. *Clin. Nutr.* **2008**, *27*, 793–799. [\[CrossRef\]](#)
20. Arends, J.; Bertz, H.; Bischoff, S.; Fietkau, R.; Herrmann, H.; Holm, E.; Horneber, M.; Hütterer, E.; Körber, J.; Schmid, I. 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). *Aktuel Ernähr.* **2015**, *40*, e1–e74. [\[CrossRef\]](#)
21. Bozzetti, F.; Arends, J.; Lundholm, K.; Micklewright, A.; Zurcher, G.; Muscaritoli, M. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin. Nutr.* **2009**, *28*, 445–454. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Fearon, K.; Strasser, F.; Anker, S.D.; Bosaeus, I.; Bruera, E.; Fainsinger, R.L.; Jatoi, A.; Loprinzi, C.; MacDonald, N.; Mantovani, G.; et al. Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. *Lancet Oncol.* **2011**, *12*, 489–495. [\[CrossRef\]](#)
23. Rock, C.L.; Doyle, C.; Demark-Wahnefried, W.; Meyerhardt, J.; Courneya, K.S.; Schwartz, A.L.; Bandera, E.V.; Hamilton, K.K.; Grant, B.; McCullough, M.; et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J. Clin.* **2012**, *62*, 243–274. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Valentini, L.; Volkert, D.; Schütz, T.; Ockenga, J.; Pirlich, M.; Druml, W.; Schindler, K.; Ballmer, P.; Bischoff, S.; Weimann, A.; et al. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM). *Aktuel Ernähr.* **2013**, *38*, 97–111. [\[CrossRef\]](#)
25. Cederholm, T.; Jensen, G.L.; Correia, M.I.T.D.; Gonzalez, M.C.; Fukushima, R.; Higashiguchi, T.; Baptista, G.; Barazzoni, R.; Blaauw, R.; Coats, A.; et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition—A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin. Nutr.* **2019**, *38*, 1–9. [\[CrossRef\]](#)
26. Argilés, J.M.; Busquets, S.; Stemmler, B.; López-Soriano, F.J. Cancer cachexia: Understanding the molecular basis. *Nat. Rev. Cancer* **2014**, *14*, 754–762. [\[CrossRef\]](#)

27. Patel, S.; Alvarez-Guaita, A.; Melvin, A.; Rimmington, D.; Dattilo, A.; Miedzybrodzka, E.L.; Cimino, I.; Maurin, A.-C.; Roberts, G.P.; Meek, C.L.; et al. GDF15 Provides an Endocrine Signal of Nutritional Stress in Mice and Humans. *Cell Metab.* **2019**, *29*, 707–718.e8. [\[CrossRef\]](#)
28. Aotani, N.; Yasui-Yamada, S.; Kagiya, N.; Takimoto, M.; Oiwa, Y.; Matsubara, A.; Matsuura, S.; Tanimura, M.; Tani-Suzuki, Y.; Kashihara, H.; et al. Malnutrition by European Society for Clinical Nutrition and Metabolism criteria predicts prognosis in patients with gastrointestinal and hepatobiliary-pancreatic cancer. *Clin. Nutr. ESPEN* **2021**, *42*, 265–271. [\[CrossRef\]](#)
29. Arends, J. Ernährung von Tumorpacienten. *Aktuel Ernähr.* **2012**, *37*, 91–106. [\[CrossRef\]](#)
30. Kasper, H. *Ernährungsmedizin und Diätetik*, 12., überarb. Aufl.; Elsevier, Urban & Fischer: München, Germany, 2014; ISBN 9783437420139.
31. Prado, C.M.; Anker, S.D.; Coats, A.J.S.; Laviano, A.; von Haehling, S. Nutrition in the spotlight in cachexia, sarcopenia and muscle: Avoiding the wildfire. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* **2020**, *12*, 3. [\[CrossRef\]](#)
32. Goonetilleke, K.S.; Siriwardena, A.K. Systematic Review of Peri-Operative Nutritional Supplementation in Patients undergoing Pancreaticoduodenectomy. *J. Pancreas* **2006**, *7*, 5–13.
33. Gilliland, T.M.; Villafane-Ferriol, N.; Shah, K.P.; Shah, R.M.; Tran, C.H.S.; Massarweh, N.N.; Silberfein, E.J.; Choi, E.A.; Hsu, C.; McElhany, A.L.; et al. Nutritional and Metabolic Derangements in Pancreatic Cancer and Pancreatic Resection. *Nutrients* **2017**, *9*, 243. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Zhao, Y.; Wang, C. Effect of ω -3 polyunsaturated fatty acid-supplemented parenteral nutrition on inflammatory and immune function in postoperative patients with gastrointestinal malignancy. *Medicine* **2018**, *97*, e0472. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
35. Ma, Y.J.; Yu, J.; Xiao, J.; Cao, B.W. The consumption of omega-3 polyunsaturated fatty acids improves clinical outcomes and prognosis in pancreatic cancer patients: A systematic evaluation. *Nutr. Cancer* **2015**, *67*, 112–118. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
36. Mitchell, T.; Clarke, L.; Goldberg, A.; Bishop, K.S. Pancreatic Cancer Cachexia: The Role of Nutritional Interventions. *Healthcare* **2019**, *7*, 89. [\[CrossRef\]](#)
37. Adiamah, A.; Skořepa, P.; Weimann, A.; Lobo, D.N. The Impact of Preoperative Immune Modulating Nutrition on Outcomes in Patients Undergoing Surgery for Gastrointestinal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann. Surg.* **2019**, *270*, 247–256. [\[CrossRef\]](#)
38. Yang, F.-A.; Chen, Y.-C.; Tiong, C. Immunonutrition in Patients with Pancreatic Cancer Undergoing Surgical Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients* **2020**, *12*, 2798. [\[CrossRef\]](#)
39. Kim, A.J.; Hong, D.S.; George, G.C. Diet-related interventions for cancer-associated cachexia. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2021**, *147*, 1443–1450. [\[CrossRef\]](#)
40. van der Meij, B.S.; Teleni, L.; McCarthy, A.L.; Isenring, E.A. Cancer cachexia: An overview of diagnostic criteria and therapeutic approaches for the accredited practicing dietitian. *J. Hum. Nutr. Diet.* **2020**, *34*, 243–254. [\[CrossRef\]](#)
41. Arends, J.; Bachmann, P.; Baracos, V.; Barthelemy, N.; Bertz, H.; Bozzetti, F.; Fearon, K.; Hütterer, E.; Isenring, E.; Kaasa, S.; et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin. Nutr.* **2017**, *36*, 11–48. [\[CrossRef\]](#)
42. Page, M.J.; McKenzie, J.E.; Bossuyt, P.M.; Boutron, I.; Hoffmann, T.C.; Mulrow, C.D.; Shamseer, L.; Tetzlaff, J.M.; Akl, E.A.; Brennan, S.E.; et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* **2021**, *372*, n71. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
43. Higgins, J.; Thomas, J.; Chandler, J. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, 2nd ed.; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, USA, 2019; ISBN 9781119536628.
44. Richardson, W.S.; Wilson, M.C.; Nishikawa, J.; Hayward, R.S. The well-built clinical question: A key to evidence-based decisions. *ACP J. Club* **1995**, *123*, A12–A13. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
45. Akita, H.; Takahashi, H.; Asukai, K.; Tomokuni, A.; Wada, H.; Marukawa, S.; Yamasaki, T.; Yanagimoto, Y.; Takahashi, Y.; Sugimura, K.; et al. The utility of nutritional supportive care with an eicosapentaenoic acid (EPA)-enriched nutrition agent during pre-operative chemoradiotherapy for pancreatic cancer: Prospective randomized control study. *Clin. Nutr. ESPEN* **2019**, *33*, 148–153. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
46. Ashida, R.; Okamura, Y.; Wakabayashi-Nakao, K.; Mizuno, T.; Aoki, S.; Uesaka, K. The Impact of Preoperative Enteral Nutrition Enriched with Eicosapentaenoic Acid on Postoperative Hypercytokinemia after Pancreatoduodenectomy: The Results of a Double-Blinded Randomized Controlled Trial. *Dig. Surg.* **2019**, *36*, 348–356. [\[CrossRef\]](#)
47. Bauer, J.; Capra, S.; Battistutta, D.; Davidson, W.; Ash, S. Compliance with nutrition prescription improves outcomes in patients with unresectable pancreatic cancer. *Clin. Nutr.* **2005**, *24*, 998–1004. [\[CrossRef\]](#)
48. Bourdel-Marchasson, I.; Blanc-Bisson, C.; Doussau, A.; Germain, C.; Blanc, J.-F.; Dauba, J.; Lahmar, C.; Terrebbonne, E.; Lecaille, C.; Ceccaldi, J.; et al. Nutritional advice in older patients at risk of malnutrition during treatment for chemotherapy: A two-year randomized controlled trial. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e108687. [\[CrossRef\]](#)
49. Braga, M. Perioperative Immunonutrition in Patients Undergoing Cancer Surgery. *Arch. Surg.* **1999**, *134*, 428. [\[CrossRef\]](#)
50. Braga, M.; Bissolati, M.; Rocchetti, S.; Beneduce, A.; Pecorelli, N.; Di Carlo, V. Oral preoperative antioxidants in pancreatic surgery: A double-blind, randomized, clinical trial. *Nutrition* **2012**, *28*, 160–164. [\[CrossRef\]](#)
51. Brennan, M.F.; Pisters, P.W.T.; Posner, M.; Quesada, O.; Shike, M. A Prospective Randomized Trial of Total Parenteral Nutrition After Major Pancreatic Resection for Malignancy. *Ann. Surg.* **1994**, *220*, 436–444. [\[CrossRef\]](#)
52. Daly, J.M.; Weintraub, F.N.; Shou, J.; Rosato, E.F.; Lucia, M. Enteral Nutrition During Multimodality Therapy in Upper Gastrointestinal Cancer Patients. *Ann. Surg.* **1995**, *221*, 327–338. [\[CrossRef\]](#)

53. Douglass, H.O.; Milliron, S.; Nava, H.; Eriksson, B.; Thomas, P.; Novick, A.; Holyoke, E.D. Elemental Diet as an Adjuvant for Patients with Locally Advanced Gastrointestinal Cancer Receiving Radiation Therapy: A Prospectively Randomized Study. *JPEN J. Parenter. Enter. Nutr.* **1978**, *2*, 682–686. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Fearon, K.C.H.; Von Meyenfeldt, M.F.; Moses, A.G.W.; van Geenen, R.; Roy, A.; Gouma, D.J.; Giacosa, A.; van Gossum, A.; Bauer, J.; Barber, M.D.; 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. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Gade, J.; Levring, T.; Hillingsø, J.; Hansen, C.P.; Andersen, J.R. The Effect of Preoperative Oral Immunonutrition on Complications and Length of Hospital Stay after Elective Surgery for Pancreatic Cancer—A Randomized Controlled Trial. *Nutr. Cancer* **2016**, *68*, 225–233. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Gavazzi, C.; Colatruglio, S.; Valoriani, F.; Mazzaferro, V.; Sabbatini, A.; Biffi, R.; Mariani, L.; Miceli, R. Impact of home enteral nutrition in malnourished patients with upper gastrointestinal cancer: A multicentre randomised clinical trial. *Eur. J. Cancer (Oxf. Engl. 1990)* **2016**, *64*, 107–112. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Giger, U.; Büchler, M.; Farhadi, J.; Berger, D.; Hüsler, J.; Schneider, H.; Krähenbühl, S.; Krähenbühl, L. Preoperative Immunonutrition Suppresses Perioperative Inflammatory Response in Patients with Major Abdominal Surgery—A Randomized Controlled Pilot Study. *Ann. Surg. Oncol.* **2007**, *14*, 2798–2806. [[CrossRef](#)]
58. Hamza, N.; Darwish, A.; O'Reilly, D.A.; Denton, J.; Sheen, A.J.; Chang, D.; Sherlock, D.J.; Ammori, B.J. Perioperative Enteral Immunonutrition Modulates Systemic and Mucosal Immunity and the Inflammatory Response in Patients with Periapillary Cancer Scheduled for Pancreaticoduodenectomy. *Pancreas* **2015**, *44*, 41–52. [[CrossRef](#)]
59. Hylander, A.; Bosaeus, I.; Svedlund, J.; Liedman, B.; Hugosson, I.; Wallengren, O.; Olsson, U.; Johnsson, E.; Kostic, S.; Henningsson, A.; et al. Supportive Nutrition on Recovery of Metabolism, Nutritional State, Health-Related Quality of Life, and Exercise Capacity after Major Surgery: A Randomized Study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2005**, *3*, 466–474. [[CrossRef](#)]
60. Jo, S.; Choi, S.-H.; Heo, J.-S.; Kim, E.-M.; Min, M.-S.; Choi, D.-W.; Seo, J.-M.; Chung, J.-C.; Kim, Y.-I. Missing Effect of Glutamine Supplementation on the Surgical Outcome after Pancreaticoduodenectomy for Periapillary Tumors: A Prospective, Randomized, Double-blind, Controlled Clinical Trial. *World J. Surg.* **2006**, *30*, 1974–1982. [[CrossRef](#)]
61. Klek, S.; Kulig, J.; Sierzega, M.; Szczepanek, K.; Szybiński, P.; Scislo, L.; Walewska, E.; Kubisz, A.; Szczepanik, A.M. Standard and immunomodulating enteral nutrition in patients after extended gastrointestinal surgery—A prospective, randomized, controlled clinical trial. *Clin. Nutr.* **2008**, *27*, 504–512. [[CrossRef](#)]
62. Klek, S.; Sierzega, M.; Szybiński, P.; Szczepanek, K.; Scislo, L.; Walewska, E.; Kulig, J. The immunomodulating enteral nutrition in malnourished surgical patients—A prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Clin. Nutr.* **2011**, *30*, 282–288. [[CrossRef](#)]
63. Krüger, J.; Meffert, P.J.; Vogt, L.J.; Gärtner, S.; Steveling, A.; Kraft, M.; Mayerle, J.; Lerch, M.M.; Aghdassi, A.A. Early Parenteral Nutrition in Patients with Biliopancreatic Mass Lesions, a Prospective, Randomized Intervention Trial. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0166513. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. Lobo, D.N.; Williams, R.N.; Welch, N.T.; Aloysius, M.M.; Nunes, Q.M.; Padmanabhan, J.; Crowe, J.R.; Iftikhar, S.Y.; Parsons, S.L.; Neal, K.R.; et al. Early postoperative jejunostomy feeding with an immune modulating diet in patients undergoing resectional surgery for upper gastrointestinal cancer: A prospective, randomized, controlled, double-blind study. *Clin. Nutr.* **2006**, *25*, 716–726. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Mori, R.; Matsuyama, R.; Taniguchi, K.; Goto, K.; Miyake, K.; Hiratani, S.; Homma, Y.; Ohta, Y.; Kumamoto, T.; Morioka, D.; et al. Efficacy of prolonged elemental diet therapy after pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: A pilot prospective randomized trial (UMIN000004108). *Clin. Nutr. ESPEN* **2019**, *34*, 116–124. [[CrossRef](#)]
66. Moses, A.W.; Slater, C.; Preston, T.; Barber, M.D.; Fearon, K.C. 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. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Park, J.S.; Chung, H.-K.; Hwang, H.K.; Kim, J.K.; Yoon, D.S. Postoperative Nutritional Effects of Early Enteral Feeding Compared with Total Parenteral Nutrition in Pancreaticoduodenectomy Patients: A Prospective, Randomized Study. *J. Korean Med. Sci.* **2012**, *27*, 261. [[CrossRef](#)]
68. Perinel, J.; Mariette, C.; Dousset, B.; Sielezneff, I.; Gainant, A.; Mabrut, J.-Y.; Bin-Dorel, S.; Bechwaty, M.E.; Delaunay, D.; Bernard, L.; et al. Early Enteral Versus Total Parenteral Nutrition in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy. *Ann. Surg.* **2016**, *264*, 731–737. [[CrossRef](#)]
69. Slotwinski, R.; Waldemar, L.O.; Lech, G.; Gulak, G.; Sylwia, M.S. Immunonutrition after major pancreatic surgery. *Cent. Eur. J. Immunol.* **2008**, *33*, 68.
70. Werner, K.; Küllenberg de Gaudry, D.; Taylor, L.A.; Keck, T.; Unger, C.; Hopt, U.T.; Massing, U. Dietary supplementation with n-3-fatty acids in patients with pancreatic cancer and cachexia: Marine phospholipids versus fish oil—A randomized controlled double-blind trial. *Lipids Health Dis.* **2017**, *16*, 104. [[CrossRef](#)]
71. Keum, J.; Chung, M.J.; Kim, Y.; Ko, H.; Sung, M.J.; Jo, J.H.; Park, J.Y.; Bang, S.; Park, S.W.; Song, S.Y.; et al. Usefulness of Smartphone Apps for Improving Nutritional Status of Pancreatic Cancer Patients: Randomized Controlled Trial. *JMIR Mhealth Uhealth* **2021**, *9*, e21088. [[CrossRef](#)]

-
72. Amano, K.; Maeda, I.; Ishiki, H.; Miura, T.; Hatano, Y.; Tsukuura, H.; Taniyama, T.; Matsumoto, Y.; Matsuda, Y.; Kohara, H.; et al. Effects of enteral nutrition and parenteral nutrition on survival in patients with advanced cancer cachexia: Analysis of a multicenter prospective cohort study. *Clin. Nutr.* **2021**, *40*, 1168–1175. [[CrossRef](#)]
 73. Lener, M.R.; Scott, R.J.; Wiechowska-Kozłowska, A.; Serrano-Fernández, P.; Baszuk, P.; Jaworska-Bieniek, K.; Sukiennicki, G.; Marciniak, W.; Muszyńska, M.; Kładny, J.; et al. Serum Concentrations of Selenium and Copper in Patients Diagnosed with Pancreatic Cancer. *Cancer Res. Treat.* **2016**, *48*, 1056–1064. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Nutritional Interventions in Pancreatic Cancer: A Systematic Review

Aline Emanuel, Julia Krampitz, Friederike Rosenberger, Sabine Kind and Ingeborg Rötzer

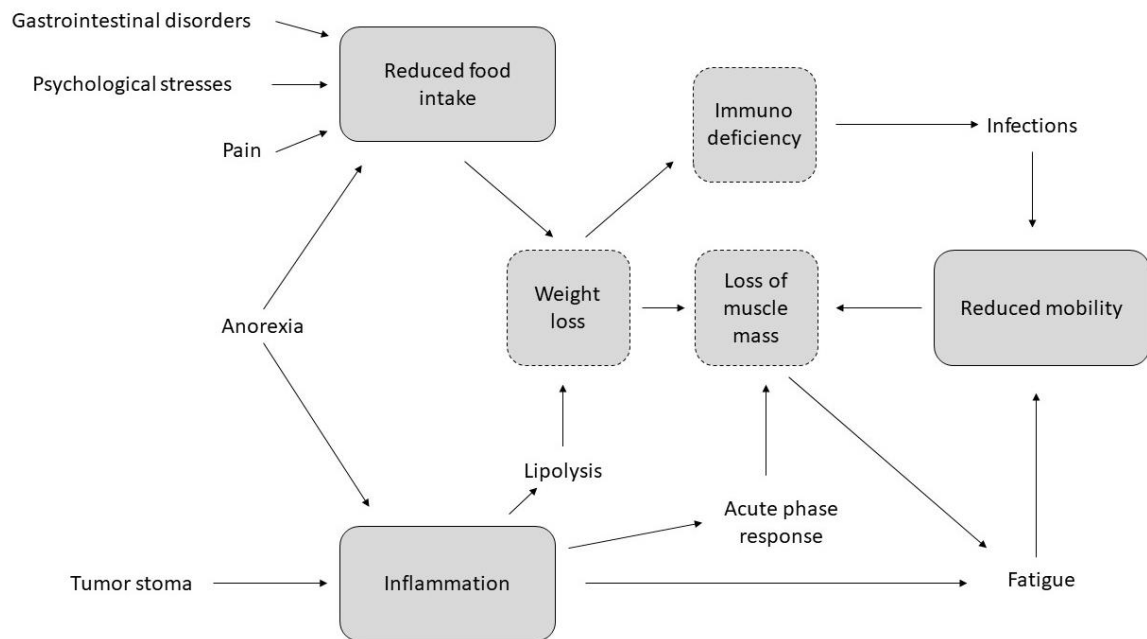


Figure S1: Tumour cachexia by Arends et al. 2012.

4.2 Publikation 2 [77]

Published in: Journal of Gastrointestinal Research and Practice

Issue: 4(1)

Pages: 1181

Impact Factor: 1,2 in 2024

Submitted: 09.01.2024

Accepted for publication: 06.02.2024

Published: 13.02.2024

Research Article

Open Access, Volume 4

Influence of protein intake on clinical and nutritional parameters in pancreatic cancer

Aline Emanuel¹; Friederike Rosenberger²; Julia Krampitz³; Christiane Decker-Baumann⁴; Angela Märten⁵; Dirk Jäger⁴; Ingeborg Rötzer^{4,6*}

¹Division of Nutrition Sciences, German University of Applied Sciences for Prevention and Health Management (DHfPG), 66123 Saarbruecken, Germany.

²Division of Health Sciences, German University of Applied Sciences for Prevention and Health Management (DHfPG), 66123 Saarbruecken, Germany.

³Division of Psychology and Pedagogy, German University of Applied Sciences for Prevention and Health Management (DHfPG), 66123 Saarbruecken, Germany.

⁴Department of Medical Oncology, National Center for Tumor Diseases (NCT), Heidelberg University Hospital, 69120 Heidelberg, Germany.

⁵Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Germany.

⁶Clinic for Oncology and Haematology, Northwest Hospital, UCT-Cancer University Center, 60488 Frankfurt am Main, Germany.

*Corresponding Author: Ingeborg Rötzer

Department of Medical Oncology, National Center for Tumor Diseases (NCT), Heidelberg University Hospital, 69120 Heidelberg, Germany.
Tel: +49-6221-5638233;
Email: ingeborg.roetzer@med.uni-heidelberg.de

Received: Jan 09, 2024

Accepted: Feb 06, 2024

Published: Feb 13, 2024

Archived: www.jjgastro.com

Copyright: © Rötzer I (2024).

Keywords: Nutritional status; Protein intake; Pancreatic cancer; Malnutrition; Cachexia; Survival.

Abbreviations: AE: Adverse Events; BCM: Body Cell Mass; BIA: Bio Impedance Analysis; BMI: Body-Mass-Index; BSNC: Best Supportive Nutritional Care; BW: Body Weight; CRP: C-Reactive Protein; Ctx: Chemotherapy; ECM: Extracellular Mass; FA: Folic Acid; HEN: Home Enteral Nutrition; HP: High Protein; mGPS: Modified Glasgow-Prognostic-Score; NP: Normal Protein; ONS: Oral Nutritional Supplement; PAL: Physical Activity Level; PN: Parenteral Nutrition; SAE: Serious Adverse Event; 5-FU: 5-Fluorouracil.

Abstract

Introduction: Nutritional status is an important determinant of survival in patients with advanced pancreatic cancer. However, the effects of protein intake on nutritional status are largely unknown. This analysis examined the influence of guideline-consistent protein intake over 13 weeks on clinical outcomes (survival, adverse events, modification of chemotherapy regimens) and nutritional status (body weight, phase angle, hand-grip strength, prealbumin, albumin, and C-reactive protein) in patients with advanced pancreatic cancer.

Methods: 15 patients in the PANUSCO study received nutritional counselling and some received additional parenteral nutrition. Patients were retrospectively divided into two groups: high protein (n=7) (≥ 1.5 g/kg body weight (including parenteral nutrition)) and normal protein (n=8) (< 1.5 g/kg body weight (including parenteral nutrition)) over time.

Results: There were no differences in clinical outcomes and no differences or changes in nutritional status between groups. Only C-reactive protein showed a decrease in normal protein group (p=0.031) and mGPS an improvement in high protein group (p=0.048) over time. There was a correlation between a lower mean protein intake and an increase in the modification of chemotherapy regimens (p=0.002).

Conclusion: Although, protein intake above the guideline recommendations may not have further beneficial effects on clinical outcomes and nutritional status, we could stabilize nutritional outcome parameters in both groups.

Introduction

Patients with advanced pancreatic cancer are often characterized by weight loss [1,2] tumor cachexia [3] malnutrition [4-7] and systemic inflammation [8]. This weight loss is associated with poor treatment outcome and survival time [9-14]. In addition, weight loss and malnutrition lead to reduced quality of life [13].

Common symptoms associated with weight loss in patients with advanced cancer are decreased body fat and lean body mass, decreased protein levels (especially albumin and prealbumin), decreased caloric and protein intake, decreased total caloric expenditure with increased resting caloric expenditure, increased inflammatory markers and other non-specific findings such as pain, fatigue or edemas [15]. Furthermore, patients often experience loss of appetite [16].

The European Palliative Care Research Collaborative confirms that there is sufficient evidence to support the relationship between nutritional interventions, nutritional status, and quality of life in people with cancer [17]. Adequate protein intake is considered particularly important in the prevention and treatment of malnutrition. Insufficient protein intake has been identified as an independent poor prognostic factor in patients with unresectable pancreatic cancer receiving chemotherapy (CTx) [18]. A daily protein-/amino acid intake of 1.2-1.5 g/kg of Body Weight (BW) is recommended for cancer patients, with up to 2 g/kg of BW in cases of severe inflammation [13].

In contrast, a recent RCT in mechanically ventilated nutritionally high-risk patients (not exclusively cancer patients in intensive care unit) raised doubt in the benefits of very high-dose protein intake. High-dose protein intake (parenteral & enteral) (≥ 2.2 g/kg/day) compared with usual-dose protein intake (parenteral & enteral) (≤ 1.2 g/kg/day) did not improve time to hospital discharge and no difference in 60-day mortality rate. A subgroup analysis showed even worse outcomes in patients with acute renal failure and high organ failure scores [19].

Several studies have analyzed the effect of protein intake on various parameters of survival and nutritional status in pancreatic cancer patients. A previously published observational study of patients with unresectable pancreatic cancer receiving CTx showed that daily protein intake was significantly higher in the surviving group (survival >12 months) than in the deceased group one month after the start of CTx, while baseline dietary intake was similar in both groups [18]. However, no parameters of nutritional status were obtained in addition to survival. Another study showed a significant increase in BW when patients with unresectable pancreatic cancer had a high compliance with a protein- and energy- dense oral nutritional supplement enriched with or without n-3 fatty acids [20]. Another trial of a protein and energy dense supplement enriched with n-3 fatty acids and antioxidants versus an isocaloric and isonitrogenous control supplement showed significant correlations in a post-hoc-dose-response analysis between supplement intake and weight gain and an increase in lean body mass in the n-3 fatty acid enriched supplement group [21]. However, a recent review shows that previous studies tend to focus on a very short intervention period of a few days before (two days) and after (five days) surgery [22].

Therefore, we aimed at investigating whether protein intake above the guideline recommendations over a longer period of 13 weeks affects clinical outcomes (survival, Adverse Events (AE), modification of CTx regimes) and nutritional status (BW, phase angle, handgrip strength, prealbumin, albumin, C-Reactive Protein (CRP)) in patients with advanced pancreatic cancer undergoing CTx. To do so, we retrospectively divided subgroups of an RCT according to the actual protein intake irrespective of how these proteins were supplied (oral, -supplements (ONS) or parenteral).

Materials & methods

Design and patient population

The data for this analysis are from the PANUSCO trial (NCT01362582). PANUSCO was a controlled, open-label, prospective, randomized, phase IIIb, multicenter trial with two parallel arms to investigate the effects of Parenteral Nutrition (PN) versus best supportive nutritional care (BSNC) on event-free survival in patients with advanced pancreatic cancer (Supplementary Figure S1) [23].

The study was terminated prematurely because the calculated sample size of 120 patients could not be achieved. In this secondary analysis, the available datasets from our center were evaluated in an exploratory way. Data sets from weekly visits from baseline (t1) to week 13 (t13) were analyzed.

Patients over 18 years of age with histologically confirmed advanced pancreatic adenocarcinoma who had received at least one prior CTx (gemcitabine-based) and experienced disease progression on this prior CTx were screened for participation. At enrolment, all patients received 5-fluorouracil (5-FU), folinic acid (FA) and oxaliplatin as second or higher line CTx [23].

Detailed inclusion and exclusion criteria are given in Table 1.

Endpoints

Primary endpoints of this exploratory analysis were clinical outcomes and the nutritional status. Clinical outcomes were defined as survival, AE and modification of CTx regimes. Nutritional status was defined as BW, phase angle, handgrip strength, prealbumin, albumin and CRP. Secondary outcomes were body-mass-index (BMI), body composition as the ratio of extracellular mass to body cell mass (ECM/BCM ratio), biceps size, modified Glasgow-Prognostic-Score (mGPS) and prognostic inflammatory and nutritional index (PINI). All values were assessed at week 1, 4, 7, 10 and 13.

Nutrition of the patients

All patients received BSNC, defined as weekly nutritional consultation (face-to-face or by phone) and recommendation by experienced nutritionists (PANUSCO intervention and control group). All types of ONS were allowed. Some patients (PANUSCO intervention group) received an additional PN (SMOFK-abiven®, Omegaven®, Frekavit fat soluble®, Frekavit water soluble novum® and Tracitrans plus®). The infusions contained 1150 kcal, 50 g amino acids, 125 g glucose and 43 g fat with fish oil, soybean oil, medium chain triglycerides and olive oil. The detailed compositions are given in Supplementary Table S1.

The actual administration of PN was recorded. All patients received the same composition of PN, it was considered supplemental. The infusion frequency per protocol was six times per week. PN was discontinued on the day of CTx.

The nutritional intervention as well as the CTx was administered until individual discontinuation criteria were met. For both arms, individual stopping criteria for the nutritional intervention were met if two of the following three criteria were present:

- (1) Weight loss >2% within the last seven days or caloric intake ≤ 500 kcal expected within the next five days,
- (2) Bio impedance analysis (BIA) phase angle and BCM with a deterioration >10% (in both parameters) compared to baseline assessment,
- (3) PINI-index >10 (only in patients with no sign of acute inflammation) [23].

Anthropometric data

The BW was recorded independently by the patients at home and asked at weekly visits. BMI was calculated from weight and height (weight [kg] / (height [m]²)). Handgrip strength was measured using a Jamar Hand Dynamometer (Sammons Preston, Bolingbrook, IL). Subjects performed three maximum force trials with the non-dominant hand. The maximum value of the non-dominant hand (in kg) was used for documentation. The biceps size was measured with a standard tape measure on the relaxed non-dominant arm at the midpoint of the upper arm between the acromion and olecranon. BIA was performed using a bioelectrical impedance analyzer (Data Input GmbH, Darmstadt) and conducted while patients were lying supine on a bed or examination table, with legs apart and arms not touching the torso. Electrodes were placed on the dorsum of the right foot and hand; the current-introducing electrodes were placed beyond the detector electrodes on the right hand. Resistance (R) and capacitance (Xc) was directly measured in ohms (0-1300) at 50.000 kHz, 0.8 mA for the estimation of phase angle and ECM/BCM ratio. The phase angle was calculated using the following equation: Phase angle = $(R/Xc) \times (180/\pi)$.

Blood markers

Venous blood samples of 7.5 mls were analyzed for prealbumin, albumin and CRP.

PINI is a scoring system that has been used to evaluate the nutritional status in critically ill subjects [24]. PINI was calculated with α 1-acid glycoprotein (AAGP (mg/l) $\times$ (CRP (mg/l)) / (albumin (g/l) $\times$ prealbumin (mg/l)). A score >30 indicates a life-threatening risk. High risk is present at 21-30, medium risk at 11-20, low risk at 1-10 and a minimal risk at less than one [25].

The mGPS is a combination of CRP and albumin levels; it reflects systematic inflammation and nutritional status. It has also been shown to have prognostic value in several tumours. A scoring system is used to define different score levels [26]. Score zero is defined as CRP ≤ 10 mg/l, score one as CRP >10 mg/l and score two as CRP >10 mg/l and a albumin <35 g/L [27].

Dietary protocol

Protein and caloric intake were documented weekly by nutritionists with 24-hour recall. Analysis was performed using the nutrition software DGE professional. Basal metabolic rate was calculated using the Harris/Benedict equation [28]. The basal

metabolic rate was multiplied by a Physical Activity Level (PAL) factor of 1.5 to determine the estimated total caloric requirement.

Adverse events

The documentation of National Cancer Institute "Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0" (CTCAE v4.0) was used to monitor symptomatic AE. AE were classified into five grades. Grade one stands for a mild AE, grade two for a moderate AE, grade three for a severe AE, grade four stands for life-threatening or disabling AE and grade 5 stands for death related to an AE. Independent of this classification, a Serious Adverse Event (SAE) was defined as one that at any dose results in death, is life-threatening, requires subject hospitalization or prolongation of existing hospitalization, results in persistent or significant disability/incapacity or was a congenital anomaly/birth defect.

Sample size

A total of 31 patients were enrolled in PANUSCO at our center, and data on protein intake were available for 27 patients. Data from patients who participated in the study for more than 12 weeks were analysed. Therefore, 15 patients were included in this secondary analysis.

Retrospective grouping

Two cluster sample groups were formed retrospectively to examine the effect of protein intake above the guideline recommendations on our defined outcomes. According to the ESPEN guideline [13], the first group ("High Protein" HP) was defined as ≥ 1.5 g protein/kg of BW on average over the 13 week analysis period and the second group ("normal protein" NP) as <1.5 g protein/kg of BW on average.

Of the 15 analysed patients, seven patients (47%) had an intake of ≥ 1.5 g protein/kg of BW and were assigned to the HP group. Of these, four patients were from the original PANUSCO intervention group (with PN). Eight patients (53%) had an intake of <1.5 g protein/kg of BW and were allocated to the NP group. All these patients were from the original PANUSCO control group (without additional PN).

Statistical analysis

Descriptive statistics (means and standard deviations) were performed for all outcome parameters. Missing data were imputed with the last available data. The data set did not meet the requirement for parametric statistical procedures. Wilcoxon tests were performed for all nutritional status outcomes and for each group to show the changes over the course of the 13-week intervention. Mann-Whitney U-Tests were performed for all nutritional status outcomes to show differences between the groups at baseline (t1), at the end of the analysis period (t13) and for change from t1 to t13 (delta). Mann-Whitney U-Tests were also performed for differences between the groups in number of AE and SAE. Survival was estimated using a Kaplan Meier curve and the log rank test. Fisher's exact tests were used for comparison of some patients' characteristics and for comparison of the frequency distribution of the present mGPS, AE, SAE and modification of CTx regimes. Spearman's rank correlation test was performed to test the correlation between mean protein intake over time with a) the changes in all outcome variables of nutritional status, b) AE and c) modification of CTx regimes. All tests were performed with exact significance and were two-tailed. $P < 0.05$ indicates statistical significance. The

Results

Patients' characteristics

The clinical characteristics of the patients at t1 are shown in Table 2. There were no significant baseline differences between the groups in terms of gender, age, body weight, BMI and surgery.

Outcomes

Clinical outcomes

Survival: A 13-week protein supplementation above guideline recommendations did not result in a survival benefit ($p=0.502$, Figure 1).

Adverse events: There were various AE in both groups, including diarrhea, fatigue, nausea, anemia or vomiting. Only two patients (both HP) showed no AE over 13 weeks. The mean number of AE per person was 6.86 ± 9.512 in HP and 8.00 ± 4.840 in NP. There were no significant differences between groups in presence of SAE ($p=0.467$) and AE ($p=0.200$). In addition, there were no significant correlations between the number of SAE or AE (grade 1-5) and the mean protein intake over time. The number of AE and SAE is shown in Table 3.

Modification of chemotherapy regimes: There was a significant correlation between more modification of CTx with lower mean protein intake over time in g ($p=0.031$) and g/kg BW ($p=0.002$). There was a trend towards more modification of CTx in NP ($p=0.077$). There was no modification of CTx in HP. In NP, four patients experienced interruptions (two times) and reductions (five times) (reasons: low platelet count, toxicity, diarrhea, tooth extraction).

Nutritional status: The primary outcome measures of nutritional status are shown in Table 4.

Body weight: BW did not change in either group, and the development over time was not significantly different between groups ($p=0.121$).

Phase angle: Phase angle did not change in either group, and the development over time was not significantly different between groups ($p=0.889$).

Handgrip strength: Handgrip strength did not change in either group, and the development over time was not significantly different between groups ($p=0.888$).

Prealbumin: Prealbumin did not change in either group, and the development over time was not significantly different between groups ($p=0.757$).

Albumin: Albumin did not change in either group, and the development over time was not significantly different between groups ($p=0.979$).

CRP: CRP did not change in HP. In NP there was a significant decrease from t1 to t13 ($p=0.031$). The development over time was significantly different between groups ($p=0.039$). There was a significant correlation between a higher mean protein intake (g/kg BW) during t1 to t13 and an increase in CRP during t1 to t13 ($p=0.016$) (Figure 3).

All other correlations were not significant.

Secondary outcomes

In HP and NP, mean BMI showed no significant change between t1 and t13. There were no significant differences between the groups at t1 and t13 and no significant difference in the change of BMI ($p=0.128$). In HP and NP, mean ECM/BCM showed no significant change between t1 and t13. There were no significant differences between the groups at t1 and t13 and no significant difference in change of ECM/BCM ratio ($p=0.444$). In HP and NP, mean biceps size showed no significant change between t1 and t13. There were no significant differences between the groups at t1 and t13, but a trend towards a smaller biceps size in HP at t1 ($p=0.064$) and there was no significant difference in change in biceps ($p=0.128$). In HP there was a significant worsening in mGPS from t1 to t13 ($p=0.048$). In NP there was no significant change from t1 to t13. Furthermore, there were no significant differences in mGPS in HP versus NP at t1 and t13 and there was no significant difference in change in mGPS ($p=0.221$). In HP, mean PINI showed no significant change between t1 and t13. In NP, mean PINI showed a trend towards a decrease ($p=0.063$). There were no significant differences between the groups at t1 and t13 and no significant difference in the change of PINI ($p=0.157$).

Caloric intake from all sources

In HP, mean caloric intake was 2601 ± 748 kcal at t1 and 2815 ± 663 kcal at t13. The mean change in caloric intake from t1 to t13 was 214 ± 540 kcal/day. Mean difference from calculated energy requirement was 621 ± 639 kcal at t1 and 796 ± 662 kcal at t13. Mean change in difference to calculated energy requirement from t1 to t13 was 174 ± 520 kcal/day.

In NP, mean caloric intake was 2083 ± 725 kcal at t1 and 2213 ± 719 kcal at t13. The mean change in caloric intake from t1 to t13 was 130 ± 838 kcal/day. Mean difference from calculated energy requirement was 28 ± 491 kcal at t1 and 171 ± 736 kcal at t13. The mean change in difference to calculated energy requirement from t1 to t13 was 143 ± 852 kcal/day.

Caloric intake was not significantly different between groups at t1 ($p=0.232$) and t13 ($p=0.152$). There were no significant changes in caloric intake from t1 to t13 within HP ($p=0.453$) and NP ($p=0.547$). The difference to calculated energy requirement was not significantly different, but there were trends between groups at t1 ($p=0.094$) and t13 ($p=0.094$). There were no significant changes in the difference to calculated energy requirement from t1 to t13 within HP ($p=0.375$) and NP ($p=0.547$).

Protein intake

In HP, mean protein intake was 115.0 ± 34.5 g at t1 and 116.8 ± 43.5 g at t13. The mean change in protein intake from t1 to t13 was 1.7 ± 17.2 g. The mean protein intake in g/kg BW was 1.8 ± 0.6 at t1 and 1.8 ± 0.7 g at t13. The mean change in protein intake from t1 to t13 was 0.0 ± 0.3 g/kg BW.

In NP, mean protein intake was 87.4 ± 36.5 g at t1 and 79.1 ± 26.2 g at t13. The mean change in protein intake from t1 to t13 was -8.3 ± 39.3 . The mean protein intake in g/kg BW was 1.3 ± 0.4 at t1 and 1.2 ± 0.3 g at t13. The mean change in protein intake from t1 to t13 was -0.1 ± 0.6 g/kg BW.

Protein intake in gram was not significantly different between groups at t1 ($p=0.189$) and t13 ($p=0.152$). There were no significant changes in protein intake from t1 to t13 within HP ($p=0.938$) and NP ($p=0.945$). Protein intake in g/kg BW was significantly different between groups at t1 ($p=0.040$) and t13

($p=0.036$). There were no significant changes in protein intake in g/kg BW from t1 to t13 within HP ($p=0.563$) and NP ($p=0.781$).

Figure 4 shows the individual protein intakes including PN. It is interesting to note that protein intakes varied widely over the 13 weeks.

The patients with PN($n=4$) received this intervention 5.05 ± 0.92 times per week over the complete intervention period. PN contributed to 37.3% (mean) (28.6-56.1 %) of the total protein intake. As PN was not taken regularly, mean values were calculated over the course of the 13 weeks. These values were added to the oral protein intake. With regard to the administration of PN, it was found that the dose described in the methods was not consistently given. The protocols showed deviations from the study protocol in the infusion frequency. This inconsistency is due to individual patient tolerances and adherence.

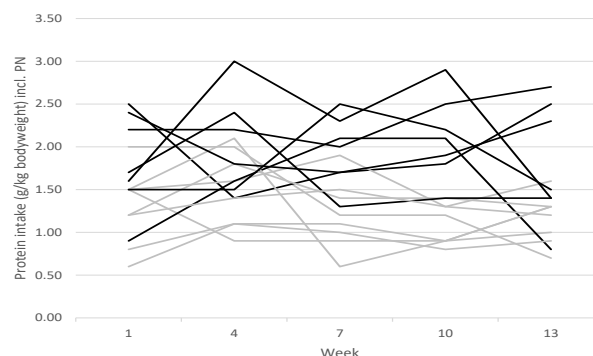


Figure 4: Protein intakes (incl. PN) t1-t13 (black: high protein group, grey: normal protein group).

Table 1: Eligibility criteria [23].

Inclusion criteria	Exclusion criteria
Written informed consent	Major surgery <4 weeks prior to enrolment
Histological confirmed advanced pancreatic adenocarcinoma	Weight loss >2% within the last seven days or caloric intake ≤ 500 kcal expected within the next five days
At least one previous chemotherapy (gemcitabine-based)	PINI ¹ >10
≥ 18 years old	Pregnancy or breastfeeding
Body weight ≥ 50 and ≤ 95 kg	>4 weeks of PN within the last 6 months PN <4 weeks prior to enrolment
Body-Mass-Index ≥ 19 kg/m ²	Vulnerable populations (e.g. subjects incapable of giving consent personally)
Willingness to perform pre-double-barrier contraception during study	Subject selection conflicts with warnings, precautions and contraindications stated for any investigational product
Expected life expectancy >3 months	

¹PINI: Prognostic Inflammatory and Nutritional Index.

Table 2: Patient characteristics (t1).

	High protein n=7	Normal protein n=8	P Value
Gender (M/F)	5/2	4/4	0.608 ¹
Age (years)	67 $\pm$ 4.4	68 $\pm$ 6.5	0.592 ²
Body weight (kg)	63.3 $\pm$ 7.7	68.5 $\pm$ 15.3	0.779 ²
Body-Mass-Index (kg/m ²)	21.7 $\pm$ 2.4	24.4 $\pm$ 2.8	0.161 ²
Surgery (yes/no)	5/2	6/2	1.000 ¹
PANUSCO intervention/control group (n)	4/3	0/8	0.026¹
$\emptyset$ Protein intake (g) t1-t13	125.1 $\pm$ 20.7	84.3 $\pm$ 22.2	0.004²
$\emptyset$ Protein intake (g/kg BW) t1-t13	1.9 $\pm$ 0.3	1.2 $\pm$ 0.2	<0.001²

Values are given as mean $\pm$ S.D. except for gender (males (M) and females (F)) and surgery. Values for protein intake included parenteral nutrition. ¹Pearson-Chi-Square; ²Mann-Whitney U-Test.

Table 3: Number of adverse events.

Grade	High protein (n)	Normal protein (n)	P Value
1	21	33	0.290
2	16	22	0.604
3	10	9	0.600
4	1	0	0.467
5	0	0	1.000
SAE	0	6	0.467

Mann-Whitney U-Test.

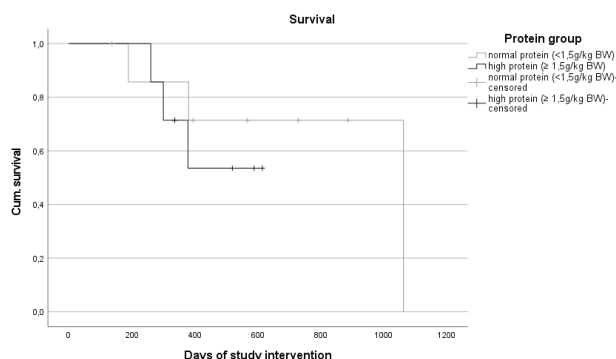


Figure 1: Survival in days.

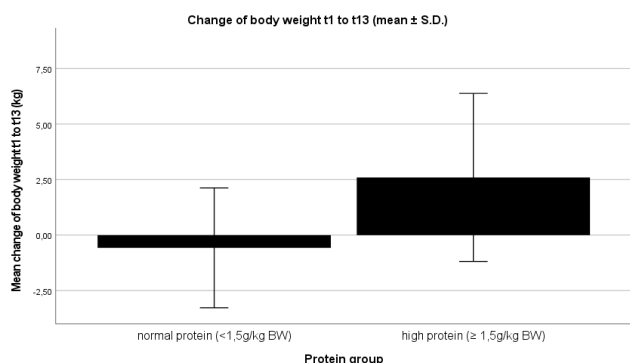


Figure 2: Change in body weight (kg) of both groups between t1 and t13 (mean $\pm$ S.D.).

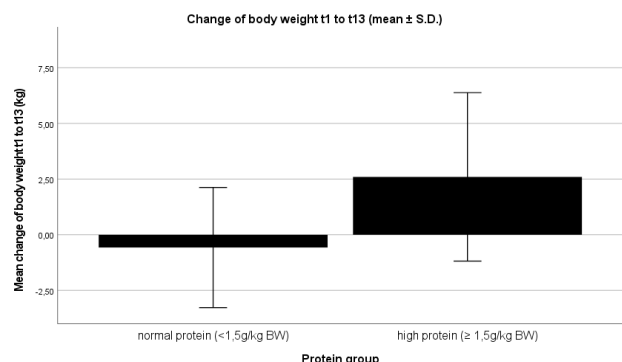


Figure 3: Change in CRP in correlation to mean protein intake t1 to t13.

Table 4: Nutritional outcome parameters.

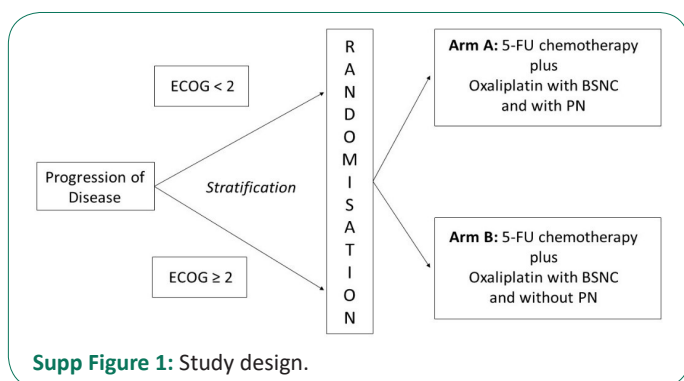
	High protein			Normal protein				
	T1	T13	Sign. ¹	T1	T13	Sign. ¹	Sign. ²	Sign. ³
Primary endpoints								
Body weight (kg)	63.3±7.7	65.9±8.7	0.156	68.5±15.3	67.9±15.3	0.531	0.779	0.929
Phase angle (°)	4.6±0.6	4.8±0.5	0.344	4.6±0.9	5.0±0.6	0.453	0.956	0.761
Handgrip strength (kg)	30.9±6.6	30.1±10.1	0.563	24.9±9.2	24.8±9.7	0.938	0.161	0.447
Prealbumin (mg/L)	186±61	207±63	0.500	160±53	189±61	0.172	0.377	0.575
Albumin (g/L)	39.0±1.3	38.3±3.9	1.000	38.5±3.4	38.7±1.7	0.945	0.843	0.799
CRP (mg/L)	7.7±5.9	11.0±14.2	0.438	13.2±14.7	3.9±3.3	0.031	0.440	0.978
Secondary endpoints								
BMI (kg/m²)	21.7±2.4	22.6±2.6	0.156	24.4±2.8	24.2±3.1	0.578	0.161	0.268
ECM/BCM ratio	1.3±0.2	1.2±0.2	0.156	1.4±0.4	1.3±0.3	1.000	0.955	0.867
Biceps size (cm)	24.5±3.3	25.9±3.3	0.156	27.5±2.3	25.8±4.7	0.453	0.064	0.931
mGPS 0 (n)	5	5	0.048 ⁴	4	7	0.500 ⁵	0.608 ⁶	0.323 ⁷
mGPS 1 (n)	2	0		2	1			
mGPS 2 (n)	0	2		2	0			
PINI	1.2±1.2	2.4±4.2	0.813	4.4±8.9	0.5±0.7	0.063	0.405	0.915

Values, except mGPS, are given as mean ± S.D. ¹Wilcoxon Test for changes from t1 to t13 within group; ²Mann-Whitney U-Test for differences between the groups at t1; ³Mann-Whitney U-Test for differences between the groups at t13; ⁴Fisher's exact test t1 to t13 in HP; ⁵Fisher's exact test t1 to t13 in NP; ⁶Fisher's exact test t1 HP vs. NP; ⁷Fisher's exact test t13 HP vs. NP.

Supplementary materials.

Supp Table 1: Nutritional composition.

Nutrition	Dosing
SMOFKabiven®	was administered overnight, containing 1100 kcal in 986 ml. 986 ml emulsion for infusion contained: Amino acids (50 g), glucose (125 g) and fat (38 g) with 30% soybean oil, 30% medium chain triglycerides, 25% olive oil and 15% fish oil. The parentally prescribed calorie intake of 1100 kcal was the same for all subjects in original PANUSCO intervention group and did not depend on body weight or nutritional status. This was not a total PN. The recommended infusion rate was 0.25 g glucose/kg body weight/hour and should not exceed 0.15 g glucose/kg body weight/hour, which was equivalent to 0.75 ml SMOFKabiven® /kg body weight/hour.
Omegaven®	50 ml (=5 g fish oil) containing 50 kcal was administered together with SMOFKabiven® as an omega-three fatty acid supplement. The compatibility of SMOFKabiven® and Omegaven® was guaranteed by the manufacturer Fresenius Kabi Deutschland GmbH.
Frekavit fat-soluble®	was administered overnight together with SMOFKabiven®. For adult patients, the recommended daily dose was 10 ml (one ampoule). 10 ml emulsion for infusion contained: Retinol palmitate (1.941 mg) corresponding to retinol (0, 99 mg), phyto-menadione (150 mg), ergocalciferol (5 mg) and all-rac- α -tocopherol (10 mg). The parenteral intake of Frekavit fat-soluble® was the same for all subjects in original PANUSCO intervention group and did not depend on body weight or nutritional status. The infusion should be completed within 24 hours of preparation to avoid microbiological contamination. The remaining contents of the ampoules were to be discarded and not stored for later use.
Frekavit water-soluble novum®	was an infusion concentrate of water-soluble vitamins. It was administered overnight together with SMOFKabiven®. The recommended daily dose for adult patients was the content of one ampoule. One ampoule contained: Thiamine mononitrate (3.1 mg), riboflavin sodium phosphate (4.9 mg), nicotinamide (40 mg), pridoxine hydrochloride (4.9 mg), sodium pantothenate (16.5 mg), sodium ascorbate (113 mg), biotin (60 µg), folic acid (0.40 mg) and cyanocobalamin (5.0 µg). The parenteral intake of Frekavit fat-soluble® was the same for all subjects in original PANUSCO intervention group and did not depend on body weight or nutritional status.
Tracitrans plus®	was a concentrate for the preparation of an infusion solution to cover the basal to moderately increased a requirement of trace elements. The recommended daily dose of Tracitrans plus® in adult patients was 10 ml (one ampoule). 10 ml concentrate for the preparation of an infusion solution contained: Zn++ (100 µmol), Mn++ (5 µmol), Cu++ (20 µmol), Fe+++ (20 µmol), MoO ₄ - (-0.2 µmol), SeO ₃ - (-0.4 µmol), I- (1 µmol), F- (50 µmol), Cr+++ (0.2 µmol), Na+ (<65 µmol), K+ (<10 µmol) and Cl- (351 µmol).



Discussion

The aim of this secondary analysis was to analyze whether protein intake above the guideline recommendations affects clinical outcomes (survival, AE, modification of CTx regimes) and nutritional status (BW, phase angle, handgrip strength, pre-albumin, albumin and CRP) in patients with advanced pancreatic cancer undergoing CTx who were followed up for 13 weeks. There were no differences in clinical outcome parameters and no differences or changes in nutritional status parameters between the groups. However, there was a significant correlation between an increasing number of modification of CTx regimes and a lower mean protein intake over time.

Protein intake was focused in this analysis, as this macronutrient is thought to contribute to improved clinical outcomes. As all patients received weekly nutritional consultations as BSNC and were allowed to supplement freely, no difference in protein and caloric intake could be guaranteed. Therefore, in this secondary analysis, new groups were created according to protein intake. So, two distinct groups could be compared.

The cut-off value of 1.5 g protein/kg BW was chosen because various guidelines recommend 1.2 to 1.5 g for cancer or other clinical conditions [13,29-31]. This is because of the increased whole-body protein turnover [32] and the net protein loss [33] (e.g. due to inactivity or inflammation) in cancer patients. However, other recommendations are even higher (1.2-2.0 g/kg BW) [34]. It has not yet been clarified what the actual protein and amino acid requirements are, or whether higher intakes are beneficial. In tumour patients, it is thought that the anabolic resistance that often occurs is due to a higher threshold for stimulation of the protein synthesis than in healthy individuals [35]. A protein intake of less than 1.2 g/kg BW is associated with muscle wasting during treatment [36]. Other studies using PN and high protein intakes (2 g/kg BW) in severely malnourished cancer patients also showed no negative effects on metabolism [37]. If renal function is normal, these high doses are considered safe [38]. An umbrella review also showed no risk to renal health with protein intakes above 0.8 g/kg BW (the official German recommendation) in healthy and sick people [39]. Studies in weight training suggest protein intake of 0.4-0.5 g/kg BW per meal to build muscle mass. With 3-6 meals per day, this results in recommendations of 1.2-3.0 g/kg BW [40,41]. Another study of resistance training shows no significant difference between very high protein intakes (4.4 g/kg BW) and high protein intakes (1.8 g/kg BW) and no significant change in BW, fat mass, fat-free mass and body fat over an 8-week intervention [42]. This suggests that pancreatic cancer patients need a high protein intake to stabilize muscle mass and minimize the effects of cachexia and weight loss.

One patient in our study had an exceptionally high protein intake of 3.0 g/kg BW at week four. He also showed a stable high protein intake at all other points of time. Beyond our analysis period, he showed a protein intake of 5.91 g/kg BW at week 34. As he was part of the original PANUSCO control group that did not receive PN, it must be concluded that he supplemented. Supplementation beyond the intervention was not recorded. There have been some studies with extremely high protein intakes (3.0-4.4 g/kg BW) in healthy, trained individuals showing no adverse effects [42-45], but no change in body composition with a mean protein intake of 2.9 g/kg BW over 16 weeks of intervention [44]. Therefore, it is important to record actual oral protein intake, rather than simply setting a protein intake target.

Clinical outcomes showed no differences. Our results are in line with a RCT (n=200) on this topic with a shorter intervention time of eight weeks [21]. The study investigated a high-protein and high-energy supplement enriched with omega-3 fatty acids and antioxidants versus an isocaloric and isonitrogenic supplement. In the intervention group, significantly higher protein intake was achieved through improvement in dietary intake. No differences in survival and occurrence of AE and SAE could be shown. Interestingly, we found a significant correlation between an increasing number of modification of CTx regimes and a lower mean protein intake over time. Therefore, it could be an indication that there is a higher treatment tolerance with higher mean protein intake. This is in line with two other tri-

als showed that a nutritional intervention had a positive effect/improvement on treatment-tolerance [46,47]. A further study showed a lower risk for CTx toxicity, which could be seen as an improvement in treatment tolerance when patients got a whey protein supplementation [48]. In the context of these studies, we can assume that our findings point in the right direction.

Outcome parameters of nutritional status also showed no differences between groups and did not change over time. BW, phase angle, handgrip strength, prealbumin and albumin remained stable. Our results are in line with another RCT which showed no association of higher energy- and protein intake and improvements in body weight and hand-grip strength [49]. In contrast, another RCT showed a positive correlation between protein intake and hand grip strength [50]. Looking at parenteral nutrition alone, a RCT showed no weight change when PN (energy, macro- and micronutrients) was compared with an isotonic electrolyte solution in patients with pancreatic cancer on fasting days (3 days) in hospital [51]. In contrast, a RCT showed a significant difference in BW between a Home Enteral Nutrition (HEN) versus nutritional counselling. While patients with HEN remained their BW stable after two months, patients with nutritional counselling lost BW [52]. Due to the different interventions, the results are difficult to compare. However, CRP showed a significant decrease from t1 to t13 in NP and a value below 10 mg/l at t13, which does not represent an acute inflammatory response [53]. Furthermore, we found a significant correlation of high protein intake and rising CRP. However, the observed effects might not be attributable to protein intake alone, but to the disease itself, acute infections, individual outliers or, therapy-related. The two extreme values in Figure 3 with a marked increase and a marked decrease in CRP showed no signs of infection on further study assessment. Therefore, the change in values could be attributed to the disease itself. In contrast to our findings, a RCT in non-cancer patients showed that a higher protein intake compared with a normal protein intake led to a significant reduction in CRP [54]. This confirms our suspicion that there is probably no real advantage of normal compared to high protein intake in terms of CRP. Therefore, this statistical result should not be considered as clinically relevant. Above all, it should not be used as a basis for protein intake recommendations.

Looking at the secondary outcome parameters, mGPS showed a significant decrease from t1 to t13 in HP. Two patients with mGPS1 changed to mGPS2, during the intervention, which is considered to be a sign of worsening inflammation and nutritional status. The deterioration of mGPS can be explained by the increase in CRP and the associated deterioration of albumin as a negative acute-phase protein. No changes in mGPS scores were observed in NP. As the mGPS score is a relevant predictor of disease progression and survival [55], this can be considered success. While this is unusual in our patient population without additional intervention, it might be attributable to the weekly BSNC.

Taken all clinical and nutritional outcomes together, our analysis showed that there were no significant differences and changes in both groups. However, we could show a stabilization in several parameters, which could be seen as a success in patients with pancreatic cancer. It was probably due to the good Nutritional Care (BSNC) of both groups that no differences could be observed. Therefore, BSNC might be recommended for this patient group. Whether a protein intake above the current guideline recommendations could be useful needs to be

investigated in a study with a larger sample and a larger difference in protein intake. A protein intake of more than 2 g protein/kg/BW is recommended in inflammatory conditions [13]. We could not form our groups according to the 2 g recommendation because there were not enough people who reached this target. Furthermore, in future studies, protein quality could be assessed in addition to protein quantity to learn whether it is relevant in the nutritional therapy of these patients.

A weakness of our analysis was the small sample size. Due to this, a possible existing effect might not have been demonstrated. A further limitation was the recording of the BW. The latter was only asked at the time of measurement and was not measured with a defined scale. This may have led to variations between participants. However, this is not relevant for the longitudinal analysis, as each patient always used the same scale and longitudinal analysis is based on within-patient changes. The basal metabolic rate was multiplied by a PAL factor of 1.5 in this analysis. This may have been a high factor. For patients with advanced pancreatic cancer, a PAL factor of 1.24 is recommended [56]. A positive and unique characteristic of this analysis was the long observation and analysis period. While most studies only looked at a few days before and after surgery [22], this analysis looked at the long-term effects of 13 weeks.

Conclusion

In summary, our 13-week analysis of patients with advanced pancreatic cancer revealed no benefit of protein intake above guideline recommendations (>1.5 g/kg BW) on clinical outcomes and the development of nutritional status. Both groups stayed stable in all parameters of nutritional status, which can be considered as success in this patient group. Both groups received nutritional counselling, which might be the reason for this success. However, we investigated only small groups. Therefore, larger studies are needed to confirm our findings.

Declarations

Conflicts of interest: The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements: We thank all patients of PANUSCO. Furthermore, we thank Sabine Kind for her support with the methodological design and statistical analysis.

Funding: This study was supported by the foundation 'Leben mit Krebs'.

References

- Davidson W, Ash S, Capra S, Bauer J. Weight stabilisation is associated with improved survival duration and quality of life in unresectable pancreatic cancer. *Clin Nutr*. 2004; 23(2): 239-47.
- Richter E, Denecke A, Klapdor S, Klapdor R. Parenteral Nutrition Support for Patients with Pancreatic Cancer - Improvement of the Nutritional Status and the Therapeutic Outcome. *Anticancer Research*. 2012; 32: 2111-8.
- Fearon KC, Baracos VE. Cachexia in pancreatic cancer: new treatment options and measures of success. *HPB (Oxford)*. 2010; 12(5): 323-4.
- Bosaeus I, Daneryd P, Svanberg E, Lundholm K. Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. *International Journal of Cancer*. 2001; 93(3): 380-3.
- Fearon KC, Barber MD, Falconer JS, McMillan DC, Ross JA, et al. Pancreatic cancer as a model: Inflammatory mediators, acute-phase response, and cancer cachexia. *World J Surg*. 1999; 23(6): 584-8.
- Tisdale MJ. Cachexia in Cancer Patients. *Nature*. 2002; 2: 862-71.
- Laviano A, Meguid MM, Inui A, Muscaritoli M, Rossi-Fanelli F. Therapy insight: Cancer anorexia-cachexia syndrome--when all you can eat is yourself. *Nat Clin Pract Oncol*. 2005; 2(3): 158-65.
- Prokopchuk O, Steinacker JM, Nitsche U, Otto S, Bachmann J, et al. IL-4 mRNA Is Downregulated in the Liver of Pancreatic Cancer Patients Suffering from Cachexia. *Nutrition and Cancer*. 2017; 69(1): 84-91.
- Valentini L, Volkert D, Schütz T, Ockenga J, Pirlich M, et al. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM). *Aktuel Ernährungsmed*. 2013; 38(2): 97-111.
- Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, Meyerhardt J, Courneya KS, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin*. 2012; 62(4): 243-74.
- Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011; 12(5): 489-95.
- Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr*. 2009; 28(4): 445-54.
- Arends J, Bertz H, Bischoff S, Fietkau R, Herrmann H, et al. 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). *Aktuel Ernährungsmed*. 2015; 40(05): e1-e74.
- Bozzetti F. Nutritional support in patients with oesophageal cancer. *Supportive Care in Cancer*. 2010; 18 Suppl 2: S41-50.
- Erickson N, Schaller N, Berling-Ernst A, Bertz H. *Ernährungspraxis Onkologie: Behandlungsalgorithmen, Interventions-Checklisten, Beratungsempfehlungen*. Stuttgart: Schattauer. 2017.
- Argilés JM, Meijnsing SH, Pallarés-Trujillo J, Guirao X, López-Soriano FJ. Cancer cachexia: A therapeutic approach. *Medicinal Research Reviews*. 2001; 21(1): 83-101.
- Radbruch L, Elsner F, Trottenberg P, Strasser F, Fearon KC. Clinical practice guidelines on cancer cachexia in advanced cancer patients with a focus on refractory cachexia. Aachen: Department of Palliative Medicine/ European Palliative Care Research Collaborative. 2010.
- Hasegawa Y, Ijichi H, Saito K, Ishigaki K, Takami M, et al. Protein intake after the initiation of chemotherapy is an independent prognostic factor for overall survival in patients with unresectable pancreatic cancer: A prospective cohort study. *Clin Nutr*. 2021; 40(7): 4792-8.
- Heyland DK, Patel J, Compher C, Rice TW, Bear DE, et al. The effect of higher protein dosing in critically ill patients with high nutritional risk (EFFORT Protein): An international, multicentre, pragmatic, registry-based randomised trial. *The Lancet*. 2023; 401(10376): 568-76.
- Bauer J, Capra S, Battistutta D, Davidson W, Ash S. Compliance with nutrition prescription improves outcomes in patients with unresectable pancreatic cancer. *Clinical Nutrition*. 2005; 24(6): 998-1004.
- Fearon KCH, Meyenfeldt MF, Moses AGW, van Geenen R, Roy

- A, 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(10): 1479-86. Available from: URL: <https://gut.bmj.com/content/gutjnl/52/10/1479.full.pdf>.
22. Emanuel A, Krampitz J, Rosenberger F, Kind S, Rötzer I. Nutritional interventions in pancreatic cancer: A systematic review. *Cancers* 2022. Available from: URL: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/9/2212>.
23. Mårten A, Wente MN, Ose J, Büchler MW, Rötzer I, et al. An open label randomized multicentre phase IIb trial comparing parenteral substitution versus best supportive nutritional care in subjects with pancreatic adenocarcinoma receiving 5-FU plus oxaliplatin as 2nd or higher line chemotherapy regarding clinical benefit - PANUSCO. *BMC Cancer*. 2009; 9(1): 225.
24. 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(1): 60-2.
25. Serón-Arbeloa C, Labarta-Monzón L, Puzo-Foncillas J, Mallor-Bonet T, Lafita-López A, et al. Malnutrition Screening and Assessment. *Nutrients*. 2022; 14(12).
26. McMillan DC. An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. *Proc Nutr Soc*. 2008; 67(3): 257-62.
27. Zürcher G, Arends J, Pirlich M. Tumorkachexie und Ernährungstherapie bei Krebserkrankungen. In: Biesalski HK, Bischoff SC, Pirlich M, Weimann A, editors. *Ernährungsmedizin-Nach dem Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer*. 5., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. 2018; 757.
28. Harris JA, Benedict FG. A Biometric Study of Human Basal Metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1918; 4(12): 370-3.
29. Guadagni M, Biolo G. Effects of inflammation and/or inactivity on the need for dietary protein. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009; 12(6): 617-22.
30. Deutz NEP, Bauer JM, Barazzoni R, Biolo G, Boirie Y, et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin Nutr*. 2014; 33(6): 929-36.
31. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, 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(8): 542-59.
32. Heber D, Chlebowski RT, Ishibashi DE, Herrold JN, Block JB. Abnormalities in glucose and protein metabolism in noncachectic lung cancer patients. *Cancer Research*. 1982; 42(11): 4815-9.
33. Shaw JH, Humberstone DM, Wolfe RR. Energy and protein metabolism in sarcoma patients. *Annals of Surgery*. 1988; 207(3): 283-9.
34. Nitenberg G, Raynard B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2000; 34(3): 137-68. Available from: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10838261/>.
35. Haran PH, Rivas DA, Fielding RA. Role and potential mechanisms of anabolic resistance in sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2012; 3(3): 157-62.
36. Capitão C, Coutinho D, Neves PM, Capelas ML, Pimenta NM, et al. Protein intake and muscle mass maintenance in patients with cancer types with high prevalence of sarcopenia: A systematic review. *Supportive Care in Cancer*. 2022; 30(4): 3007-15.
37. Bozzetti F, Bozzetti V. Is the intravenous supplementation of amino acid to cancer patients adequate? A critical appraisal of literature. *Clin Nutr*. 2013; 32(1): 142-6. Available from: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23218120/>.
38. Martin WF, Armstrong LE, Rodriguez NR. Dietary protein intake and renal function. *Nutr Metab (Lond)*. 2005; 2: 25.
39. Remer T, Kalotai N, Amini AM, Lehmann A, Schmidt A, et al. Protein intake and risk of urolithiasis and kidney diseases: an umbrella review of systematic reviews for the evidence-based guideline of the German Nutrition Society. *Eur J Nutr*. 2023.
40. Schoenfeld BJ, Aragon AA. How much protein can the body use in a single meal for muscle-building? Implications for daily protein distribution. *J Int Soc Sports Nutr*. 2018; 15: 10.
41. Helms ER, Aragon AA, Fitschen PJ. Evidence-based recommendations for natural bodybuilding contest preparation: nutrition and supplementation. *J Int Soc Sports Nutr*. 2014; 11: 20.
42. Antonio J, Peacock CA, Ellerbroek A, Fromhoff B, Silver T. The effects of consuming a high protein diet (4.4 g/kg/d) on body composition in resistance-trained individuals. *J Int Soc Sports Nutr*. 2014; 11: 19.
43. Antonio J, Ellerbroek A, Silver T, Orris S, Scheiner M, et al. A high protein diet (3.4 g/kg/d) combined with a heavy resistance training program improves body composition in healthy trained men and women--a follow-up investigation. *J Int Soc Sports Nutr*. 2015; 12: 39.
44. Antonio J, Ellerbroek A, Silver T, Vargas L, Peacock C. The effects of a high protein diet on indices of health and body composition--a crossover trial in resistance-trained men. *J Int Soc Sports Nutr*. 2016; 13: 3.
45. Antonio J, Ellerbroek A, Silver T, Vargas L, Tamayo A, et al. A High Protein Diet Has No Harmful Effects: A One-Year Crossover Study in Resistance-Trained Males. *J Nutr Metab*. 2016; 2016: 9104792.
46. Odelli C, Burgess D, Bateman L, Hughes A, Ackland S, et al. Nutrition support improves patient outcomes, treatment tolerance and admission characteristics in oesophageal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2005; 17(8): 639-45.
47. Paccagnella A, Morello M, Da Mosto MC, Baruffi C, Marcon ML, et al. Early nutritional intervention improves treatment tolerance and outcomes in head and neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy. *Supportive Care in Cancer*. 2010; 18(7): 837-45.
48. Cereda E, Turri A, Klersy C, Cappello S, Ferrari A, et al. Whey protein isolate supplementation improves body composition, muscle strength, and treatment tolerance in malnourished advanced cancer patients undergoing chemotherapy. *Cancer Med*. 2019; 8(16): 6923-32.
49. Uster A, Ruefenacht U, Ruehlin M, Pless M, Siano M, et al. Influence of a nutritional intervention on dietary intake and quality of life in cancer patients: A randomized controlled trial. *Nutrition*. 2013; 29(11-12): 1342-9.
50. Leedo E, Gade J, Granov S, Mellemgaard A, Klausen TW, et al. The Effect of a Home Delivery Meal Service of Energy- and Protein-Rich Meals on Quality of Life in Malnourished Outpatients Suffering from Lung Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Nutrition and Cancer*. 2017; 69(3): 444-53.
51. Krüger J, Meffert PJ, Vogt LJ, Gärtner S, Steveling A, al. Early Parenteral Nutrition in Patients with Biliopancreatic Mass Lesions, a Prospective, Randomized Intervention Trial. *PLOS ONE*. 2016;

-
- 11(11): e0166513.
52. Gavazzi C, Colatruglio S, Valoriani F, Mazzaferro V, Sabbatini A, et al. Impact of home enteral nutrition in malnourished patients with upper gastrointestinal cancer: A multicentre randomised clinical trial. *European journal of cancer* (Oxford, England: 1990). 2016; 64: 107-12. Available from: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27391922/>.
53. Laird BJ, Kaasa S, McMillan DC, Fallon MT, Hjermstad MJ, 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(19): 5456-64.
54. Porter Starr KN, Orenduff M, McDonald SR, Mulder H, Sloane R, et al. Influence of Weight Reduction and Enhanced Protein Intake on Biomarkers of Inflammation in Older Adults with Obesity. *J Nutr Gerontol Geriatr*. 2019; 38(1): 33-49.
55. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: A decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat Rev*. 2013; 39(5): 534-40.
56. Moses AW, Slater C, Preston T, Barber MD, Fearon KC. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. *British Journal of Cancer*. 2004; 90(5): 996-1002.

4.3 Publikation 3 [76]

Published in: Supportive Care in Cancer

Volume: 32

Article number: 466

Impact Factor: 2,8 in 2023

Submitted: 17.01.2024

Accepted for publication: 17.06.24

Published: 27.06.24



Effects of parenteral nutrition + best supportive nutritional care vs. best supportive nutritional care alone on quality of life in patients with pancreatic cancer—a secondary analysis of PANUSCO

Aline Emanuel¹ · Friederike Rosenberger² · Julia Krampitz³ · Christiane Decker-Baumann⁴ · Angela Märten⁵ · Dirk Jäger⁴ · Ingeborg Rötzer^{4,6}

Received: 17 January 2024 / Accepted: 17 June 2024 / Published online: 27 June 2024
© The Author(s) 2024

Abstract

Purpose Parenteral nutrition (PN) can be an effective treatment to improve the nutritional status of patients with pancreatic cancer, but the effects of PN on quality of life (QoL) are still understudied. Therefore, we aimed at investigating whether the best supportive nutritional care (BSNC) in combination with PN at home compared to BSNC alone changed QoL in patients with advanced pancreatic cancer undergoing chemotherapy over a period of 7 weeks.

Methods $n = 12$ patients in the PANUSCO study received nutritional counseling only (control group (CG)) and $n = 9$ patients were also given supportive PN (intervention group (IG)). The primary endpoint was the change of QoL (EORTC-QLQ-C30 and QLQ-PAN26) over 7 weeks between the groups.

Results There was a significant worsening in social functioning in IG ($p = 0.031$) and a significant difference between groups in change of social functioning ($p = 0.020$). In all other domains of QoL, there was no significant difference between groups. Within groups, there was a significant improvement in the domain weight loss in IG ($p = 0.031$), showing that patients were less worried about their weight being too low. Furthermore, there was a significant difference in the change of BW over time between groups ($p < 0.001$) with IG showing an increase ($p = 0.004$) and CG showing no change ($p = 0.578$).

Conclusion The administration of PN had in one of five domains negative consequences on QoL. The decision to administer PN should always be made individually and together with the patient, and the impact on QoL should be included in the decision to administer PN.

Keywords Parenteral nutrition · Quality of life · Pancreatic cancer · QLQ-C30 · QLQ-PAN26

Introduction

Pancreatic cancer (PaCa) showed an increasing mortality trend [1], often diagnosed at locally advanced or metastatic stage [2, 3], leading to weight loss (WL) [4, 5], tumor

cachexia [6], malnutrition [7–10], and systemic inflammation [11]. WL leads to poor treatment outcome, shorter survival time [12–17], and reduced quality of life (QoL) [16]. Malnutrition is associated with increased chemotherapy

✉ Ingeborg Rötzer
ingeborg.roetzer@med.uni-heidelberg.de

¹ Division of Nutrition Sciences, German University of Applied Sciences for Prevention and Health Management (DHfPG), 66123 Saarbruecken, Germany

² Division of Health Sciences, German University of Applied Sciences for Prevention and Health Management (DHfPG), 66123 Saarbruecken, Germany

³ Division of Psychology and Pedagogy, German University of Applied Sciences for Prevention and Health Management (DHfPG), 66123 Saarbruecken, Germany

⁴ Department of Medical Oncology, National Center for Tumor Diseases (NCT), Heidelberg University Hospital, 69120 Heidelberg, Germany

⁵ Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim Am Rhein, Germany

⁶ Clinic for Oncology and Haematology, Northwest Hospital, UCT-Cancer University Center, 60488 Frankfurt Am Main, Germany

(CTx)-induced toxicity, low treatment compliance, poor QoL, and overall survival [18–21].

Since the 1990s, there has been a growing interest in the QoL of cancer patients [22], acknowledging its impact on oncologic treatment compliance, prognosis, and mortality [23, 24]. Evidence supports the relationship between nutritional interventions (NI), nutritional status (NS), and QoL in cancer patients [25]. The importance of the NI in terms of QoL was also described in a systematic review, which showed that a NI might be associated with a better QoL in humans with different diseases [26]. Two further studies investigated QoL in cancer patients receiving parenteral nutrition (PN) at home and concluded that this form of PN was associated with an improvement in QoL [27, 28]. In contrast, an RCT showed that PN in advanced cancer had no impact on health-related QoL [29]. A further RCT in cancer patients showed that dietary supplements (+usual diet) or a usual diet alone worsened QoL vs. an individualized nutritional counseling and education after 6.5 years [30].

Maintaining or improving NS is a key factor for QoL. Besides, nutritional counseling, enteral nutrition (EN), and PN are available interventions. EN is the administration of a special liquid food mixture through a tube into the gastrointestinal tract [31]. PN is the application of nutrients via a central venous access directly into the bloodstream, bypassing the digestive tract [31]. Previous studies showed an advantage of EN vs. PN in the treatment of PaCa (e.g., lower rate and development of complications and lower WL) [32] but EN frequently shows adverse events (e.g. nausea and vomiting) [33, 34]. Moreover, some patients do not wish to receive nasogastric tube feeding because of the psychological and social impact [35]. Therefore, PN is considered an alternative treatment for rapidly increasing energy intake (EI) with fewer adverse events on the gastrointestinal tract, but a higher risk for infectious complications [33, 34, 36]. The German Cancer Society recommends individualized nutritional assessment, nutritional counseling by dietitians, and the administration of supplemental or total EN or PN in cases of inadequate nutritional intake with the aim of maintaining or improving NS and QoL [37].

However, it remains understudied whether PN, while effectively increasing nutritional intake, has a negative impact on QoL in PaCa patients. A prospective observational study in participants with mixed conditions on the impact of PN on QoL showed a trend towards an improvement in the physical health component after 3 months, while the psychological component remained stable [38]. A systematic review of non-cancer patients criticized the lack of sufficient literature on the impact of PN on QoL [39]. To close this knowledge gap, this analysis aimed to investigate whether PN in combination with best supportive nutritional care (BSNC), compared to BSNC alone changed QoL in patients with advanced PaCa undergoing CTx over 7 weeks.

Materials and methods

Design

The data for this analysis are from the PANUSCO trial (NCT01362582). PANUSCO was a controlled, open-label, prospective, randomized, phase IIb, multicenter trial with two parallel arms to investigate the effects of PN (intervention group (IG)) in combination with BSNC versus BSNC alone, (control group (CG)) on event-free survival in patients with advanced PaCa [40] (Fig S I).

The study was terminated prematurely because the calculated sample size of 120 patients could not be achieved. In this secondary analysis, the available datasets from four centers (Heidelberg, Erlangen, Bad Soden, Greifswald—Germany) were evaluated in an exploratory way. Data sets from weekly visits from baseline (*t*0) to week 7 (*t*7) were analyzed (our baseline represents *t*1 of the study protocol). The primary endpoint of this exploratory analysis was the change of QoL over 7 weeks between groups. Furthermore, correlations between changes in EI as well as protein intake (PI) and changes of QoL were investigated for all participants irrespective of group allocation.

Participants

Patients over 18 years of age with histologically confirmed advanced pancreatic adenocarcinoma who had received at least one prior CTx (gemcitabine-based) and experienced disease progression on this prior CTx were screened for participation. At enrolment, all patients received 5-fluorouracil (5-FU), folinic acid (FA), and oxaliplatin as second or higher line CTx [40]. QoL-related inclusion criteria were a body mass index (BMI) ≥ 19 kg/m², an expected life expectancy of more than 3 months, and at least one previous CTx. QoL-related exclusion criteria were a major surgery of less than 4 weeks prior to enrolment, a WL of more than two percentage within the last 7 days or an EI less than 500 kcal expected within the next 5 days, and more than 4 weeks of PN within the last 6 months or PN less than 4 weeks prior to enrolment. Detailed inclusion and exclusion criteria are given in [40]. Patients were randomly assigned to IG or CG.

Nutrition of the patients

Both, the IG and CG received BSNC, defined as weekly nutritional consultation (face-to-face or by phone) and recommendation by experienced nutritionists. All types of oral nutritional supplements were allowed. Independent of oral food intake, the IG additionally received a defined, supportive PN. Defined stop criteria for nutritional therapy, e.g.,

energy intake of at least 50% of requirements, ensured that an adequate supply of nutrients was guaranteed for both the CG and IG. The infusions contained 1150 kcal, 50 g amino acids, 125 g glucose, and 38 g (+ 5 g fish oil extra) fat with soybean oil, medium chain triglycerides, olive oil, and fish oil. PN was planned to be given continuously overnight, 6 days per week at home. The actual administration of PN was recorded. The parentally prescribed EI was the same for all participants and did not depend on body weight (BW) or NS. This was not a total PN, but supplemental PN for all. Detailed information of PN is described in [40].

The NI as well as the CTx was administered until individual discontinuation criteria were met. For both arms, there were individual stopping criteria for the NI (Tab S I).

Quality of life

The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) quality of life questionnaire (QLQ-C30) and its supplementary module for PaCa QLQ-PAN26 in the validated German translation were used for assessing health-related QoL. A scoping review showed that the QLQ-C30 questionnaire was the most commonly used disease-specific instrument for QoL assessment in patients with PN and EN [41]. The QLQ-C30 with 30 questions is composed of both multi-item scales and single-item measures [42]. The questionnaire consists of five functional scales (physical, role, emotional, cognitive, and social functioning), three symptom scales (fatigue, nausea/vomiting, and pain), a global health status/ QoL scale, and six single items (dyspnea, insomnia, appetite loss, constipation, diarrhea, and financial difficulties) [42]. The domain role functioning asks if there were any limitations during work or leisure. The QLQ-PAN 26 includes 26 questions. It consists of seven scales, five of which are symptom scales (pancreatic pain, digestive symptoms, altered bowel habit, hepatic symptoms, and body image) and two functional scales (satisfaction with health care and sexuality). In addition, 10 single items are surveyed (symptom items: bloating, taste, indigestion, flatulence, WL, weakness arms and legs, dry mouth, trouble with side effects, future worries, and planning of activities). The scale of digestive symptoms asks whether there were any limitations in food selection and quantity due to the disease or treatment. The item WL asks if patients are concerned about low BW. There are four answer options (not at all, a little, quite a bit, very much) for each question in both questionnaires. All scales and single items are transformed to a scale from 0 to 100 [42]. A high score in the functional scale represents a high/healthy level of functioning [42]. A high score in global health status/QoL represents a high QoL [42]. However, a high score in symptom scale/item represents a high level of symptomatology/problems [42]. The different domains of the QLQ-C30 and QLQ-PAN26 were evaluated separately.

Sample size

A total of 31 patients were enrolled in PANUSCO at four centers, and data on QoL were available for 30 patients. Data from patients who participated in the study for at least 7 weeks were analyzed. Therefore, 21 patients (IG: $n = 9$; CG: $n = 12$) were included in this secondary analysis.

After the patient's eligibility for randomization was assessed, patients were randomly assigned to one of the two treatment arms (1:1). Stratification was performed prior to randomization by Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) (stratum 1: PS < 2, stratum 2: PS $\geq$ 2) [40].

Statistical analysis

Descriptive statistics (means and standard deviations) were performed for patient characteristics and for all items of QLQ-C30 and QLQ-PAN26. For missing data of patient characteristics, the last available data were imputed. For single missing items of QLQ-C30 and PAN26, they were rated as missing, as recommended in the EORTC manual [42]. However, only one item of one patient in the QLQ C30 questionnaire was missing. In QLQ-PAN26, two items were missing in four patients. These included questions on sexuality, which, according to the manual, can often lead to problems with the questionnaire [42]. The data set did not meet the requirement for parametric statistical procedures. Therefore, Wilcoxon tests were performed for all items of QLQ-C30 and QLQ-PAN26 for each group to test for changes over the course of the 7-week intervention. Mann–Whitney *U*-Tests were performed for all items of QLQ-C30 and QLQ-PAN26 to test for differences between the groups at baseline (t_0), at the end of the analysis period (t_7), and for change from t_0 to t_7 (delta). Spearman's rank correlation test was performed to test the correlation between the changes of all items of (a) QLQ-C30 and (b) QLQ-PAN26 with the changes in PI in g/kg BW, the changes in EI, and the changes in BW from t_0 to t_7 for all participants irrespective of group allocation. All tests were performed with exact significance and were two-tailed. $p < 0.05$ indicates statistical significance. The IBM SPSS version 28.0 software, Chicago, IL, USA, was used.

Results

Patients' characteristics and nutrition

The clinical characteristics of the patients are shown in Table 1. There were no significant baseline differences between groups except for BW, BMI, and EI. Over the course of the 7-week intervention, IG had a significantly

Table 1 Patients' characteristics (t0)

	Intervention, <i>n</i> = 9	Control, <i>n</i> = 12	<i>p</i>
Gender (M/F)	5/4	6/6	1.000 ¹
Age (years)	65 ± 6.6	68 ± 6.0	0.283 ²
Body weight (kg)	62.3 ± 10.6	67.2 ± 13.5	0.464 ²
Ø Body weight t0-t7 (kg)	63.88 ± 11.09	66.96 ± 13.56	0.687 ²
Change body weight t0 to t7 (kg)	3.16 ± 1.97	-0.57 ± 2.28	< 0.001 ²
Body mass index (kg/m ²)	21.4 ± 2.0	24.1 ± 2.8	0.036 ²
Phase angle (°)	4.91 ± 0.73	4.57 ± 0.83	0.431 ²
ECM/BCM ratio	1.24 ± 0.18	1.36 ± 0.32	0.686 ²
Handgrip strength (kg)	31.72 ± 8.31	26.08 ± 9.37	0.164 ²
Biceps size (cm)	24.93 ± 3.0	26.79 ± 3.00	0.105 ²
CRP (mg/L)	14.13 ± 10.10	10.83 ± 12.98	0.369 ²
mGPS 0 (<i>n</i>)	4	7	0.835 ¹
mGPS 1 (<i>n</i>)	4	3	
mGPS 2 (<i>n</i>)	1	2	
Surgery (yes/no)	7/2	9/3	1.000 ¹
Energy intake (kcal/d)	2715 ± 557	2006 ± 697	0.028 ²
of which PN (kcal)	935 ± 176	-	-
Ø Energy intake t0-t7 incl. PN (kcal/d)	2607 ± 469	2078 ± 601	0.041 ²
Protein intake (g/d)	110.1 ± 31.2	80.5 ± 34.3	0.082 ²
of which PN (g)	40.7 ± 7.6	-	-
Ø Protein intake t0-t7 incl. PN (g/d)	108.7 ± 22.8	86.4 ± 31.2	0.129 ²
Ø Protein intake t0-t7 incl. PN (g/kg BW/d)	1.7 ± 0.3	1.3 ± 0.4	0.026 ²

Values are given as mean ± S.D., except for mGPS, gender (males (M) and females (F)), and surgery. ¹Pearson-Chi-Square; ²Mann-Whitney *U*-Test

Data in bold emphasis indicate significant results

higher mean EI and PI in g/kg BW incl. PN. Furthermore, there was a significant difference in the change of BW over time between groups ($p < 0.001$) with IG showing an increase ($p = 0.004$) and CG showing no change ($p = 0.578$). There were no catheter-related infections in either group.

Quality of life

QLQ-C30

All QLQ-C30 functional scales of both groups are shown in Fig. 1. Change of social functioning scale in IG and CG is

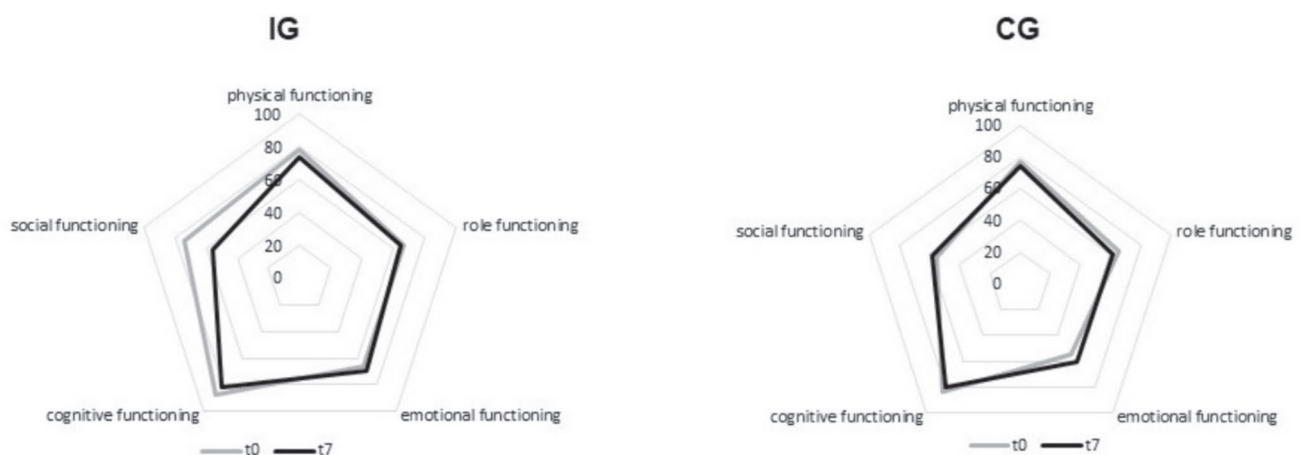


Fig. 1 QLQ C30 functional scales at t0 (grey line) and t7 (black line) in IG and CG

shown in Fig. 2.

There was a significant worsening in social functioning in IG from $t0$ to $t7$ ($p=0.031$, Fig. 2, Table 2). Furthermore, the change in social functioning was different between the groups ($p=0.020$, Fig. 2, Table 2). Financial difficulties were different between groups at $t0$ ($p=0.045$). In other

scales, there were no differences between groups and no changes from $t0$ to $t7$ within groups (Table 2).

Correlations for all participants without consideration of group allocation are shown in Fig SII and SIII. An increase in PI ($p<0.001$; $r=0.773$; Fig. 3 (1)) or EI ($p=0.022$; $r=0.496$; Fig. 3 (2)) was associated with an improvement in emotional

Fig. 2 QLQ C30 change of social functioning (#differences between the groups for change from $t0$ to $t7$) and (* within IG) from $t0$ and $t7$ in IG (black) and CG (grey) (mean $\pm$ S.D.)

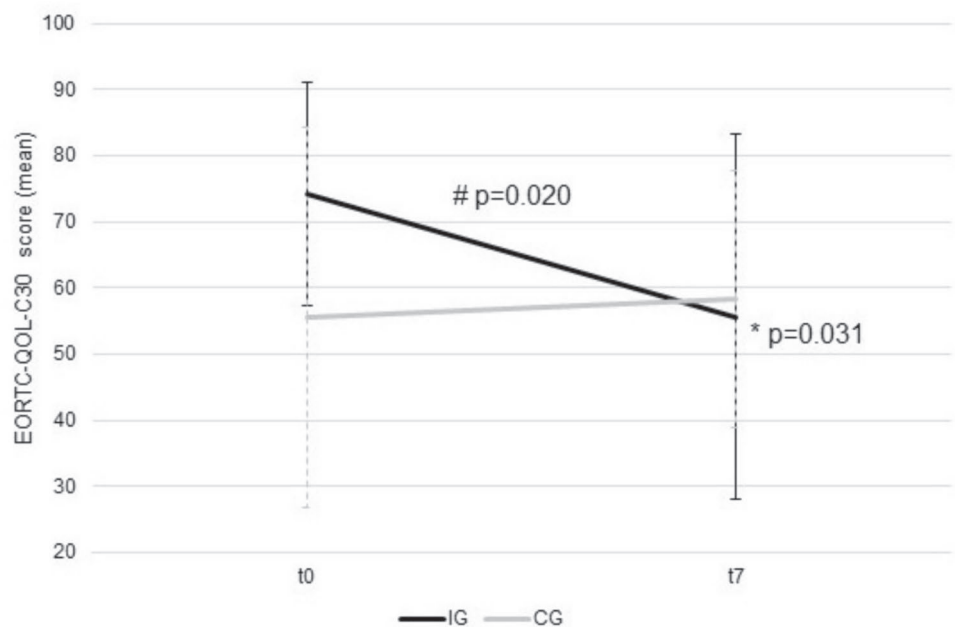


Table 2 Changes in quality of life (QLQ-C30 questionnaire)

	IG		p^1	CG		p^1	p^2	p^3	p^4
	$t0$	$t7$		$t0$	$t7$				
Global health status	62.04 $\pm$ 19.59	61.11 $\pm$ 21.65		59.03 $\pm$ 19.61	55.56 $\pm$ 21.71		0.792	0.510	0.491
Functionality									
Physical functioning	78.52 $\pm$ 20.21	74.07 $\pm$ 21.20	1.000	77.50 $\pm$ 19.85	74.44 $\pm$ 16.29	0.578	0.845	0.901	0.923
Role functioning	66.67 $\pm$ 34.36	64.81 $\pm$ 22.74	0.906	65.28 $\pm$ 32.92	61.11 $\pm$ 28.72	0.586	0.903	0.718	1.000
Emotional functioning	65.74 $\pm$ 28.40	69.44 $\pm$ 21.25	0.813	54.86 $\pm$ 22.88	61.11 $\pm$ 18.23	0.352	0.334	0.209	0.873
Cognitive functioning	87.04 $\pm$ 13.89	81.48 $\pm$ 17.57	0.250	83.33 $\pm$ 18.80	80.56 $\pm$ 17.16	0.750	0.745	0.935	0.587
Social functioning	74.08 $\pm$ 16.90	55.56 $\pm$ 27.64	0.031	55.56 $\pm$ 28.72	58.33 $\pm$ 19.46	0.844	0.136	0.971	0.020
Symptoms									
Fatigue	50.62 $\pm$ 30.99	39.51 $\pm$ 21.60	0.328	36.11 $\pm$ 22.29	41.67 $\pm$ 19.61	0.250	0.276	0.788	0.082
Nausea and vomiting	12.96 $\pm$ 13.89	20.37 $\pm$ 21.69	0.563	6.95 $\pm$ 15.01	12.50 $\pm$ 18.97	0.312	0.223	0.307	0.666
Pain	37.04 $\pm$ 36.11	31.48 $\pm$ 28.19	0.250	27.78 $\pm$ 31.25	22.22 $\pm$ 35.77	0.313	0.602	0.335	0.916
Dyspnea	25.93 $\pm$ 32.40	14.81 $\pm$ 24.22	0.500	27.78 $\pm$ 27.83	24.24 $\pm$ 26.21	1.000	0.878	0.501	0.251
Insomnia	37.04 $\pm$ 38.89	22.22 $\pm$ 33.33	0.250	36.11 $\pm$ 36.12	33.33 $\pm$ 31.78	0.656	0.991	0.366	0.262
Loss of appetite	29.63 $\pm$ 35.14	44.44 $\pm$ 28.87	0.742	25.00 $\pm$ 25.13	27.78 $\pm$ 34.33	1.000	0.890	0.211	0.638
Constipation	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	1.000	11.11 $\pm$ 29.59	5.56 $\pm$ 12.97	0.750	0.486	0.486	0.892
Diarrhea	44.45 $\pm$ 37.27	22.22 $\pm$ 23.57	0.094	22.22 $\pm$ 29.59	22.22 $\pm$ 32.82	1.000	0.198	0.821	0.137
Financial difficulties	0 $\pm$ 0	7.41 $\pm$ 22.22	1.000	22.22 $\pm$ 32.82	27.78 $\pm$ 31.25	0.500	0.045	0.125	0.683

Values are given as mean $\pm$ S.D. ¹Wilcoxon Test for changes from $t0$ to $t7$ within group; ²Mann-Whitney *U*-Test for differences between the groups at $t0$; ³Mann-Whitney *U*-Test for differences between the groups at $t7$; ⁴Mann-Whitney *U*-Test for changes of QoL between the groups from $t0$ to $t7$

Data in bold emphasis indicate significant results

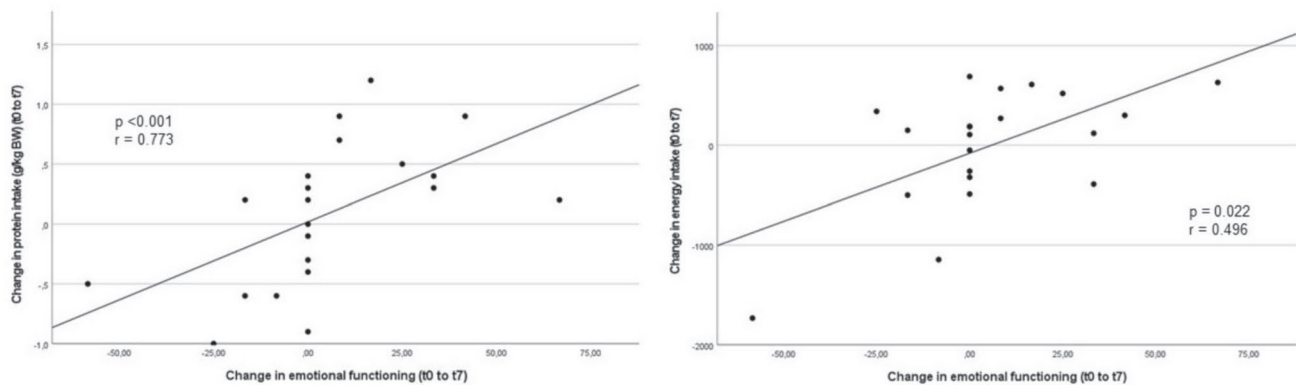


Fig. 3 QLQ C30 correlations between change in emotional functioning and (1) change in protein intake as well as (2) change in energy intake

functioning. Furthermore, an increase in PI (which in contrast to the group-based analysis above was irrespective of the way of administration) was associated with an improvement of social functioning ($p=0.008$; $r=0.562$; Fig SII). Furthermore, there was a trend towards a correlation between an increase in EI and an improvement in role functioning ($p=0.066$; $r=0.409$; Fig SIII). In addition, there were no significant correlations between change in BW and change in the QLQC30 scales.

QLQ-PAN26

Findings of the QLQ-PAN26 are presented in Table 3. There was a significant improvement in the domain WL in IG from $t0$ to $t7$ ($p=0.031$; Table 3), showing that patients were less worried about their weight being too low. Satisfaction with health care was significantly higher in IG versus CG at $t0$ ($p=0.045$; Table 3). Other symptom and functional scales

Table 3 Changes of quality of life (QLQ-PAN26 questionnaire)

	IG		p^1	CG		p^1	p^2	p^3	p^4
	$t0$	$t7$		$t0$	$t7$				
Symptom scales/items									
Pancreatic pain	36.11 ± 34.61	30.56 ± 27.32	0.438	27.78 ± 27.83	25.23 ± 25.39	0.648	0.585	0.763	0.680
Bloating	40.74 ± 32.40	51.85 ± 37.68	0.375	30.55 ± 30.01	38.89 ± 34.33	0.219	0.519	0.498	1.000
Digestive symptoms	35.19 ± 37.68	46.30 ± 33.10	0.672	31.94 ± 31.35	26.39 ± 24.06	0.477	0.763	0.153	0.492
Taste	29.63 ± 42.31	14.81 ± 17.57	0.375	25.00 ± 28.87	16.67 ± 17.41	0.500	0.850	1.000	0.763
Indigestion	33.33 ± 40.83	22.22 ± 28.87	0.375	22.22 ± 29.59	33.33 ± 31.78	0.500	0.634	0.425	0.138
Flatulence	48.15 ± 41.20	37.04 ± 30.93	0.500	41.67 ± 32.18	50.00 ± 30.15	0.688	0.770	0.477	0.250
Weight loss	62.96 ± 38.89	37.04 ± 35.14	0.031	33.33 ± 37.60	41.67 ± 37.94	0.602	0.097	0.825	0.076
Weakness arms and legs	37.04 ± 26.06	25.92 ± 22.22	0.500	25.00 ± 28.87	33.33 ± 28.43	0.250	0.367	0.579	0.130
Dry mouth	48.15 ± 44.44	25.93 ± 32.40	0.422	27.78 ± 31.25	33.33 ± 34.82	0.594	0.390	0.656	0.335
Altered bowel habit	50.00 ± 38.19	35.18 ± 30.56	0.188	40.28 ± 27.94	43.06 ± 28.83	0.637	0.514	0.568	0.090
Hepatic	14.82 ± 25.61	11.11 ± 18.63	0.813	9.72 ± 19.41	5.56 ± 14.79	0.750	0.698	0.529	0.895
Body image	33.33 ± 20.41	38.89 ± 22.05	0.750	36.11 ± 28.28	37.50 ± 28.54	0.859	0.995	0.765	0.483
Troubled with side effects	33.33 ± 16.67	37.04 ± 30.93	0.750	45.45 ± 30.82	47.22 ± 26.43	1.000	0.302	0.368	1.000
Future worries	70.37 ± 30.93	59.26 ± 36.43	0.312	83.33 ± 26.59	72.22 ± 23.93	0.125	0.333	0.466	0.765
Planning of activities	55.56 ± 28.87	44.44 ± 23.57	0.500	47.22 ± 33.21	47.22 ± 36.12	0.813	0.522	0.938	0.643
Functional scales									
Satisfaction with health care	100.00 ± 0.00	100.00 ± 0.00	1.000	84.72 ± 28.83	91.67 ± 19.46	0.625	0.045	0.229	0.493
Sexuality	55.56 ± 49.30	74.07 ± 37.37	0.250	29.63 ± 42.31	40.74 ± 33.45	0.438	0.349	0.070	1.000

Values are given as mean ± S.D. ¹Wilcoxon Test for changes from $t0$ to $t7$ within group; ²Mann-Whitney *U*-Test for differences between the groups at $t0$; ³Mann-Whitney *U*-Test for differences between the groups at $t7$; ⁴Mann-Whitney *U*-Test for changes of QoL between the groups from $t0$ to $t7$

Data in bold emphasis indicate significant results

showed no differences between groups and no changes from t_0 to t_7 within groups (Table 3). Delta values from t_0 to t_7 do not differ between groups (Table 3).

Correlations for all participants without consideration of group allocation are shown in Fig SIV and SV. With increasing PI ($p=0.035$, $r=-0.461$; Fig S IV (1)) and increasing EI ($p=0.018$, $r=-0.512$; Fig SIV (1)), there was a worsening in planning of activities. Moreover, with increasing PI ($p=0.082$, $r=0.388$) and increasing EI ($p=0.097$, $r=0.372$), there was a trend towards worsening in indigestion, which means that these people had fewer digestive disorders. Furthermore, an increase in PI was correlated with an increase in side effects of treatment ($p=0.018$, $r=0.523$; Fig SIV (4)), but a trend towards a decrease in pancreatic pain ($p=0.055$, $r=-0.425$). Moreover, there was a worsening in flatulence with an increase in EI ($p=0.024$, $r=0.491$; Fig SIV (2)). In contrast, digestive symptoms significantly decreased with an increase in PI ($p=0.040$, $r=-0.451$; Fig SIV (2)) and there was a trend towards a reduction with an increase in EI ($p=0.090$, $r=-0.379$), which means that there was a significant decrease in limitations in food choice and food quantity due to disease or treatment. The satisfaction with health care improved significantly with an increase in PI ($p=0.001$, $r=0.664$; Fig SIV (3)) and there was a trend for an improvement with an increase in EI ($p=0.076$, $r=0.396$). In addition, there were no significant correlations between change in BW and change in the PAN26 scales except for altered bowel habit which decreased with weight gain ($p=0.036$, $r=-0.459$).

Discussion

The aim of this secondary analysis was to investigate whether PN in combination with BSNC compared to BSNC alone changed the QoL in advanced PaCa patients undergoing CTx over 7 weeks. There was a significant worsening in social functioning in IG after the 7 weeks with a significant difference between the groups in change of social functioning from baseline to t_7 . No other between-group differences were found. In within-groups, there was a significant improvement in domain WL in IG, showing that patients were less worried about their weight being too low.

Correlations between PI and EI (independent of the group) showed that an increase in PI and EI was associated with an improvement in emotional functioning, digestive symptoms (PI only) and satisfaction with health care (EI only). Conversely, an increase in PI and EI correlated with a worsening in planning of activities, an increase in side effects of treatment (PI only), and a worsening of flatulence (EI only).

Initially, both groups showed a good NS with a significant difference in BMI between the groups. However, other parameters of NS, such as BW, phase angle, ECM/

BCM ratio, handgrip strength, and bicep size, did not differ between the groups, so it can be assumed that our results were not influenced by the individual value of BMI. Baseline EI was also significantly higher in IG vs. CG, affected by PN which began at the same time. Unfortunately, data of EI and PI were unavailable for the time before the start of PN. Throughout the intervention, the mean EI and PI (incl. PN) and the change of BW were significantly higher in IG vs. CG as expected when administering PN.

Analyzing QLQ-C30 questionnaire results, social functioning decreased significantly in IG, consistent with an older trial in 19 patients with mixed conditions showing that patients receiving total PN lost their social status [43]. Eating is a part of the routine of daily life. A coffee break, a visit to a restaurant, or a meal with friends are part of everyone's social life [43]. Patients who spend a lot of time at home because of PN can feel isolated and even lose friends [43]. Other factors of social life that were not asked about in the EORTC QLQ-C30 may also have been influenced. PN, involving invasive procedures, may contribute to social isolation. Although concerns about BW decreased, patients on PN can experience limitations in daily activities, affecting social life and autonomy. The aim of nutrition therapy is to ensure the supply of nutrients and fluids to improve QoL and medical outcomes. Typically, PN at home is administered by a nursing service, overnight, with infusion times of more than 10 h. Dependence on delivery and care processes limits patients' autonomy, with consequences for their social life. Informing patients about PN aims and limitations of social functioning before treatment is crucial. However, other QLQ-C30 scales showed no changes over time. This is not in line with a prospective observational trial of 70 patients with cancer and other conditions who received PN and were interviewed for 2 years every 6 months with the SF-36v2 questionnaire. The study showed that there was an improvement in physical health component summary scores (comparable with domain physical functioning QLQ-C30) when patients got PN [38]. Reasons for this difference could be that this study differs in intervention length, patient group (cancer and non-cancer patients, no palliative therapy), and the survey instrument. A further reason could be that PaCa patients have a poor prognosis and rarely improve physical health over time. Notably, there was no difference in domain appetite loss between the groups, a positive aspect for the IG, because PN is often criticized for potential loss of appetite. Overall, changes in all but one QLQ-C30 scale in our trial did not show significant differences between groups, which can be interpreted as only little harm of PN on QoL in PaCa patients.

Analyzing QLQ-PAN26 questionnaire results, there were no group differences, but a decrease in worrying about their own WL in IG, as a result of PN. This is in line with the change of BW within intervention time, which increased

significantly in the IG (Table 1). On the other hand, PN leads to a deterioration in social life. In addition to nutritional aims, both social stress and relief in the area of eating should be considered when deciding to PN. Satisfaction with health care was significantly higher in IG vs. CG at baseline when PN had recently started, likely due to increased contact with nurses during home-based PN. Other scales showed no differences between groups and no changes from baseline to $t7$ within groups. The decision-making process should be made together with the patient, acknowledging both positive and negative consequences of PN.

We examined PI and EI correlations with QoL in general, independent of group allocation or food administration. In QLQ-C30 increased PI and EI correlated significantly with an improvement in emotional functioning. Unlike group-based findings, increased PI showed an improvement of social functioning, suggesting that intake is crucial, but the method influences the results.

Regarding the QLQ-PAN26 questionnaire, we found significant correlations between an increase in PI and EI and a worsening in planning of daily activities. Furthermore, there was a significant correlation between an increase in PI and an increase in side effects of treatment. Our first analysis of PANUSCO showed no benefit of a high PI (> 1.5 g/kg/BW) irrespective of group allocation on NS and clinical outcomes. The worsening of the planning of daily activities can be explained by the fact that there were more patients with PN in the group with a high PI and thus supports the results from the QLQ-C30. Since the question about the occurrence of side effects is unspecific, a clear allocation is not possible. A previous data analysis showed a significantly lower incidence of CTX-related side effects [44]. However, this finding could also be irrespective of PN and reflect worsening in metabolic functioning of nutrients due to patients' disease.

Furthermore, an increase in PI correlated significantly with a decrease in limitations of food choice and food quantity (domain digestive symptoms) due to the disease or treatment. There could be a correlation that with fewer digestive problems, there is a higher tolerance for both the amount of food and the choice of food. A further correlation between an increase in PI and an increase in satisfaction with health care showed that patients felt better cared for when they were well nourished. This could be connected to PN, which would be linked with more frequent contact to health care workers. In contrast, there was a significant correlation between an increase in EI and a worsening in flatulence. Flatulence is caused, among other things, by exocrine pancreatic insufficiency, in which the pancreas can no longer produce enough digestive enzymes to split macronutrients [45].

Our analysis is limited by a small sample size, potentially obscuring effects in other domains of QoL. However, this is the first study on this topic in PaCa patients. These patients are difficult to study due to their poor prognosis. Therefore,

this study could help in the decision-making process for PN. Allowing nutritional supplements for all patients could impact group differences. Despite this, data completeness was a positive aspect, with only a few isolated missing items, resulting in a reliable analysis.

Conclusion

Comparing PN to BSNC in advanced PaCa patients undergoing CTx, no significant group differences were observed in QLQ-C30 and QLQ-PAN26 domains, except for worsening social functioning in IG (QLQ-C30). Within-group analysis showed that the item WL improved in the IG (QLQ-PAN26). Correlations, irrespective of groups, indicated mixed effects of increasing PI and EI. However, due to the small sample size, statistical findings should be interpreted with caution. Altogether, deciding on the most suitable nutritional intervention should be individualized, considering patients' values on social functioning and weight concerns in collaboration with them.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00520-024-08666-1>.

Acknowledgements We thank all patients of PANUSCO.

Author contribution Conceptualization of the PANUSCO study: Angela Märtens, Ingeborg Rötzer, Dirk Jäger; conceptualization of this analysis: Aline Emanuel, Friederike Rosenberger, Julia Krampitz, and Ingeborg Rötzer; methodology: Aline Emanuel, Friederike Rosenberger, Julia Krampitz, and Ingeborg Rötzer; validation: Friederike Rosenberger and Ingeborg Rötzer; formal analysis: Aline Emanuel; data curation: Ingeborg Rötzer; writing original draft preparation: Aline Emanuel; writing review and editing: Friederike Rosenberger, Julia Krampitz, and Ingeborg Rötzer; visualization: Aline Emanuel; supervision: Friederike Rosenberger and Ingeborg Rötzer; project administration: Ingeborg Rötzer.

All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. This study was supported by the foundation "Leben mit Krebs."

Data availability Data will be shared upon request.

Declarations

Ethics approval The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of the University of Heidelberg (protocol code AFmu-071/2009 date of approval 22nd September 2009).

Consent to participate Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Consent for publication Not applicable.

Competing interests The authors declare no competing interests.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Malvezzi M, Santucci C, Boffetta P et al (2023) European cancer mortality predictions for the year 2023 with focus on lung cancer. *Ann Oncol* 34:410–419. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.01.010>
- Higuera O, Ghanem I, Nasimi R et al (2016) Management of pancreatic cancer in the elderly. *World J Gastroenterol* 22:764–775. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i2.764>
- Shaib WL, Ip A, Cardona K et al (2016) Contemporary management of borderline resectable and locally advanced unresectable pancreatic cancer. *Oncologist* 21:178–187. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0316>
- Davidson W, Ash S, Capra S et al (2004) Weight stabilisation is associated with improved survival duration and quality of life in unresectable pancreatic cancer. *Clin Nutr* 23:239–247. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2003.07.001>
- Richter E, Denecke A, Klapdor S et al (2012) Parenteral nutrition support for patients with pancreatic cancer - improvement of the nutritional status and the therapeutic outcome. *Anticancer Res* 32:2111–2118
- Fearon KC, Baracos VE (2010) Cachexia in pancreatic cancer: new treatment options and measures of success. *HPB (Oxford)* 12:323–324. <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2010.00178.x>
- Bosaeus I, Daneryd P, Svanberg E et al (2001) Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. *Int J Cancer* 93:380–383. <https://doi.org/10.1002/ijc.1332>
- Fearon KC, Barber MD, Falconer JS et al (1999) Pancreatic cancer as a model: inflammatory mediators, acute-phase response, and cancer cachexia. *World J Surg* 23:584–588. <https://doi.org/10.1007/pl00012351>
- Laviano A, Meguid MM, Inui A et al (2005) Therapy insight: cancer anorexia-cachexia syndrome—when all you can eat is yourself. *Nat Clin Pract Oncol* 2:158–165. <https://doi.org/10.1038/ncponc0112>
- Tisdale MJ (2002) Cachexia in Cancer Patients. *Nature* 2:862–871
- Prokopchuk O, Steinacker JM, Nitsche U et al (2017) IL-4 mRNA is downregulated in the liver of pancreatic cancer patients suffering from cachexia. *Nutr Cancer* 69:84–91. <https://doi.org/10.1080/01635581.2017.1247885>
- Valentini L, Volkert D, Schütz T et al (2013) Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM). *Aktuel Ernährungsmed* 38:97–111. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1332980>
- Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W et al (2012) Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin* 62:243–274. <https://doi.org/10.3322/caac.21142>
- Fearon K, Strasser F, Anker SD et al (2011) Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 12:489–495. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70218-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70218-7)
- Bozzetti F, Arends J, Lundholm K et al (2009) ESPEN guidelines on parenteral nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr* 28:445–454. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.04.011>
- Arends J, Bertz H, Bischoff S et al (2015) 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). *Aktuel Ernährungsmed* 40:e1–e74. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1552741>
- Bozzetti F (2010) Nutritional support in patients with oesophageal cancer. *Support Care Cancer* 18(Suppl 2):S41–50. <https://doi.org/10.1007/s00520-009-0664-9>
- Ozola Zalite I, Zyklus R, Francisco Gonzalez M et al (2015) Influence of cachexia and sarcopenia on survival in pancreatic ductal adenocarcinoma: a systematic review. *Pancreatology* 15:19–24. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2014.11.006>
- Basile D, Parnofiello A, Vitale MG et al (2019) The IMPACT study: early loss of skeletal muscle mass in advanced pancreatic cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 10:368–377. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12368>
- Basile D, Corvaja C, Caccialanza R et al (2019) Sarcopenia: looking to muscle mass to better manage pancreatic cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care* 13:279–285. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000455>
- Tan BHL, Birdsell LA, Martin L et al (2009) Sarcopenia in an overweight or obese patient is an adverse prognostic factor in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 15:6973–6979. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1525>
- Fitzsimmons D, Johnson CD (1998) Quality of life after treatment of pancreatic cancer. *Langenbecks Arch Surg* 383:145–151. <https://doi.org/10.1007/s004230050106>
- Chim K, Xie SX, Stricker CT et al (2013) Joint pain severity predicts premature discontinuation of aromatase inhibitors in breast cancer survivors. *BMC Cancer* 13:401. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-401>
- Humphries B, Collins S, Guillaumie L et al (2018) Women's beliefs on early adherence to adjuvant endocrine therapy for breast cancer: a theory-based qualitative study to guide the development of community pharmacist interventions. *Pharmacy (Basel)* 6(2):53. <https://doi.org/10.3390/pharmacy6020053>
- Radbruch L, Elsner F, Trottenberg P et al. (2010) Clinical practice guidelines on cancer cachexia in advanced cancer patients with a focus on refractory cachexia. Department of Palliative Medicine/ European Palliative Care Research Collaborative, Aachen, available at: <https://www.yumpu.com/en/document/read/3825136/clinical-practice-guidelines-on-cancer-cachexia-in-eperc-www>
- Golmohammadi M, Kheirouri S, Ebrahimzadeh Attari V et al (2022) Is there any association between dietary inflammatory index and quality of life? A systematic review *Front Nutr* 9:1067468. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1067468>
- Vashi PG, Dahlk S, Popiel B et al (2014) A longitudinal study investigating quality of life and nutritional outcomes in advanced cancer patients receiving home parenteral nutrition. *BMC Cancer* 14:593. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-593>
- Culine S, Chambrier C, Tadmouri A et al (2014) Home parenteral nutrition improves quality of life and nutritional status in patients with cancer: a French observational multicentre study. *Support Care Cancer* 22:1867–1874. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2164-9>

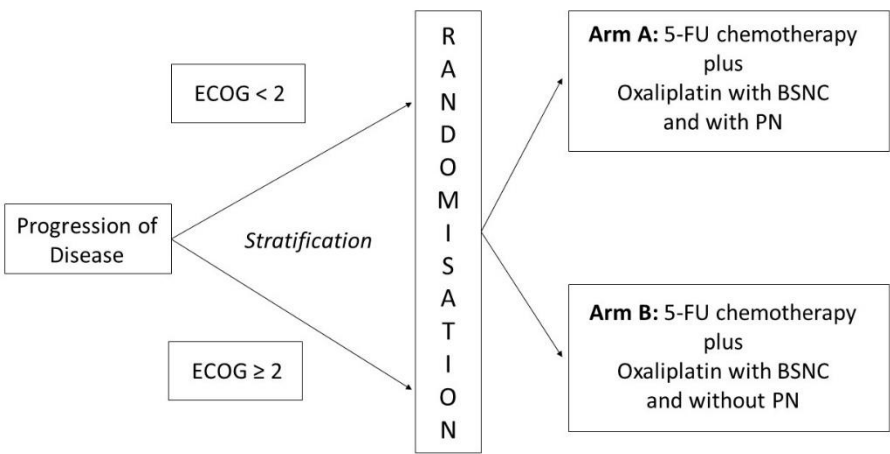
29. Bouleuc C, Anota A, Cornet C et al (2020) Impact on health-related quality of life of parenteral nutrition for patients with advanced cancer cachexia: results from a randomized controlled trial. *Oncologist* 25:e843–e851. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0856>
30. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Camilo M (2012) 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* 96:1346–1353. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.018838>
31. Kasper H (2014) *Ernährungsmedizin und Diätetik*, 12., überarb. Aufl. München: Elsevier/ Urban & Fischer
32. Emanuel A, Krampitz J, Rosenberger F et al (2022) Nutritional interventions in pancreatic cancer: a systematic review. *Cancers*. <https://doi.org/10.3390/cancers14092212>
33. Cotogni P (2016) Enteral versus parenteral nutrition in cancer patients: evidences and controversies. *Ann Palliat Med* 5:42–49. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2224-5820.2016.01.05>
34. Chow R, Bruera E, Chiu L et al (2016) Enteral and parenteral nutrition in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med* 5:30–41. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2224-5820.2016.01.01>
35. Amano K, Morita T, Miyamoto J et al (2018) Perception of need for nutritional support in advanced cancer patients with cachexia: a survey in palliative care settings. *Support Care Cancer* 26:2793–2799. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4104-6>
36. Muscaritoli M, Molino A, Laviano A et al (2012) Parenteral nutrition in advanced cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 84:26–36. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2012.01.005>
37. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2023) Leitlinienreport zur S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, Leitlinienreport 3.01, AWMF Registernummer: 032–010OL available at: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-010OLm_S3_KF_Exokrines-Pankreaskarzinom_2023-09.pdf
38. Schönenberger KA, Reber E, Huwiler VV et al (2023) Quality of life in the management of home parenteral nutrition. *Ann Nutr Metab*. <https://doi.org/10.1159/000530082>
39. Carey S, Men M, Cunich M (2023) The impact of targeted interventions aimed to improve quality of life in patients receiving home parental nutrition - a systematic literature review. *J Hum Nutr Diet*. <https://doi.org/10.1111/jhn.13225>
40. Märten A, Wente MN, Ose J et al (2009) An open label randomized multicentre phase IIIb trial comparing parenteral substitution versus best supportive nutritional care in subjects with pancreatic adenocarcinoma receiving 5-FU plus oxaliplatin as 2nd or higher line chemotherapy regarding clinical benefit - PANUSCO. *BMC Cancer* 9:225. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-9-412>
41. Chen C, Zhu D, Zhao Z et al (2022) Quality of life assessment instruments in adult patients receiving home parenteral and enteral nutrition: a scoping review. *Nutr Clin Pract* 37:811–824. <https://doi.org/10.1002/ncp.10848>
42. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K et al (2001) The EORTC QLQ-C30 scoring manual, 3rd edn. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels
43. Price BS, Levine EL (1979) Permanent total parenteral nutrition: psychological and social responses of the early stages. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 3:48–52. <https://doi.org/10.1177/014860717900300203>
44. Emanuel A, Rosenberger F, Krampitz J et al (2024) Influence of protein intake on clinical and nutritional parameters in pancreatic cancer. *Journal of Gastroenterology Research and Practice* 4:1181
45. Stiefelhagen P (2023) Die exokrine Pankreasinsuffizienz wird häufig übersehen. *Gastro-News* 10:59. <https://doi.org/10.1007/s15036-023-3202-6>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Additional information

Supplementary Information

Fig S I Study design



Tab S I stopping criteria of both arms were met if two of the following three criteria were present:

Weight loss	> 2 % within the last seven days or caloric intake $\leq$ 500 kcal expected within the next five days
Bio impedance analysis (BIA) phase angle and body cell mass (BCM)	with a deterioration > 10 % (in both parameters) compared to baseline assessment
PINI-index	> 10 (only in patients with no sign of acute inflammation).

Fig S II QLQ C30 correlation between change in protein intake (g/kg BW) and change in social functioning

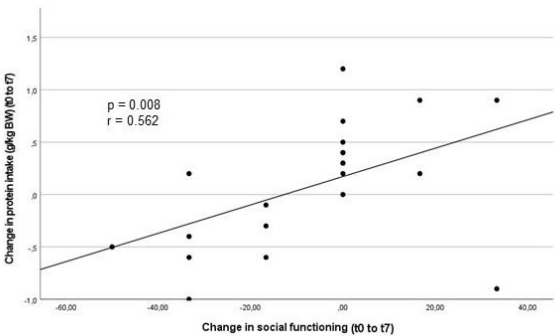


Fig S III QLQ C30 correlation between change in energy intake and change in role functioning

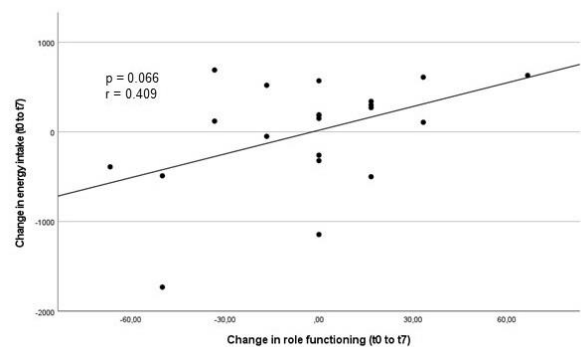


Fig S IV QLQ PAN26 correlations between change in protein intake (g/kg BW) and 1) change in planning of activities 2) change in digestive symptoms 3) change in satisfaction with health care 4) change in troubled with side-effects

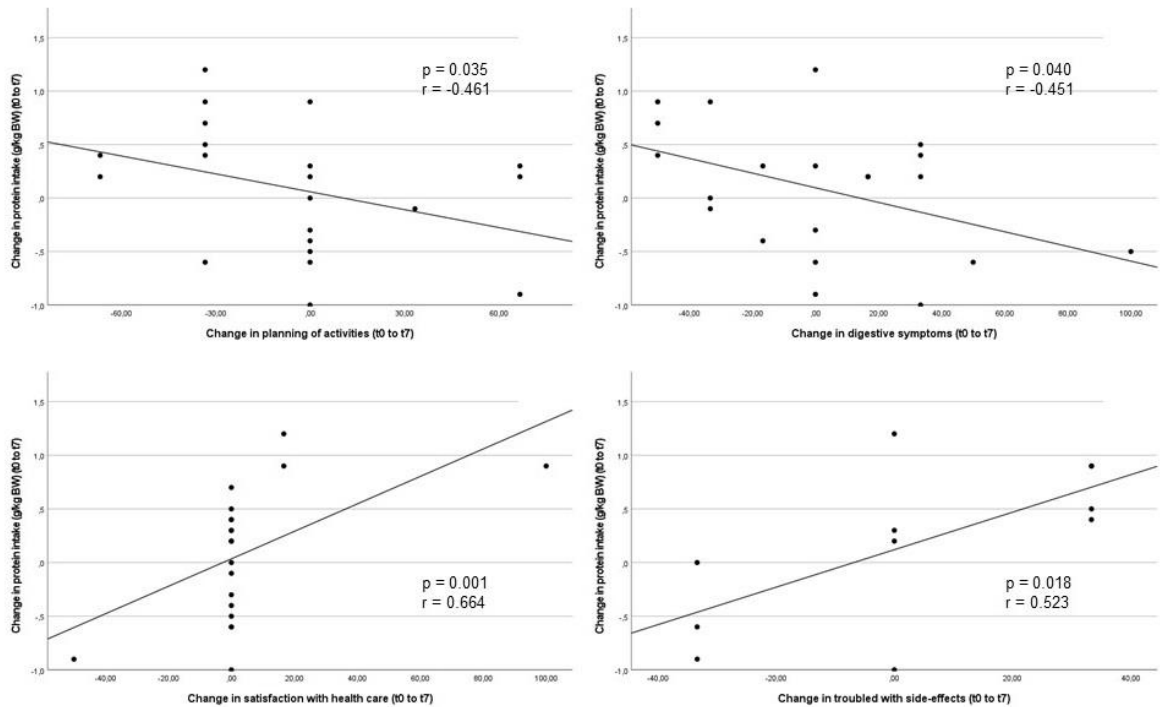
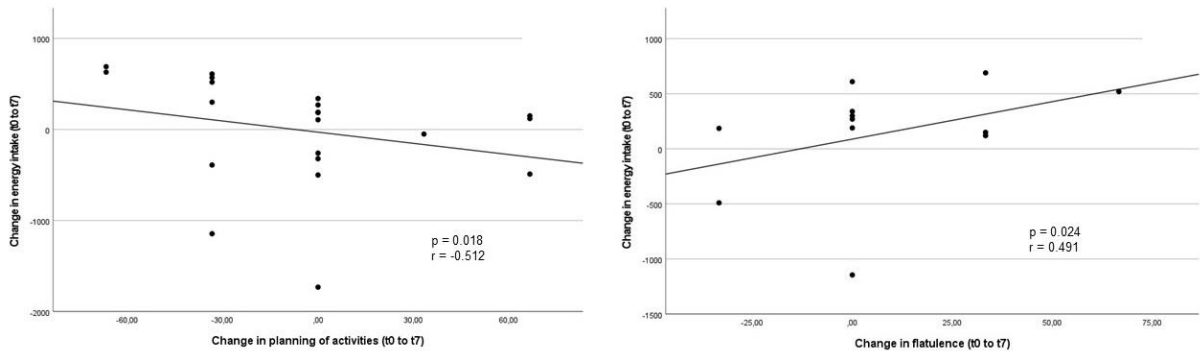


Fig S V QLQ PAN26 correlations between change in energy intake and 1) change in planning of activities 2) change in flatulence



5 Diskussion

Die Tumorkachexie, welche sich durch starken Gewichts- und Muskelmassenverlust kennzeichnet [14], stellt eine große Herausforderung bei der Behandlung von Pankreaskarzinompatienten dar. Ernährungsinterventionen wie parenterale und enterale Ernährung, orale Nahrungsergänzungsmittel und Ernährungsberatung spielen eine entscheidende Rolle in der Therapie der Kachexie. Diese Diskussion greift die Ergebnisse der drei dargestellten Publikationen auf, in denen die Auswirkungen verschiedener Ernährungsinterventionen bei Pankreaskarzinompatienten auf klinische Endpunkte, ausgewählte Ernährungsmarker und die Lebensqualität untersucht wurden.

Die erste Publikation, ein systematischer Review, schloss 26 RCTs mit Pankreaskarzinompatienten ein und kam zu dem Schluss, dass die Gabe parenteraler Ernährung mit einer höheren Inzidenz von Komplikationen assoziiert ist. Enterale Ernährung hingegen ist mit einer kürzeren Krankenhausverweildauer, einer geringeren Rate von Komplikationen, positiven Effekten auf inflammatorische Parameter und einem geringeren Gewichtsverlust verbunden. In Bezug auf die mit Omega-3-Fettsäuren angereicherten ONS zeigt diese Arbeit, dass sie zu einer Zunahme des Körpergewichts und der fettfreien Körpermasse führen können. Die Schlussfolgerung des Reviews ist somit, dass die Gabe von enteraler Ernährung und die Einnahme von mit Omega-3-Fettsäuren angereicherten ONS bei der Ernährungstherapie von Pankreaskarzinompatienten bevorzugt werden sollten.

Die zweite Publikation dieser Dissertation untersuchte den Einfluss der Proteinzufuhr auf den Ernährungsstatus und klinische Endpunkte bei Pankreaskarzinompatienten der PANUSCO-Studie. Es zeigte sich, dass unabhängig von einer parenteralen Ernährung eine proteinreiche Ernährung ($\geq 1,5$ g/kg Körpergewicht) nicht zu einer Verbesserung des Ernährungszustandes oder klinischer Endpunkte führte. Das C-reaktive Protein nahm in der Gruppe mit normaler Proteinzufuhr ($< 1,5$ g/kg Körpergewicht) ab und der mGPS verbesserte sich in der Gruppe mit hoher Proteinzufuhr im Laufe der Zeit. Darüber hinaus gab es einen Zusammenhang zwischen einer normalen Proteinzufuhr und einer hohen Modifikation der Chemotherapie. Zusammenfassend zeigt die Publikation, dass eine Proteinzufuhr, die über den Leitlinienempfehlungen liegt, zwar keinen direkten Effekt auf die klinischen Endpunkte und den Ernährungsstatus hat, die Ernährungsparameter aber in beiden Gruppen stabilisiert werden konnten, was bei dieser Erkrankung durchaus als Erfolg gewertet werden kann.

Die dritte Publikation ergänzt die oben genannten Ergebnisse um die Thematik der Lebensqualität. In dieser Veröffentlichung wurde der Effekt einer zusätzlich zur bestmöglichen unterstützenden Ernährungstherapie (Interventions- und Kontrollgruppe) verabreichten parenteralen Ernährung (nur Interventionsgruppe) auf die Lebensqualität von

Pankreaskarzinompatienten dargestellt. Die Sekundäranalyse zeigte, dass neben Nachteilen der Gabe einer parenteralen Ernährung in Bezug auf die Lebensqualität auch Vorteile bestehen. So zeigt sich zwar eine signifikante Verschlechterung der sozialen Funktion in der Interventionsgruppe sowie ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Veränderung der sozialen Funktion. Alle anderen Bereiche der Lebensqualität zeigten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Interessanterweise zeigte die Interventionsgruppe eine signifikante Verbesserung im Bereich der Sorge um einen Gewichtsverlust. Die Entscheidung über die Verabreichung von parenteraler Ernährung sollte somit immer individuell und gemeinsam mit dem Patienten getroffen werden und die Auswirkungen auf die Lebensqualität sollten in die Entscheidung über die Verabreichung von parenteraler Ernährung einbezogen werden.

5.1 Ergebnisdiskussion

Die gemeinsame Zielsetzung aller drei Publikationen war es, durch die Bewertung unterschiedlicher Ernährungsinterventionen Evidenz für klinische Leitlinien zum Thema Mangelernährung, Kachexie und Gewichtsverlust beim Pankreaskarzinom zu schaffen. Die drei Arbeiten ergänzen sich in ihrer Fragestellung und den untersuchten Parametern und liefern ein umfassendes Bild von den Auswirkungen verschiedener Ernährungsinterventionen beim Pankreaskarzinom im Sinne einer individualisierten Ernährungsintervention, wie sie die Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom fordert [65].

Der systematische Review schafft eine erste Evidenzbasis und zeigt die Heterogenität der Studienlage auf, was mit der in der Leitlinie [65] dargestellten eingeschränkten Evidenzlage zur Ernährungstherapie übereinstimmt. Die zweite Publikation fokussiert sich auf die Proteinzufuhr als spezifisches Therapieziel der Ernährungsintervention. Diese tiefere Betrachtung lieferte heterogene Ergebnisse hinsichtlich der Überlegenheit einer hohen Proteinzufuhr von mehr als 1,5 g/kg Körpergewicht. Dies bestätigt die derzeit in der Leitlinie genannte optimale Proteinmenge von 1,2 – 1,5 g/kg Körpergewicht [65]. Die heterogenen Ergebnisse unterstützen darüber hinaus die Erkenntnisse aus dem Review, welcher ebenfalls eine hohe Heterogenität in Bezug auf die Vorteile einer hohen Proteinzufuhr zeigte. In der dritten Publikation konnte gezeigt werden, dass die supportive Gabe von parenteraler Ernährung bei Pankreaskarzinompatienten hinsichtlich der Lebensqualität neben vereinzelt Nachteilen auch Vorteile, wie eine geringere Sorge um ein niedriges Körpergewicht, haben kann. Der routinemäßige Einsatz parenteraler Ernährung wird jedoch laut Leitlinie nicht empfohlen [65]. Gemäß der Leitlinie ist eine parenterale Ernährung lediglich bei anhaltend unzureichender spontaner Nahrungsaufnahme trotz Ernährungsberatung mit dem Ziel, den Ernährungszustand und die Lebensqualität zu erhalten oder zu verbessern vorgesehen [65]. Eine supportive Gabe wie in der PANUSCO-Studie ist somit nicht leitlinienkonform und führte auch in unserer Analyse nicht

zu einer überlegenen Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zur bestmöglichen Ernährungstherapie alleine. Aufgrund dessen und der in dem Review gezeigten Zunahme von Komplikationen, wie Infektionen, kommen wir zu dem Schluss, dass eine parenterale Ernährung nicht standardisiert eingesetzt werden sollte, was der Leitlinienempfehlung entspricht [65]. Allerdings kann sie aufgrund der beschriebenen Vorteile und der sicheren sowie zuverlässigen Versorgung mit Nährstoffen in bestimmten Situationen, wie ausgeprägter Kachexie oder Mangelernährung, bei Pankreaskarzinompatienten durchaus in Erwägung gezogen werden, was ebenfalls der Leitlinie entspricht [65].

Unser Ergebnis kann teilweise auch durch eine prospektive randomisierte Studie an 117 Patienten (Pankreaskarzinom und Adenokarzinom der periampullären Region) bestätigt werden, die ebenfalls zu dem Schluss kommt, dass eine routinemäßige Gabe von parenteraler Ernährung nach Pankreasresektion nicht gerechtfertigt ist [42]. Die Entscheidung sollte vom behandelnden Arzt gemeinsam mit dem Patienten nach sorgfältiger Abwägung der Vor- und Nachteile getroffen werden. Dies entspricht der in der Leitlinie geforderten Nutzen-Risiko-Abwägung [65]. Dieser individuelle Ansatz deckt sich mit der allgemeinen Situation in der onkologischen Therapie. Das Konzept der sogenannten "P4-Medizin" beschreibt die Ziele der modernen Krebsmedizin: präventiv, personalisiert, partizipativ und präzise [105]. Auch in Bezug auf die Ernährung wird eine individualisierte Therapie in der Leitlinie seit der Aktualisierung im Jahr 2024 empfohlen (Empfehlungsgrad A) [65].

Betrachtet man die Ernährungssituation der Patienten, so investieren Ernährungsfachkräfte häufig viel Mühe und Aufwand, um die Patienten mit ausreichend Proteinen zu versorgen (z. B. über eine ergänzende parenterale/enterale Ernährung oder ONS) bzw. sie zum Verzehr proteinreicher Lebensmittel zu motivieren. Je nach gewählter Ernährungsintervention kann dies den psychischen Druck auf die Patienten erhöhen, essen zu müssen und insbesondere proteinreiche Nahrung zu sich nehmen zu müssen. Dieser Aspekt wird in der Leitlinie bisher nicht explizit adressiert und stellt eine potenzielle Erweiterung in Bezug auf psychosoziale Belastung durch die Ernährungsberatung dar, die durch die Gabe parenteraler Ernährung reduziert werden könnte. Dieses Problem wird auch im Zusammenhang mit der Behandlung der Kachexie beschrieben. Die geringe Nahrungsaufnahme, die Abneigung gegen bestimmte Nahrungsmittel sowie Appetitschwankungen bieten hier Konfliktpotenzial [16]. Eine geringe Energieaufnahme kann zu Modifikationen des Chemotherapie-Regimes führen, mit der Folge einer Dosisreduktion und zeitlichen Verzögerung der Chemotherapie-Gabe, was die Überlebensdauer der Patienten reduziert. Die Ergebnisse der dritten Publikation zeigen jedoch, dass Patienten, die gut versorgt waren, sich weniger Sorgen um ein niedriges Körpergewicht machten. Der Stressfaktor der unumgänglichen/obligatorischen Nahrungsaufnahme konnte durch die zusätzliche parenterale Ernährung in der Interventionsgruppe reduziert werden. Dies entspricht der Empfehlung der Leitlinie, parenteralen Ernährung unter den oben beschriebenen

Bedingungen mit dem Ziel der Verbesserung der Lebensqualität zu empfehlen [65]. Die gut versorgten Patienten zeigten weniger Sorgen und Ängste, was sich positiv auf die Lebensqualität auswirkte. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine ergänzende parenterale Ernährung dazu beitragen kann, dass von einer Tumorkachexie betroffene Pankreaskarzinompatienten weniger unter dem Druck stehen, essen zu müssen.

Die Empfehlung zur Proteinzufuhr in der Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom [65] basiert auf der Leitlinie zum Management der Krebskachexie der American Society of Clinical Oncology [189], die nicht spezifisch auf Pankreaskarzinompatienten ausgerichtet ist. Es stellt sich daher die Frage, ob die Empfehlungen der Leitlinie möglicherweise für andere Tumorentitäten zutreffen, für das Pankreaskarzinom aber eventuell abweichen und in der Pankreas-Leitlinie konkretisiert werden sollten. Gründe von Abweichungen könnten beispielsweise in der Malabsorption durch die exokrine Pankreasinsuffizienz liegen. Ein Pankreaskarzinom kann die Produktion von Verdauungsenzymen im Pankreas stark beeinträchtigen, was zu einer unzureichenden Proteinverdauung und -aufnahme führt [218]. Gleiches gilt für eine Pankreasresektion, mit der Folge, dass keine Enzymproduktion mehr stattfindet. Dies hat zur Konsequenz, dass, selbst wenn die empfohlene Proteinzufuhr eingehalten wird, ein großer Teil der Proteine unverdaut bleibt und nicht effektiv verwertet werden kann. Die Substituierung von Pankreasenzymen nach Operationen wird durch Ernährungsfachkräfte zwar geschult, Defizite in der Proteinverdauung bleiben jedoch meist trotzdem bestehen. Ein weiterer Grund für eine Abweichung beim Pankreaskarzinom könnte in der katabolen Stoffwechsellage und der Kachexie liegen, welche beim Pankreaskarzinom im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen meist stark ausgeprägt ist [139]. Zusammenfassend könnten die Empfehlungen für Pankreaskarzinompatienten, je nach Zustand des Patienten, mehr Individualisierung benötigen.

Darüber hinaus sollte das Thema Mikrobiom in zukünftigen Studien weiter untersucht werden. So ist bereits bekannt, dass eine Dysbiose im Darm- sowie Mundmikrobiom mit dem Fortschreiten des Pankreaskarzinoms, dem Ansprechen auf die Behandlung und den Überlebense aussichten assoziiert ist [22, 27]. Eine multizentrische Biomarker-Studie an Pankreaskarzinompatienten zeigte Zusammenhänge zwischen der Zusammensetzung des Mikrobioms und dem Ansprechen auf die Chemotherapie nach drei Monaten [49]. Diese Zusammenhänge sollten in weiteren Studien untersucht werden, da eine Vorhersage der Wirksamkeit der Behandlung bisher beim Pankreaskarzinom schwierig ist. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass eine Vielzahl kommensaler Mikrobiota die Wirksamkeit konventioneller Chemo- und Immuntherapien beeinflussen kann [25]. In Bezug auf das Pankreaskarzinom ist bekannt, dass die Mikrobiota die Mikroumgebung von Pankreaskarzinomzellen, das biologische Verhalten von Pankreaskarzinomzellen und die Funktionalität des Immunsystems regulieren kann [115]. Darüber hinaus hat eine Studie an gesunden Probanden ergeben, dass die Gabe einer enteralen Ernährung (Pulver für Trink- und Sondennahrung) als Ersatz der regulären Ernährung

(bei $\geq 50\%$ des Gesamtenergiebedarfs) einen dosisabhängigen negativen Einfluss auf die fäkale Mikrobiota zeigt [111]. Weitere Forschung sollte also darauf abzielen, spezifische Ernährungskonzepte zur Förderung eines gesunden Mikrobioms beim Pankreaskarzinom sowie bei anderen Tumorentitäten zu untersuchen. Darüber hinaus sollte bei der Gabe hochvolumiger enteraler Ernährung die Veränderung der fäkalen Mikrobiota mit bedacht werden.

Aus der zweiten und dritten Publikation lässt sich ableiten, dass die Proteinzufuhr für Pankreaskarzinompatienten weiterer Forschung bedarf. Dies stellt die bestehende Empfehlung der Leitlinie zu einem individuellen Ernährungsassessment nicht in Frage, deutet aber auf einen Spezifizierungsbedarf hinsichtlich Quantität und Qualität der Proteinzufuhr bei dieser spezifischen Patientengruppe hin. Neben der Proteinzufuhr sollten Ernährungsfachkräfte auch die Proteinqualität ihrer Patienten mit beachten, denn ein bereits beschriebener RCT zeigte eine höhere Muskelproteinsyntheserate bei tierischen Proteinquellen im Vergleich zu einer veganen Kontrollmahlzeit [171]. Derzeit befinden sich lediglich in der Beschreibung des Hintergrundes in der Leitlinie Informationen zur Proteinmenge [65]. Ziel sollte es sein, eine evidenzbasierte Empfehlung für die Proteinmenge sowie -qualität in der Leitlinie zu ergänzen.

Des Weiteren müssen unsere Ergebnisse kritisch gegenüber anderen Studien zur Proteinversorgung betrachtet werden, da in Bezug auf die zweite Publikation alle Patienten (beide Gruppen) zu jedem Zeitpunkt gut mit Protein versorgt waren. Dies entspricht zwar den ernährungstherapeutischen Zielen der Leitlinie, schränkt jedoch die Vergleichbarkeit mit weniger optimal versorgten Patienten ein. Der gute Versorgungsstatus ist wahrscheinlich auf die unterstützende bestmögliche Ernährungstherapie zurückzuführen, die jeder Patient in der PANSUCO-Studie erhielt. Dazu muss ergänzt werden, dass die Patienten in der PANUSCO-Interventionsgruppe, wie bereits beschrieben, standardisierte parenterale Ernährung erhielten, welche 1150 kcal/Tag lieferte. Hätte ein Patient der Interventionsgruppe eine höhere Dosis parenteraler Ernährung oder ein Patient der Kontrollgruppe eine zusätzliche parenterale Ernährung benötigt, wären die Abbruchkriterien zum Tragen gekommen und diese Patienten wären aus der Studie ausgeschlossen worden. Dies ist in der PANUSCO-Studie bei einem Patienten geschehen, der jedoch nicht zum Patientenkollektiv der Sekundäranalysen gehörte. Das seltene Auftreten des Ausschlusskriteriums zeigt den guten Versorgungsstatus aller Patienten durch die gruppenübergreifende bestmögliche unterstützende Ernährungsberatung und hat die Ergebnisse somit nicht beeinflusst. Diese engmaschige Betreuung der PANUSCO-Patienten entspricht der in der Leitlinie empfohlenen individualisierten Ernährungstherapie. Interessant ist hier zu erwähnen, dass dieses individuelle Ernährungsassessment erst seit der Aktualisierung der Leitlinie im Jahr 2024 empfohlen wird [65]. Zum Zeitpunkt der Planung und Durchführung der PANSUCO-Studie gab es diese Empfehlung also noch nicht, womit die Intervention damals von großer Bedeutung war. Ein Vergleich mit Patienten ohne Ernährungsunterstützung und geringer Proteinversorgung fehlte aus ethischen Gründen. Zukünftig könnte mit

Beobachtungsstudien, die eine hohe Proteinzufuhr (z. B. > 2 g/kg Körpergewicht) vs. eine niedrige Proteinzufuhr (z. B. < 1 g/kg Körpergewicht) in Bezug auf klinische Endpunkte, den Ernährungsstatus sowie die Lebensqualität bei Pankreaskarzinompatienten untersuchen, die heterogene Datenlage eventuell reduziert werden. Mit diesen Ergebnissen könnten dann Empfehlungen zur Proteinversorgung speziell für Pankreaskarzinompatienten in der Leitlinie konkretisiert/und falls nötig angepasst werden.

In der dritten Publikation zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Veränderung des Körpergewichts zwischen den Gruppen. In der Interventionsgruppe stieg das Körpergewicht an, während es in der Kontrollgruppe unverändert blieb, was als Erfolg der Intervention gewertet werden kann. Darüber hinaus kann das Ergebnis als Erfolg der bestmöglichen unterstützenden Ernährungstherapie gewertet werden, die beide Gruppen erhielten und die möglicherweise zu einer Gewichtsstabilisierung in der Kontrollgruppe geführt hat.

Zusammenfassend zeigt die bestmögliche unterstützende Ernährungstherapie in Publikation 2 und 3 mehrere Vorteile für Pankreaskarzinompatienten. Sie führte zu einer optimalen Proteinversorgung, stabilisierte das Körpergewicht, unterstützte einen guten Ernährungsstatus und bildet somit die Basis für zukünftige, noch gezieltere Ernährungsempfehlungen. Sie sollte somit ein zentraler Bestandteil der Therapie sein, da sie wesentlich zur Lebensqualität und Prognose der Patienten beitragen kann.

Generell sollten Ernährungsfachkräfte in Kliniken neben ihrer Tätigkeit in der Therapie auch Informationsveranstaltungen für Patienten anbieten. Denn eine prospektive Studie an 97 Pankreaskarzinompatienten hat die Bedeutung von Aufklärungsinitiativen wie Informationsveranstaltungen untersucht und gezeigt, dass die Teilnahme an einer Informationsveranstaltung signifikant mit der Beantragung einer Überweisung zur Ernährungstherapie und einem erfolgreichen Treffen mit der Ernährungsfachkraft assoziiert war [226]. Diese Empfehlung findet sich derzeit nicht in der Leitlinie, da auch hier die Datenlage noch sehr schwach ist [65].

Die PANUSCO-Studie musste vorzeitig abgebrochen werden. Die Gründe hierfür lagen zum einen in der mangelhaften Rekrutierung (von geplanten 120 Patienten konnten nur 31 randomisiert und analysiert werden), zum anderen aber auch auf Seiten der Patienten, die diese Therapie nicht fortsetzen wollten. Diese Entscheidungen der Patienten sind ebenfalls ein wichtiges Ergebnis der PANUSCO-Studie, denn sie zeigen, dass optimale Ernährung möglicherweise nicht immer dem Wunsch der Patienten mit begrenzter Lebenszeit entspricht. Auch hierzu besteht dringender weiterer Forschungsbedarf, denn eine rein wissenschaftliche Optimierung der Ernährungssituation bringt wenig, wenn die dafür notwendigen Maßnahmen von Patienten nicht akzeptiert werden und an ihren persönlichen Bedürfnissen vorbei gehen. Da es sich bei PANUSCO um eine invasive Studie in der Zweitlinientherapie des metastasierten Pankreaskarzinom handelte, hätte eine reine Aufklärungsarbeit über den Nutzen von

Ernährungsinterventionen zusätzlich zur medikamentösen Therapie, wie in einer bereits beschriebenen Studie [226], nur einen geringen unterstützenden Effekt haben können.

Der Ansatz von PANUSCO, eine vulnerable Zielgruppe mit stark begrenzter Lebenserwartung zu untersuchen, war bis dahin einmalig. Von den 21 in der dritten Sekundäranalyse betrachteten Patienten verstarben elf (innerhalb des Interventionszeitraum von 74 bis 1062 Tagen), fünf Patienten konnten nicht weiter beobachtet werden (Gründe dafür liegen nicht vor) und weitere fünf Patienten blieben bis zum vorzeitigen Ende in der Studie. Darüber hinaus konnten einzelne Datensätze nicht in die Sekundäranalysen einbezogen werden, da die Patienten eine zu kurze Teilnahmezeit an der PANUSCO-Studie aufwiesen. Dies unterstreicht die Schwierigkeiten bei der Durchführung aufwendiger Studien in dieser vulnerablen Patientengruppe und bestätigt den in der Leitlinie geforderten individualisierten Behandlungsansatz [65].

5.2 Stärken und Limitationen

Als Limitation des Reviews kann das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien genannt werden. Um das „Wildfire“ der Datenlage zu reduzieren, wurde auf eine möglichst umfassende Darstellung der Studien geachtet, was mit dem Einschluss von Studien mit unzureichender Randomisierung (häufigste methodische Schwäche) oder fehlender Verblindung einherging. Ein weiterer gemeinsamer Schwachpunkt sind die kleinen Stichprobengrößen. Alle Studien des Reviews weisen kleine Stichprobengrößen auf, was ihre statistische Aussagekraft einschränkt. Dies erschwert auch Aussagen über tatsächliche Erfolge oder Misserfolge. Allerdings gestaltet sich die Rekrutierung von Pankreaskarzinompatienten als Herausforderung, die bislang selbst in multizentrischen Studien nicht gelöst werden konnte. Als weitere Limitation kann die fehlende Standardisierung der Interventionen angesehen werden. Unterschiedliche Zusammensetzungen der parenteralen Ernährung, eine unterschiedliche Proteinzufuhr oder ergänzende Supplemente erschweren direkte Vergleiche der Ergebnisse. Eine weitere Limitation besteht darin, dass der Aspekt der Lebensqualität lediglich in Publikation 3 beleuchtet wurde. Die Einbeziehung dieses Endpunkts in den Review hätte die Datenlage potenziell erweitern und vertiefen können. Die Entscheidung, den Bereich Lebensqualität nicht in den Review zu integrieren, basierte darauf, dass der Großteil der verfügbaren Studien primär klinische Endpunkte sowie den Ernährungsstatus fokussierte und entsprechende Daten zur Lebensqualität nicht erhoben wurden.

Bezüglich der PANUSCO-Studie ist die Art der Erhebung des Körpergewichts methodisch zu diskutieren. In der Studie wurde das Körpergewicht bei den Visiten lediglich beim Patienten erfragt. Sinnvoller und für zukünftige Studien empfehlenswert wäre eine standardisierte Erhebung des Körpergewichts in allen Kliniken auf einer geeichten Körperwaage in gleichen Situationen (z. B. in Unterwäsche). Die durchgeführte Erfassung des Körpergewichts (Befragung) kann möglicherweise dazu geführt haben, dass das Körpergewicht von den Patienten

geschätzt wurde und somit das Ergebnis der Ernährungsinterventionen nicht korrekt erfasst werden konnte, wie es bei einer einheitlichen Messung in der Klinik möglich gewesen wäre. Eine Verzerrung der Ergebnisse kann daher nicht ausgeschlossen werden. In zukünftigen Studien sollte daher eine einheitliche Erfassung aller anthropometrischen Daten durch das Klinik-/Studienpersonal erfolgen. In der PANUSCO-Studie lagen die Gründe für die Erhebung des Körpergewichts im häuslichen Umfeld darin, dass zum einen die Messung morgens im nüchternen Zustand erfolgen sollte und zum anderen die Erhebung der Daten teilweise auch über Telefonvisiten erfolgte, so dass eine Messung vor Ort im Studienzentrum/der Klinik nicht möglich war.

Die geringe Fallzahl in den beiden Sekundäranalysen der PANUSCO-Studie kann aus methodischer Sicht ebenfalls kritisch diskutiert werden. Die geringe Anzahl von lediglich 15 bzw. 21 Patienten in den Publikationen 2 und 3 resultiert in einer eingeschränkten statistischen Power und erhöht das Risiko für Verzerrungen. Dies erschwert eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf eine größere Population erheblich, weshalb die Ergebnisse mit entsprechender Vorsicht zu interpretieren sind. Aus diesem Grund wurden die statistischen Verfahren in den beiden Sekundäranalysen an die nicht normalverteilten Daten angepasst. Trotz multizentrischem Ansatz und großer Bemühungen über 38 Monate Laufzeit ist es in der PANUSCO-Studie nicht gelungen, insgesamt mehr als 31 Patienten zu rekrutieren. Die Datensätze waren zudem zum Teil lückenhaft, was die Zahl der analysierten Patienten weiter einschränkte. Eine Schlussfolgerung ist daher, dass die Untersuchung von Pankreaskarzinompatienten äußerst schwierig ist. Auch ein aktuelles Experten-Statement aus dem Bereich der parenteralen Ernährung ist zu dem Schluss gekommen, dass Studien, die im Bereich der klinischen Ernährung durchgeführt werden, in der Regel klein sind oder andere methodische Mängel aufweisen, was zu einer geringeren Evidenz führt als bei Studien, die beispielsweise die Zulassung eines Therapeutikums unterstützen [145].

Besonders kritisch ist zudem die retrospektive Gruppenbildung in den Publikationen 2 und 3 zu bewerten, da sie die ursprüngliche Randomisierung aufhebt und somit das Risiko für Confounding erheblich erhöht. In der PANUSCO-Studie erfolgte die Gruppenzuordnung ausschließlich durch eine zentral gesteuerte, stratifizierte Randomisierung nach dem ECOG-Performance-Status. Die neu gebildeten Gruppen der Sekundäranalysen könnten demnach bezüglich des ECOG-Performance-Status ungleich verteilt sein. Darüber hinaus ist beispielsweise denkbar, dass Patienten, die retrospektiv der Gruppe mit hoher Proteinzufuhr zugeordnet wurden, neben dieser auch weitere Nahrungsergänzungen wie z. B. Omega-3-Fettsäuren eingenommen haben und dadurch mehr auf ihre Nährstoffzufuhr geachtet haben. Diese zusätzlichen Maßnahmen könnten den Ernährungszustand unabhängig von der Proteinzufuhr beeinflusst haben. Es erfolgte eine neue Gruppenbildung, da die ursprünglichen Gruppen zur

Beantwortung der Fragestellungen ungeeignet waren und die vorhandenen Daten bestmöglich genutzt wurden, um trotz der abgebrochenen Rekrutierung Erkenntnisse gewinnen zu können.

Eine weitere methodische Schwäche der PANUSCO-Studie liegt darin, dass entgegen der Vorgaben des Studienprotokolls bei einzelnen Patienten die parenterale Ernährung über mehrere Wochen am Stück durchgeführt wurde, obwohl sie in regelmäßigen Abständen hätte pausiert werden sollen. Diese Abweichung vom Protokoll kann die Ergebnisse zum positiven (=mehr Energie somit eventuell besserer Ernährungsstatus) wie auch negativen (mehr Nebenwirkungen und dadurch eventuell schlechtere Lebensqualität) verzerrt haben. Darüber hinaus gab es einen einzelnen Patienten aus der ursprünglichen PANUSCO-Kontrollgruppe, welcher eine auffällig hohe Proteinzufuhr zeigte. Im Rahmen der zweiten Publikation konnten wir erkennen, dass er eine tägliche Proteinzufuhr von 3,0 g/kg Körpergewicht in Woche 4 zeigte. Betrachtete man die Zeiträume außerhalb der Sekundäranalyse, so zeigte dieser Patient in Woche 34 eine Proteinzufuhr von 5,91 g/kg Körpergewicht. Da er zur Kontrollgruppe gehörte, kann vermutet werden, dass er supplementiert hat. Studien dazu zeigen, dass zum einen eine extrem hohe Proteinzufuhr (3,0-4,4 g/kg Körpergewicht) bei gesunden und trainierten Personen keine Nebenwirkungen [7–10], zum anderen aber auch keine Veränderung in Bezug auf die Körperzusammensetzung bei einer hohen Proteinzufuhr von 2,9 g/kg Körpergewicht in einer 16-wöchigen Intervention mit sich bringen [10]. Auch dieser Patient zeigte keine offensichtlichen Nachteile durch die besonders hohe Proteinzufuhr. Der Datensatz wurde bewusst nicht als Ausreißer von der Analyse ausgeschlossen, da das reale Ernährungsverhalten abgebildet werden sollte.

Trotz der beschriebenen Einschränkungen bieten die Ergebnisse dieser Arbeit einen Mehrwert für Onkologen, Ernährungsfachkräfte und klinisches Personal. Der Mehrwert besteht vor allem darin, die als "Wildfire" [176] bezeichnete Situation der allgemeinen Datenlage im Bereich der Ernährungsinterventionen bei kachektischen Patienten zu beleuchten und aus unseren Ergebnissen Antworten und Empfehlungen ableiten zu können. Konkret gibt die erste Publikation, der Review, einen umfassenden Überblick über den sinnvollen Einsatz von Ernährungsinterventionen bei Patienten mit Pankreaskarzinom und priorisiert die Gabe von enteraler Ernährung und ONS mit Omega-3-Fettsäuren. Ein weiterer Mehrwert besteht darin, dass aus den Publikationen 2 und 3 trotz kleiner Stichprobengrößen klare Empfehlungen für den Einsatz von Ernährungsinterventionen bei kachektischen Pankreaskarzinompatienten abgeleitet werden können: In Publikation 2 und 3 konnte gezeigt werden, dass gut ernährte Patienten einen stabilen Ernährungsstatus und eine gute Lebensqualität aufweisen. Diese Ergebnisse wurden vor allem durch die engmaschige Ernährungsintervention in der PANUSCO-Studie erzielt. Diese kann anhand der vorliegenden Daten uneingeschränkt empfohlen werden. In zukünftigen Studien dieser Art sollten, falls ethisch vertretbar, mehrere Studienarme geplant werden, um den alleinigen Effekt einer Ernährungsintervention untersuchen zu können. Schlussendlich

konnte das „Wildfire“ in der Datenlage zu Ernährungsinterventionen bei kachektischen Patienten durch die drei Publikationen reduziert werden.

Übergreifend kann ergänzt werden, dass die Problematik der mangelnden praktischen Umsetzung der Leitlinienempfehlungen möglicherweise auch in der Umsetzung im Klinikalltag liegen könnte. Nicht jede Klinik, die Patienten mit Pankreaskarzinom behandelt, verfügt über (ausreichend) Ernährungsfachkräfte. So zeigt eine Analyse des Verbandes der Diätassistenten Deutschlands aus dem Jahr 2020, dass in weniger als der Hälfte (43%) der Einrichtungen im stationären Bereich ein Ernährungsteam vorhanden ist [88]. Da es keine gesetzliche Grundlage für den Personalschlüssel von Ernährungsfachkräften in Kliniken gibt, sondern derzeit nur befristete Verträge zwischen Kliniken und Krankenkassen abgeschlossen werden, kann die Diagnostik und Therapie der Mangelernährung von z. B. Pankreaskarzinompatienten möglicherweise nicht durchgängig entsprechend der Leitlinienempfehlung erfolgen. Eine mögliche Lösung könnte die Anwendung einer Personalbemessung nach den Vorgaben der Deutschen Rentenversicherung sein, die für 100 stationäre onkologische Patienten in der Rehabilitation eine Ernährungsfachkraft vorgibt [66]. Die Problematik der Finanzierung ist weitreichend bekannt. Ein Lösungsansatz könnten sein, dass die Ernährungstherapie mittelfristig in die Regelversorgung im Krankenhaus und die ambulante Nachsorge verankert wird. So müsste über Lobbyarbeit der Berufsverbände die Ernährungstherapie als anerkannte Kassenleistung analog zur Physiotherapie in den Katalog des GKV-Spitzenverbandes aufgenommen werden. Derzeit wird die ambulante Ernährungstherapie nur für selten angeborene Stoffwechselerkrankungen sowie Mukoviszidose als Heilmittel von den gesetzlichen Krankenversicherungen übernommen [205]. Dies sollte langfristig auf weitere Erkrankungen und auch das Pankreaskarzinom erweitert werden. Begründet werden könnte dies mit der Prävention von Mangelernährung und somit Kostenersparnissen im weiteren Verlauf einer onkologischen Behandlung, wie z.B. einer längeren Krankenhausverweildauer. Darüber hinaus ist die parenterale Ernährung die invasivste und teuerste Ernährungsintervention und wird hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Anwendung häufig zu Recht aufgrund der zu schwachen Datenlage kritisch hinterfragt. Diese Betrachtung der parenteralen Ernährung kann dazu führen, dass ihr Potenzial nicht immer voll ausgeschöpft wird.

Anknüpfend an die frühe Diagnostik einer eventuell entstehenden Mangelernährung zeigen Studien, dass auch bestimmte Früherkennungsuntersuchungen langfristig die Situation der Pankreaskarzinompatienten verbessern könnten. So untersuchte eine Studie den Nutzen einer Überwachung von Hochrisikopatienten (genetische Veranlagung für Pankreaskarzinom) und stellte fest, dass jährliche Ultraschall- oder Magnetresonanztomographie-Untersuchungen zur Entdeckung kleinerer, weniger fortgeschrittener Pankreaskarzinome zu einer verbesserten Überlebensrate im Vergleich zu den Kontrollpatienten führten, die keine Früherkennungsuntersuchungen erhielten [33]. In diesem Zusammenhang ist interessant, dass laut einer Fall-

Kontroll-Studie drei Jahre vor der Diagnose eines Pankreaskarzinoms ein signifikanter Anstieg des Hämoglobin A1c und zwei Jahre vor der Diagnose ein signifikanter Anstieg der Blutglukosewerte zu verzeichnen sind [43]. Diese Früherkennungsuntersuchungen hätten an der Situation der Patienten der PANUSCO-Studie zwar nichts geändert, da es sich um Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom handelte, es sollte in dieser Arbeit aber erwähnt werden, um die allgemeine Situation der Patienten, langfristig betrachtet, verbessern zu können.

Zusammenfassend liegen die Stärken dieser Arbeit in der interdisziplinären Darstellung und Diskussion verschiedener Ernährungsinterventionen für die Zielgruppe der Pankreaskarzinompatienten. Interdisziplinär deshalb, weil die Übersichtsarbeit verschiedene Ernährungsinterventionen und klinisch relevante Endpunkte behandelt. So werden parenterale Ernährung, enterale Ernährung, Nahrungsergänzungsmittel sowie gemischte und spezielle Formen von Ernährungsinterventionen zu verschiedenen Endpunkten wie Ernährungsstatus, Immunologie und Komplikationen betrachtet. Als weitere Stärke kann angesehen werden, dass alle drei Publikationen über klinische Parameter hinausgehen und auch die Auswirkungen von Ernährungsinterventionen auf die Lebensqualität untersuchen, ein Aspekt, der in der Onkologie zunehmend an Bedeutung gewinnt. Diese umfassende Betrachtung der Daten der PANUSCO-Studie aus verschiedenen Perspektiven sowie die Ergebnisse des Reviews mit unterschiedlichen Endpunkten können als Stärke dieser Dissertation angesehen werden. Eine weitere gemeinsame Stärke der drei Publikationen ist die Relevanz der Ergebnisse für die klinische Praxis/den klinischen Alltag. Alle drei Publikationen befassen sich mit ernährungsbedingten Problemen wie Gewichtsverlust, Kachexie oder Mangelernährung. Diese stehen in direktem Zusammenhang mit der Lebensqualität, dem Überleben und der Therapietoleranz, wodurch eine hohe Relevanz für den klinischen Alltag gegeben ist. Eine weitere Stärke ist die Langzeitbeobachtung der Ernährungsparameter. Während einige Studien aus dem Bereich der parenteralen Ernährung im Review nur relativ kurze Zeiträume von 2 Tage vor bis 5 Tage nach OP betrachten, liefert die zweite Publikation Ergebnisse über einen 13-wöchigen Interventionszeitraum und zeigt hier vor allem, dass Ernährungsinterventionen über eine längere Zeitspanne zu einer Stabilisierung des Ernährungszustandes beitragen können.

Insgesamt kann festgehalten werden, dass durch die heterogene Studienqualität im Review, gepaart mit den genannten vereinzelt methodischen Schwächen der PANUSCO-Studie in dieser Dissertation zwar eine gewisse Klärung der unübersichtlichen Datenlage erreicht werden konnte, diese jedoch nicht vollständig bereinigt wurde. Somit besteht nach wie vor Forschungsbedarf.

5.3 Schlussfolgerung sowie Handlungsempfehlungen

Die vorliegende Dissertation liefert durch die Untersuchung verschiedener Ernährungsinterventionen für Pankreaskarzinompatienten wichtige Erkenntnisse im Bereich der Ernährungstherapie.

In Bezug auf die erste Fragestellung, den verschiedenen Ernährungsinterventionen und deren Effekte auf Kachexie, Mangelernährung und Gewichtsverlust, zeigen die Daten der ersten Publikation, dass eine mit Omega-3-Fettsäuren und anderen Mikronährstoffen angereicherte Immunonutrition in Form von ONS als primäre Intervention flächendeckend zum Einsatz kommen sollte. Dabei ist zu betonen, dass Ernährungsinterventionen nicht erst ab der Diagnose einer Kachexie oder Mangelernährung, sondern bereits präventiv ab dem Zeitpunkt der Diagnose eines Pankreaskarzinoms eingesetzt werden sollten. Um dies zu gewährleisten, ist es sinnvoll ernährungstherapeutische Behandlungsstrukturen fest im Behandlungsablauf von Pankreaskarzinompatienten zu verankern. Allerdings leiden viele Patienten bereits unter einer Mangelernährung und Kachexie, wenn das Pankreaskarzinom diagnostiziert wird. Die letztere Handlungsempfehlung zielt daher auf die wenigen Patienten ab, bei welchen die Erkrankung frühzeitig erkannt wird.

Die Grundlage einer jeden Ernährungsintervention in der Therapie von Pankreaskarzinompatienten sollte die Ernährungsberatung sein. Ergänzend können Ernährungsinterventionen, wie enterale und parenterale Ernährung sowie Nahrungsergänzungsmittel wie ONS, in das individuelle Behandlungskonzept integriert werden. Die Ernährungsberatung sollte unbedingt in regelmäßigen Abständen von qualifizierten Ernährungsfachkräften durchgeführt werden. Das im Rahmen der Ernährungsberatung erhobene ausführliche Assessment und dessen Auswertung ist als Basis für jede weitere Ernährungsintervention anzusehen, da hier im Einzelgespräch auf individuelle Probleme, Wünsche, Vorlieben und Abneigungen eingegangen werden kann. Daraus lässt sich ableiten, dass Ernährungsfachkräfte der Aufklärungsarbeit zum Thema Mangelernährung einen hohen Stellenwert einräumen sollten, z. B. durch die regelmäßige Erfassung des Risikos für Mangelernährung mittels eines validierten Erhebungsbogens (falls noch nicht vorhanden) und die Festlegung eines individualisierten Behandlungsansatzes. Die Etablierung standardisierter Prozesse fördert das Bewusstsein für die Bedeutung von Mangelernährung sowohl im Behandlungsteam als auch bei den Patienten.

In Bezug auf die zweite Fragestellung nach einer angemessenen Proteinzufuhr über der Leitlinienempfehlung in Bezug auf klinische Ergebnisse und den Ernährungsstatus, zeigte sich kein zusätzlicher Benefit einer hohen Proteinzufuhr. Eine Umsetzung der Leitlinienempfehlung von 1,2 bis 1,5 g/kg Körpergewicht ist aber unbedingt anzustreben, um den Ernährungsstatus zu stabilisieren. Darüber hinaus sollten Ernährungsfachkräfte in ihren Beratungsgesprächen zukünftig neben der Quantität auch die Qualität der Proteine stärker berücksichtigen. Die

Bedeutung einzelner Aminosäuren wie Leuzin mit ihren Effekten auf den Muskelaufbau bzw. die Verhinderung des Muskelabbaus sollte in der individuellen Ernährungstherapie stärker berücksichtigt werden. Dies könnte durch individuelle Analysen der Ernährungsprotokolle mittels einer Ernährungssoftware erfolgen, welche genauen Aufschluss über die Aminosäureversorgung des Ernährungsprotokolls geben kann. Je nach Ergebnis könnte die zuständige Ernährungsfachkraft dann Lebensmittel- oder Supplementempfehlungen für den Patienten ableiten. Ebenso sollte die biologische Wertigkeit von Proteinen, welche die Umwandlungsrate von Nahrungsprotein in körpereigenes Protein beschreibt [217] und für die Proteinversorgung dieser Patientengruppe von enormer Bedeutung ist, mittels der Ernährungsprotokolle analysiert werden. Denn wenn Patienten aufgrund von Appetitverlust und Aversionen nur wenig Nahrung zu sich nehmen können, sollte diese möglichst verwertbares Protein liefern, um den größtmöglichen Nutzen zu erzielen.

Aus der dritten Fragestellung dieser Dissertation, die betrachtete, ob eine parenterale Ernährung in Kombination mit bestmöglicher unterstützender Ernährungstherapie im Vergleich zu bestmöglicher unterstützender Ernährungstherapie allein die Lebensqualität von Patienten verändert, kann abgeleitet werden, dass eine pauschale Befürwortung oder Ablehnung für die parenterale Ernährung nicht zielführend ist und die Entscheidung über die Gabe von parenteraler Ernährung immer individuell und gemeinsam mit dem Patienten, vor allem in Bezug auf die Auswirkungen auf die Lebensqualität, getroffen werden sollte. Neben der individuellen Entscheidungsfindung sollte ein stufenweiser Therapieansatz mit der Ernährungsberatung als Basis (bei PANUSCO: bestmögliche unterstützende Ernährungstherapie), darauf aufbauend enteraler Ernährung und ONS erfolgen. Die parenterale Ernährung sollte also nur selektiv Anwendung finden. Dabei gilt es vielmehr die Lebensqualität als zentrales Ziel in die Gesamtherapie zu integrieren.

Die Ergebnisse der drei Publikationen verdeutlichen die Komplexität und Vielschichtigkeit der ernährungsbezogenen Herausforderungen bei Pankreaskarzinompatienten, zeigen außerdem die Notwendigkeit einer individualisierten Ernährungstherapie für diese Patientengruppe auf und bieten schließlich eine wertvolle Grundlage für zukünftige Forschung.

Aus den drei Publikationen lassen sich abschließend folgende Handlungsempfehlungen für die Ernährungstherapie bei Pankreaskarzinompatienten ableiten:

1. Die Empfehlung zur Gabe von enteraler Ernährung, da die Literatur eine kürzere Krankenhausverweildauer, eine geringere Rate und Entwicklung von Komplikationen, positive Effekte auf inflammatorische Parameter und einen geringeren Gewichtsverlust zeigt.

2. Darüber hinaus die Empfehlung zur Gabe von Nahrungsergänzungsmitteln, die mit Omega-3-Fettsäuren angereichert sind, da die Literatur eine Zunahme des Körpergewichts und der fettfreien Körpermasse zeigt.
3. Die Empfehlung zum Angebot und der Durchführung einer Ernährungstherapie, da diese zur Stabilisierung der Ernährungssituation in der PANUSCO-Studie geführt hat.
4. Die Empfehlung individuell mit dem Patienten Vorteile (weniger Sorgen um Gewichtsverlust) und Nachteile (eingeschränkte soziale Funktion) der parenteralen Ernährung auf die Lebensqualität zu diskutieren und gemeinsam eine Entscheidung zu treffen.

Offen bleibt in dieser Arbeit die Frage, ob der Schwerpunkt der Ernährungstherapie bei Pankreaskarzinompatienten weiterhin allein auf der Energie- und Proteinzufuhr liegen sollte, oder ob ergänzend zu den genannten Punkten auch der Mikronährstoffversorgung im Rahmen der Ernährungstherapie mehr Beachtung geschenkt werden sollte. Durch Mikronährstoffanalysen des Blutes könnten Defizite einzelner Mikronährstoffe frühzeitig erkannt und entweder durch spezifische Lebensmittelempfehlungen in der Ernährungsberatung oder ggf. durch Nahrungsergänzungsmittel oder Infusionen behoben werden. Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente dienen unter anderem als Bausteine und Cofaktoren von Enzymen und sind somit an zahlreichen Stoffwechselprozessen im Körper beteiligt [46]. Die Kosten für solche umfassenden Mikronährstoffanalysen sind jedoch zum Teil hoch. Daher werden heute häufig nur einzelne Mikronährstoffe im Blut kontrolliert. Eine umfassende Analyse gehört bislang eher selten zum Standard.

5.4 Forschungsausblick

Auf der Grundlage der obigen Diskussion können mehrere Empfehlungen für zukünftige Forschungsansätze abgeleitet werden.

Zukünftige Studien zur Ernährung von Pankreaskarzinompatienten in der Zweitlinientherapie sind aufgrund der raschen Mortalität dieser Patientengruppe methodisch herausfordernd. Endpunkte wie Lebensqualität, Körpergewicht oder Handkraft werden zudem maßgeblich durch die Krankheitsprogression beeinflusst, weshalb eine Kontrollgruppe besonders relevant ist. Das zentrale Ziel der Ernährungstherapie besteht darin, einer Mangelernährung vorzubeugen, funktionelle Einschränkungen zu vermeiden und die Lebensqualität der Patienten bestmöglich zu erhalten. Insbesondere sollte der Aspekt der Lebensqualität in künftigen Studien zu Ernährungsinterventionen bei Pankreaskarzinompatienten konsequent berücksichtigt werden. So können potenzielle negative Effekte oder Unzufriedenheiten der Patienten mit den Interventionen frühzeitig erkannt und die Akzeptanz der daraus abgeleiteten Maßnahmen langfristig verbessert werden. Da Studien mit langfristigen Endpunkten in dieser Patientengruppe nur

schwer durchführbar sind, sollten zukünftige Untersuchungen die genannten Ziele der Ernährungstherapie gezielt adressieren.

In Bezug auf das Rekrutierungsproblem sollte der Effekt einer vermehrten und verbesserten Patientenschulung in folgenden Studien mit einem früheren Setting untersucht werden. Dies könnte möglicherweise dazu beitragen, mehr Studienteilnehmer zu rekrutieren und sie zu motivieren, die interdisziplinäre Therapie beizubehalten, wenn der Krankheitsverlauf dies zulässt. Darüber hinaus könnte dies eventuell sogar dazu führen, dass Studien über einen etwas längeren Zeitraum durchgeführt werden können (wenn auch nur mit wenigen Patienten, die ein längeres Überleben zeigen).

Da Publikation 1, der Review, viele Verzerrungsrisiken in den Studien verdeutlicht, sollte in zukünftigen Studien unter anderem auf einen korrekten Randomisierungsprozess, wie er in PANUSCO durchgeführt wurde, geachtet werden.

Der folgende Forschungsausblick zeigt Wege auf, wie die Ernährungssituation und die Lebensqualität von Patienten mit Pankreaskarzinom über die in diesem Promotionsprojekt gestellten Fragestellungen hinaus in Zukunft verbessert werden könnten:

1. Mit speziellen Ernährungs-Apps, die von einer Ernährungsfachkraft mit den individuellen Daten des Patienten "gefüttert" werden, könnte der Patient seine Vorlieben und Abneigungen eingeben. Ein KI-gestützter Ernährungsplan mit zahlreichen Rezeptideen für verschiedene Mahlzeiten könnte den Patienten durch Erinnerungen/Push-Nachrichten an die regelmäßige Nahrungsaufnahme erinnern, bei Appetitlosigkeit Tipps für alternative Mahlzeiten geben und bei Fragen eine direkte Kontaktmöglichkeit ohne große Hürden zur zuständigen Ernährungsfachkraft herstellen. Dies könnte gegenüber herkömmlichen Ernährungsinterventionen in zukünftigen Studien untersucht werden.
2. Es sollten weitere Studien durchgeführt werden, um den allgemeinen Nährstoffbedarf (Makro- und Mikronährstoffe) von Pankreaskarzinompatienten zu ermitteln und daraus maßgeschneiderte Ernährungspläne und Praxisleitlinien abzuleiten.
3. Auf Genanalysen basierende personalisierte Ernährungspläne könnten den Grad der Individualisierung in der Ernährungsberatung maximieren. Es gibt erste Forschungsarbeiten zur genbasierten personalisierten Ernährung im Bereich der Gewichtsreduktion. Eine Übersichtsarbeit in diesem Bereich fasst jedoch zusammen, dass es derzeit noch keine klinische Evidenz für eine genbasierte personalisierte Ernährung gibt [70]. Zukünftige Forschung könnte hier ansetzen und untersuchen, inwieweit auf Genanalysen basierte personalisierte Ernährungsempfehlungen auch für Patienten mit Pankreaskarzinom sinnvoll sind. Dabei sollte das Kosten-Nutzen-Verhältnis besonders sorgfältig bewertet werden – insbesondere im Hinblick auf die meist begrenzte Überlebenszeit

von Pankreaskarzinompatienten im Vergleich zu anderen Patientengruppen, etwa solchen mit Adipositas.

4. Bei der Arzneimittelentwicklung könnte ein Schwerpunkt auf Appetitanreger gelegt werden, die eine erhöhte Kalorienaufnahme der Patientengruppe unterstützen. So konnte kürzlich für das Antipsychotikum "Olanzapin" in einem RCT bei Patienten mit Magen-, Leber-, Pankreas- und Lungenkarzinom eine appetitanregende Wirkung gezeigt werden, die zu einer signifikanten Steigerung der Nahrungsaufnahme bei guter Verträglichkeit führte [194]. Hier sollte weiter geforscht werden, um auf die klassische Gabe von Kortikosteroiden verzichten zu können. Kortikosteroide wirken zwar appetitanregend, haben aber gleichzeitig starke Nebenwirkungen.
5. Im Bereich der Nahrungsergänzungsmittel, insbesondere der ONS, sollten speziell für Pankreaskarzinompatienten besser schmeckende und verträglichere Produkte entwickelt werden. Viele Patienten zeigen früher oder später starke geschmackliche Abneigungen oder Unverträglichkeiten gegenüber den derzeit auf dem Markt befindlichen Produkten.
6. Speziell für Patienten mit Pankreaskarzinom könnten proteinreiche und leicht verdauliche Mahlzeitenersatzprodukte entwickelt werden, die möglicherweise direkt mit Verdauungsenzymen, Omega-3-Fettsäuren und speziellen Aminosäuren wie Leuzin angereichert werden.
7. In Bezug auf das Mikrobiom zeigen erste Studien Zusammenhänge zwischen bestimmten Mikrobiom-Profilen und dem Erfolg einer Chemotherapie [25, 49]. Daher sollte in zukünftigen Forschungsarbeiten untersucht werden, wie gezielte Ernährungskonzepte das Mikrobiom positiv beeinflussen und so die Therapieergebnisse verbessern können. Besonders zu berücksichtigen ist dabei auch, dass eine enterale Ernährung die Zusammensetzung der Darmflora verändern kann [111], was bei der Entwicklung neuer Ernährungsstrategien mitbedacht werden sollte.

Abschließend ist anzumerken, dass die Umsetzung der zuvor genannten Strategieansätze durch eine verstärkte internationale Zusammenarbeit und kontinuierliche Forschung unterstützt werden sollte, um in Zukunft eine bessere und gezieltere Ernährungsversorgung von Patienten mit Pankreaskarzinom zu gewährleisten.

6 Literatur

1. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, Haes J de, Kaasa S, Klee MC, Osoba D, Razavi D, Rofe PB, Schraub S, Sneeuw K, Sullivan M, Takeda F (1993) The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute* 85(5):365–376. doi:10.1093/jnci/85.5.365
2. Abe K, Uwagawa T, Haruki K, Takano Y, Onda S, Sakamoto T, Gocho T, Yanaga K (2018) Effects of ω -3 Fatty Acid Supplementation in Patients with Bile Duct or Pancreatic Cancer Undergoing Chemotherapy. *Anticancer Res* 38(4):2369–2375. doi:10.21873/anticancer.12485
3. Akita H, Takahashi H, Asukai K, Tomokuni A, Wada H, Marukawa S, Yamasaki T, Yanagimoto Y, Takahashi Y, Sugimura K, Yamamoto K, Nishimura J, Yasui M, Omori T, Miyata H, Ochi A, Kagawa A, Soh Y, Taniguchi Y, Ohue M, Yano M, Sakon M (2019) The utility of nutritional supportive care with an eicosapentaenoic acid (EPA)-enriched nutrition agent during pre-operative chemoradiotherapy for pancreatic cancer: Prospective randomized control study. *Clin Nutr ESPEN* 33:148–153. doi:10.1016/j.clnesp.2019.06.003
4. American Gastroenterological Association medical position statement (2001) Parenteral nutrition. *Gastroenterology* 121(4):966–969
5. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors and Clinical Practice Committee (2018) Definitions of terms, styles, and conventions used in A.S.P.E.N. board of directors- approved documents. https://www.nutritioncare.org/uploadedFiles/Documents/Guidelines_and_Clinical_Resources/ASPEN%20Definition%20of%20Terms,%20Style,%20and%20Conventions%20Used%20in%20ASPEN%20Board%20of%20Directors%E2%80%93Approved%20Documents.pdf
6. Amin S, Lucas AL, Frucht H (2013) Evidence for treatment and survival disparities by age in pancreatic adenocarcinoma: a population-based analysis. *Pancreas* 42(2):249–253. doi:10.1097/MPA.0b013e31825f3af4
7. Antonio J, Peacock CA, Ellerbroek A, Fromhoff B, Silver T (2014) The effects of consuming a high protein diet (4.4 g/kg/d) on body composition in resistance-trained individuals. *J Int Soc Sports Nutr* 11:19. doi:10.1186/1550-2783-11-19
8. Antonio J, Ellerbroek A, Silver T, Orris S, Scheiner M, Gonzalez A, Peacock CA (2015) A high protein diet (3.4 g/kg/d) combined with a heavy resistance training program improves body composition in healthy trained men and women--a follow-up investigation. *J Int Soc Sports Nutr* 12:39. doi:10.1186/s12970-015-0100-0
9. Antonio J, Ellerbroek A, Silver T, Vargas L, Tamayo A, Buehn R, Peacock CA (2016) A High Protein Diet Has No Harmful Effects: A One-Year Crossover Study in Resistance-Trained Males. *J Nutr Metab* 2016:9104792. doi:10.1155/2016/9104792
10. Antonio J, Ellerbroek A, Silver T, Vargas L, Peacock C (2016) The effects of a high protein diet on indices of health and body composition--a crossover trial in resistance-trained men. *J Int Soc Sports Nutr* 13:3. doi:10.1186/s12970-016-0114-2
11. Aotani N, Yasui-Yamada S, Kagiya N, Takimoto M, Oiwa Y, Matsubara A, Matsuura S, Tanimura M, Tani-Suzuki Y, Kashiwara H, Saito Y, Nishi M, Shimada M, Hamada Y (2021) Malnutrition by European Society for Clinical Nutrition and Metabolism criteria predicts prognosis in patients with gastrointestinal and hepatobiliary-pancreatic cancer. *Clin Nutr ESPEN* 42:265–271. doi:10.1016/j.clnesp.2021.01.023
12. Arbeitskreis der Pankreatektomierten (2024) Weltkrebstag 2024: Durch Babyboomer steigen Fälle von Bauchspeicheldrüsenkrebs. <https://bauchspeicheldruese-pankreas-selbsthilfe.de/weltkrebstag-2024-pressemitteilung/>. Zugegriffen: 21.03.25

13. Arends J (2008) Mangelernährung bei Tumorpatienten. *Onkologe* 14:9–14. doi:10.1007/s00761-007-1292-y
14. Arends J (2012) Ernährung von Tumorpatienten. *Aktuel Ernährungsmed* 37(02):91–106. doi:10.1055/s-0031-1277005
15. Arends J, Bertz H, Bischoff S, Fietkau R, Herrmann H, Holm E, Horneber M, Hütterer E, Körber J, Schmid I (2015) 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. *Aktuel Ernährungsmed* 40(05):e1-e74. doi:10.1055/s-0035-1552741
16. Arends J (2018) Kachexie bei Tumorerkrankungen. Erkennen und multimodal behandeln. Springer Medizin Verlag; Imprint: Springer, Berlin, Heidelberg
17. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, Fearon K, Hütterer E, Isenring E, Kaasa S, Krznaric Z, Laird B, Larsson M, Laviano A, Mühlebach S, Muscaritoli M, Oldervoll L, Ravasco P, Solheim T, Strasser F, van der Schueren M de, Preiser J-C (2017) ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* 36(1):11–48. doi:10.1016/j.clnu.2016.07.015
18. Argilés JM (2005) Cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs* 9 Suppl 2:S39-50. doi:10.1016/j.ejon.2005.09.006
19. Argilés JM, Meijsing SH, Pallarés-Trujillo J, Guirao X, López-Soriano FJ (2001) Cancer cachexia: A therapeutic approach. *Medicinal Research Reviews* 21(1):83–101. doi:10.1002/1098-1128(200101)21:1<83::AID-MED4>3.0.CO;2-1
20. Argilés JM, Busquets S, Stemmler B, López-Soriano FJ (2014) Cancer cachexia: understanding the molecular basis. *Nat Rev Cancer* 14(11):754–762. doi:10.1038/nrc3829
21. Argilés JM, Stemmler B, López-Soriano FJ, Busquets S (2015) Nonmuscle Tissues Contribution to Cancer Cachexia. *Mediators Inflamm* 2015:182872. doi:10.1155/2015/182872
22. Attebury H, Daley D (2023) The Gut Microbiome and Pancreatic Cancer Development and Treatment. *Cancer J* 29(2):49–56. doi:10.1097/PPO.0000000000000647
23. Bachmann J, Fröhlich B, Friess H, Martignoni M (2006) Einfluss der Kachexie auf die Prognose bei der chirurgischen Therapie des Pankreaskarzinoms. *Z Gastroenterol* 44(08). doi:10.1055/s-2006-950918
24. Balstad TR, Solheim TS, Strasser F, Kaasa S, Bye A (2014) Dietary treatment of weight loss in patients with advanced cancer and cachexia: a systematic literature review. *Crit Rev Oncol Hematol* 91(2):210–221. doi:10.1016/j.critrevonc.2014.02.005
25. Bangolo AI, Trivedi C, Jani I, Pender S, Khalid H, Alqinai B, Intisar A, Randhawa K, Moore J, Deugd N de, Faisal S, Suresh SB, Gopani P, Nagesh VK, Proverbs-Singh T, Weissman S (2023) Impact of gut microbiome in the development and treatment of pancreatic cancer: Newer insights. *World J Gastroenterol* 29(25):3984–3998. doi:10.3748/wjg.v29.i25.3984
26. Barber MD, Ross JA, Voss AC, Tisdale MJ, Fearon KC (1999) The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight-loss in patients with pancreatic cancer. *British Journal of Cancer* 81(1):80–86. doi:10.1038/sj.bjc.6690654
27. Bastos AR, Pereira-Marques J, Ferreira RM, Figueiredo C (2023) Harnessing the Microbiome to Reduce Pancreatic Cancer Burden. *Cancers* 15(9):2629. doi:10.3390/cancers15092629
28. Bauer JD, Capra S (2005) Nutrition intervention improves outcomes in patients with cancer cachexia receiving chemotherapy—a pilot study. *Support Care Cancer* 13(4):270–274. doi:10.1007/s00520-004-0746-7

29. Bauer JD, Ash S, Davidson WL, Hill JM, Brown T, Isenring EA, Reeves M (2006) Evidence based practice guidelines for the nutritional management of cancer cachexia. *Nutrition & Dietetics* 63(s2):S3-S32. doi:10.1111/j.1747-0080.2006.00099.x
30. Beger HG, Rau B, Gansauge F, Poch B, Link K-H (2003) Treatment of pancreatic cancer: challenge of the facts. *World J Surg* 27(10):1075–1084. doi:10.1007/s00268-003-7165-7
31. Berger DP, Mertelsmann R (2017) *Das Rote Buch. Hämatologie und Internistische Onkologie*, 4. Aufl. Ecomed, Heidelberg
32. Biesalski H-K, Grimm P, Nowitzki-Grimm S (2015) *Taschenatlas Ernährung*, 6. Aufl. Thieme, Stuttgart u.a.
33. Blackford AL, Canto MI, Dbouk M, Hruban RH, Katona BW, Chak A, Brand RE, Syngal S, Farrell J, Kastrinos F, Stoffel EM, Rustgi A, Klein AP, Kamel I, Fishman EK, He J, Burkhart R, Shin EJ, Lennon AM, Goggins M (2024) Pancreatic Cancer Surveillance and Survival of High-Risk Individuals. *JAMA Oncol* 10(8):1087–1096. doi:10.1001/jama-oncol.2024.1930
34. Blumenschein B (2012) Praxiskonzepte. In: Blumenschein B (Hrsg) *Erfolgreich selbständig als Ernährungsfachkraft*. Haug, Stuttgart, S 13–50
35. Boeck S, Hinke A, Wilkowski R, Heinemann V (2007) Importance of performance status for treatment outcome in advanced pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 13(2):224–227. doi:10.3748/wjg.v13.i2.224
36. Böhne SEJ, Hiesmayr M, Worf I, Tarantino S, Volkert D (2023) Mangelernährung, ernährungsmedizinische Strukturen und Prozesse in deutschen Krankenhäusern am nutritionDay – ein interdisziplinärer Vergleich. *Aktuel Ernährungsmed* 48(05):339–347. doi:10.1055/a-2061-6787
37. Bosaeus I, Daneryd P, Svanberg E, Lundholm K (2001) Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. *International Journal of Cancer* 93(3):380–383. doi:10.1002/ijc.1332
38. Bott C (2007) Enterale Ernährung. *ErnährungsUmschau* 54(09):528–536
39. Bourdel-Marchasson I, Blanc-Bisson C, Doussau A, Germain C, Blanc J-F, Dauba J, Lahmar C, Terrebbonne E, Lecaille C, Ceccaldi J, Cany L, Lavau-Denes S, Houede N, Chomy F, Durrieu J, Soubeyran P, Senesse P, Chene G, Fonck M (2014) Nutritional advice in older patients at risk of malnutrition during treatment for chemotherapy: a two-year randomized controlled trial. *PLOS ONE* 9(9):e108687. doi:10.1371/journal.pone.0108687
40. Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, Muscaritoli M (2009) ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr* 28(4):445–454. doi:10.1016/j.clnu.2009.04.011
41. Braga M, Gianotti L, Nespoli L, Radaelli G, Di Carlo V (2002) Nutritional approach in malnourished surgical patients: a prospective randomized study. *Arch Surg* 137(2):174–180. doi:10.1001/archsurg.137.2.174
42. Brennan MF, Pisters PWT, Posner M, Quesada O, Shike M (1994) A Prospective Randomized Trial of Total Parenteral Nutrition After Major Pancreatic Resection for Malignancy. *Annals of Surgery* 220(4):436–444. doi:10.1097/00000658-199410000-00003
43. Brewer MJ, Doucette JT, Bar-Mashiah A, Glickman JW, Kessel E, Aronson A, Lucas AL (2022) Glycemic Changes and Weight Loss Precede Pancreatic Ductal Adenocarcinoma by up to 3 Years in a Diverse Population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 20(5):1105–1111.e2. doi:10.1016/j.cgh.2021.07.046

44. Bruns CJ, Boeck S, Esposito I, Friess H, Fuchs M, Heinemann V, Schlesinger-Raab A, Schulz D, Siveke J, Wilkowski R, Kleef J (2013) Karzinome des exokrinen Pankreas und der periampullären Region. In: Bruns C, Angele MK (Hrsg) Gastrointestinale Tumoren, 9. Aufl. Zuckschwerdt, S 113–140
45. Bundesverband der Deutschen Chirurgie e.V. (2024) S3-Leitlinie: Klinische Ernährung in der Chirurgie. https://www.bdc.de/s3-leitlinie-klinische-ernaehrung-in-der-chirurgie/?utm_source=chatgpt.com. Zugegriffen: 13. Januar 2025
46. Burgerstein L (2012) Handbuch Nährstoffe. Vorbeugen und heilen durch ausgewogene Ernährung; alles über Spurenelemente, Vitamine und Mineralstoffe, 12. Aufl. TRIAS, Stuttgart
47. Buser K (2017) Einteilung und Klassifikation maligner Tumoren. In: Margulies, A. Kroner, T., Gaisser A, Bachmann-Mettler I (Hrsg) Onkologische Krankenpflege, 6. Aufl. Springer, Berlin, S 29–36
48. Calder PC (2003) Immunonutrition. *BMJ* 327(7407):117–118. doi:10.1136/bmj.327.7407.117
49. Castilhos J de, Borisov V, Reichert M, Springfield C, Stein-Thoeringer C (2024) Microbiome composition and its predictive value for chemotherapy response in pancreatic cancer: A multicenter study 78. Jahrestagung der DGVS mit Sektion Endoskopie Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie mit den Arbeitsgemeinschaften der DGAV und Jahrestagung der CACP. Georg Thieme Verlag KG
50. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, Compher C, Correia I, Higashiguchi T, Holst M, Jensen GL, Malone A, Muscaritoli M, Nyulasi I, Pirlich M, Rothenberg E, Schindler K, Schneider SM, van der Schueren MAE de, Sieber C, Valentini L, Yu JC, van Gossum A, Singer P (2017) ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr* 36(1):49–64. doi:10.1016/j.clnu.2016.09.004
51. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD et al (2019) GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr* 38(1):1–9. doi:10.1016/j.clnu.2018.08.002
52. Cederholm T, Jensen GL, Ballesteros-Pomar MD et al (2024) Guidance for assessment of the inflammation etiologic criterion for the GLIM diagnosis of malnutrition: A modified Delphi approach. *Clin Nutr* 43(5):1025–1032. doi:10.1016/j.clnu.2023.11.026
53. Cerantola Y, Hübner M, Grass F, Demartines N, Schäfer M (2011) Immunonutrition in gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 98(1):37–48. doi:10.1002/bjs.7273
54. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Ransom J, Andrade M de, Petersen GM (2005) Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology* 129(2):504–511. doi:10.1016/j.gastro.2005.05.007
55. Cho M, Peddi PF, Ding K, Chen L, Thomas D, Wang J, Lockhart AC, Tan B, Wang-Gillam A (2013) Vitamin D deficiency and prognostics among patients with pancreatic adenocarcinoma. *Journal of translational medicine* 11:206. doi:10.1186/1479-5876-11-206
56. Cintoni M, Grassi F, Palombaro M, Rinninella E, Pulcini G, Di Donato A, Salvatore L, Quero G, Tortora G, Alfieri S, Gasbarrini A, Mele MC (2023) Nutritional Interventions during Chemotherapy for Pancreatic Cancer: A Systematic Review of Prospective Studies. *Nutrients* 15(3):727. doi:10.3390/nu15030727
57. Conlon KC, Klimstra DS, Brennan MF (1996) Long-Term Survival after Curative resection for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. Clinicopathologic Analysis of 5-Year Survivors. *Annals of Surgery* 223(3):273–279. doi:10.1097/0000658-199603000-00007
58. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul JL, Gourgou-Bourgade S, La de FC, Bennouna J, Bachet JB, Khemissa-Akouz F, Péré-Vergé D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M (2011) FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *The New England journal of medicine* 364(19):1817–1825. doi:10.1056/NEJMoa1011923

59. Daniel H, Wenzel U (2014) Makronährstoffe und ihre Bedeutung. In: Heinrich PC, Müller M, Graeve L (Hrsg) Löffler-Petrides Biochemie und Pathobiochemie, 9. Aufl. Springer Medizin, Berlin, Heidelberg, S 696–705
60. Davidson W, Ash S, Capra S, Bauer J (2004) Weight stabilisation is associated with improved survival duration and quality of life in unresectable pancreatic cancer. Clin Nutr 23(2):239–247. doi:10.1016/j.clnu.2003.07.001
61. Deans C, Wigmore SJ (2005) Systemic inflammation, cachexia and prognosis in patients with cancer. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 8(3):265–269. doi:10.1097/01.mco.0000165004.93707.88
62. Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung (Hrsg) (2021) Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr, 2. Aufl, Bonn
63. Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. (2024) Diagnostische Kriterien einer Mangelernährung. <https://www.dgem.de/diagnostische-kriterien>
64. Deutsche Krebsgesellschaft (2017) Bauchspeicheldrüse - Früherkennung und Vorsorge. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/bauchspeicheldruesenkrebs/frueherkennung.html>
65. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2024) Leitlinienreport zur S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, Leitlinienreport 3.01, AWMF Registernummer: 032-010OL
66. Deutsche Rentenversicherung Bund (2023) Ernährungstherapie in der medizinischen Rehabilitation. https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiGzptf8NSDAX-Wphf0HHdaQA9cQFnoECBYQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.deutsche-rentenversicherung.de%2FSharedDocs%2FDownloads%2FDE%2FTraeger%2FBund%2Fbro-schueren%2Fpraxishilfe_ernaehrungstherapie.pdf%3F__blob%3Dpublication-File%26v%3D2&usg=AOvVaw2iqSs2LdoLTU5eyUwc9EQT&opi=89978449. Zugegriffen: 11. Januar 2024
67. Di Sebastiano KM, Yang L, Zbuk K, Wong RK, Chow T, Koff D, Moran GR, Mourtzakis M (2013) Accelerated muscle and adipose tissue loss may predict survival in pancreatic cancer patients: the relationship with diabetes and anaemia. Br J Nutr 109(2):302–312. doi:10.1017/S0007114512001067
68. DiMagno EP, Malagelada JR, Go VL (1979) The relationships between pancreatic ductal obstruction and pancreatic secretion in man. Mayo Clinic proceedings 54(3):157–162
69. Dong X, Zhu Q, Yuan C, Wang Y, Ma X, Shi X, Chen W, Dong Z, Chen L, Shen Q, Xu H, Ding Y, Gong W, Xiao W, Wang S, Li W, Lu G (2024) Associations of Intrapancreatic Fat Deposition With Incident Diseases of the Exocrine and Endocrine Pancreas: A UK Biobank Prospective Cohort Study. Am J Gastroenterol 119(6):1158–1166. doi:10.14309/ajg.0000000000002792
70. Drabsch T, Holzapfel C (2019) A Scientific Perspective of Personalised Gene-Based Dietary Recommendations for Weight Management. Nutrients 11(3). doi:10.3390/nu11030617
71. EFPIA (2022) Verteilung der Krebstodesfälle unter Männern nach Krebsart in den OECD-Ländern im Jahr 2019. In Statista. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1320921/umfrage/verteilung-der-krebstodesfaelle-unter-maennern-nach-krebsart-in-oecd-laendern/?locale=de>. Zugegriffen: 13. März 2023
72. EFPIA (2022) Verteilung von Krebstodesfällen unter Frauen nach Krebsart in den OECD-Ländern im Jahr 2019. In Statista. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1320897/umfrage/verteilung-von-krebstodesfaellen-unter-frauen-nach-krebsart-in-oecd-laendern/?locale=de>. Zugegriffen: 13. März 2023

73. Elia M, van Bokhorst-de Schueren MAE, Garvey J, Goedhart A, Lundholm K, Nitenberg G, Stratton RJ (2006) Enteral (oral or tube administration) nutritional support and eicosapentaenoic acid in patients with cancer: a systematic review. *Int J Oncol* 28(1):5–23. doi:10.3892/ijo.28.1.5
74. Elmadfa I (2019) Ernährungslehre, 4. Aufl. UTB Ernährungswissenschaften, Diätologie, Ökotrophologie, Diätetik, Biologie, Bd 2509. Verlag Eugen Ulmer; EBSCO Publ, Stuttgart, Ibswich, Mass.
75. Emanuel A, Krampitz J, Rosenberger F, Kind S, Rötzer I (2022) Nutritional interventions in pancreatic cancer. A systematic review. *Cancers*. doi:10.3390/cancers14092212
76. Emanuel A, Rosenberger F, Krampitz J, Decker-Baumann C, Märten A, Jäger D, Rötzer I (2024) Effects of parenteral nutrition + best supportive nutritional care vs. best supportive nutritional care alone on quality of life in patients with pancreatic cancer-a secondary analysis of PANUSCO. *Supportive Care in Cancer* 32(7):466. doi:10.1007/s00520-024-08666-1
77. Emanuel A, Rosenberger F, Krampitz J, Decker-Baumann C, Märten A, Jäger D, Rötzer I (2024) Influence of Protein Intake on Clinical and Nutritional Parameters in Pancreatic Cancer. *Journal of Gastroenterology Research and Practice* 4(1):1181
78. Evans DC, Corkins MR, Malone A, Miller S, Mogensen KM, Guenter P, Jensen GL (2021) The Use of Visceral Proteins as Nutrition Markers: An ASPEN Position Paper. *Nutr Clin Pract* 36(1):22–28. doi:10.1002/ncp.10588
79. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, Jatoi A, Kalantar-Zadeh K, Lochs H, Mantovani G, Marks D, Mitch WE, Muscaritoli M, Najand A, Ponikowski P, Rossi Fanelli F, Schambelan M, Schols A, Schuster M, Thomas D, Wolfe R, Anker SD (2008) Cachexia: A new definition. *Clinical Nutrition* 27(6):793–799. doi:10.1016/j.clnu.2008.06.013
80. Falconer JS, Fearon KC, Plester CE, Ross JA, Carter DC (1994) Cytokines, the acute-phase response, and resting energy expenditure in cachectic patients with pancreatic cancer. *Annals of Surgery* 219(4):325–331. doi:10.1097/00000658-199404000-00001
81. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, Jatoi A, Loprinzi C, MacDonald N, Mantovani G, Davis M, Muscaritoli M, Ottery F, Radbruch L, Ravasco P, Walsh D, Wilcock A, Kaasa S, Baracos VE (2011) Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 12(5):489–495. doi:10.1016/S1470-2045(10)70218-7
82. Fearon KC (1992) The Sir David Cuthbertson Medal Lecture 1991. The mechanisms and treatment of weight loss in cancer. *Proc Nutr Soc* 51(2):251–265. doi:10.1079/pns19920036
83. Fearon KC, Baracos VE (2010) Cachexia in pancreatic cancer: new treatment options and measures of success. *HPB (Oxford)* 12(5):323–324. doi:10.1111/j.1477-2574.2010.00178.x
84. Fearon KC, Barber MD, Falconer JS, McMillan DC, Ross JA, Preston T (1999) Pancreatic cancer as a model: inflammatory mediators, acute-phase response, and cancer cachexia. *World J Surg* 23(6):584–588. doi:10.1007/pl00012351
85. Fearon KCH, Meyenfeldt MFv, Moses AGW, van Geenen R, Roy A, Gouma DJ, Giacosa A, van Gossum A, Bauer J, Barber MD, Aaronson NK, Voss AC, Tisdale MJ (2003) 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* 52(10):1479–1486. doi:10.1136/gut.52.10.1479
86. Firouzabadi D, Ahmadi H (2024) Cancer-Related Malnutrition and the Role of Parenteral Nutrition in Cancer; A Narrative Review. *Nutrition and Cancer*:1–15. doi:10.1080/01635581.2024.2381271
87. Fresenius Kabi Deutschland (2013) Parenterale und Enterale Ernährungstherapie in der Klinik, 3. Aufl. Fresenius Kabi, Bad Homburg

88. Fuhse K, Buchholz D, Ohlrich-Hahn S (2020) DiätassistentInnen 2020: Berufs- und Tätigkeitsfeldanalyse. Implikationen für die Reform des Berufsgesetz. ErnährungsUmschau 67(12):230–239. doi:10.4455/eu.2020.059
89. Fukuda Y, Yamamoto K, Hirao M, Nishikawa K, Maeda S, Haraguchi N, Miyake M, Hama N, Miyamoto A, Ikeda M, Nakamori S, Sekimoto M, Fujitani K, Tsujinaka T (2015) Prevalence of Malnutrition Among Gastric Cancer Patients Undergoing Gastrectomy and Optimal Preoperative Nutritional Support for Preventing Surgical Site Infections. Ann Surg Oncol 22 Suppl 3. doi:10.1245/s10434-015-4820-9
90. Garlick PJ (2005) The role of leucine in the regulation of protein metabolism. J Nutr 135(6 Suppl):1553S-6S. doi:10.1093/jn/135.6.1553S
91. Gellrich N-C, Handschel J, Holtmann H, Krüskemper G (2015) Oral cancer malnutrition impacts weight and quality of life. Nutrients 7(4):2145–2160. doi:10.3390/nu7042145
92. Giacosa A (1996) Food intake and body composition in cancer cachexia. Nutrition 12:S20-S23. doi:10.1016/0899-9007(96)90012-X
93. Gillen S, Schuster T, Zum Meyer Büschenfelde C, Friess H, Kleeff J (2010) Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. PLoS Med 7(4):e1000267. doi:10.1371/journal.pmed.1000267
94. Gilliland TM, Villafane-Ferriol N, Shah KP, Shah RM, Tran CHS, Massarweh NN, Silberfein EJ, Choi EA, Hsu C, McElhany AL, Barakat O, Fisher W, Van BG (2017) Nutritional and Metabolic Derangements in Pancreatic Cancer and Pancreatic Resection. Nutrients 9(3):243. doi:10.3390/nu9030243
95. Goonetilleke KS, Siriwardena AK (2006) Systematic Review of Peri-Operative Nutritional Supplementation in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy. Journal of Pancreas 7(1):5–13
96. Gressner AM, Gressner OA (2017) Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik - Akut-Phase-Proteine. https://www.springermedizin.de/emedpedia/detail/lexikon-der-medicinischen-laboratoriumsdiagnostik/akute-phase-proteine?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-49054-9_125. Zugegriffen: 19.06.24
97. Gressner AM, Gressner OA (2019) Präalbumin. In: Gressner AM, Arndt T (Hrsg) Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik, 3. Aufl. Springer Berlin Heidelberg; Imprint: Springer, Berlin, Heidelberg, S 1928–1929
98. Haykal T, Samji V, Zayed Y, Gakhal I, Dhillon H, Kheiri B, Kerbage J, Veerapaneni V, Obeid M, Danish R, Bachuwa G (2019) The role of vitamin D supplementation for primary prevention of cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. J Community Hosp Intern Med Perspect 9(6):480–488. doi:10.1080/20009666.2019.1701839
99. Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M, Montreuil CB de, Schneider SM, Goldwasser F (2014) Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. JPEN J Parenter Enteral Nutr 38(2):196–204. doi:10.1177/0148607113502674
100. Heinemann V, Boeck S, Hinke A, Labianca R, Louvet C (2008) Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. BMC Cancer 8:82. doi:10.1186/1471-2407-8-82
101. Heinemann V (2013) Evidenz der Chemotherapie beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom. In: Beger HG (Hrsg) Erkrankungen des Pankreas. Evidenz in Diagnostik, Therapie und Langzeitverlauf ; mit 98 Tabellen. Springer Medizin, Berlin, S 376–383
102. Hermann RM, Christiansen H (2021) Neoadjuvante Radiochemotherapie verbessert bei resektablen und grenzwertig resezierbaren Pankreaskarzinomen die onkologischen Ergebnisse, bei resezierbaren aber nicht das Gesamtüberleben : Ergebnisse der niederländischen PREOPANC-Studie. Strahlenther Onkol 197(1):85–88. doi:10.1007/s00066-020-01717-6

103. Hohenberger W (2017) Bauchspeicheldrüsenkrebs - Therapie. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/bauchspeicheldruesenkrebs/therapie.html>. Zugegriffen: 05. November 2024
104. Holm E, Kämmerer U (2011) Fette und Kohlenhydrate in Ernährungskonzepten für Tumorpatienten. *Aktuel Ernährungsmed* 36(05):286–298. doi:10.1055/s-0031-1276918
105. Hood L, Balling R, Auffray C (2012) Revolutionizing medicine in the 21 st century through systems approaches. *Biotechnology Journal* 7(8):992–1001. doi:10.1002/biot.201100306
106. Huguet F, André T, Hammel P, Artru P, Balosso J, Selle F, Deniaud-Alexandre E, Ruszniewski P, Touboul E, Labianca R, de GA, Louvet C (2007) Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol* 25(3). doi:10.1200/JCO.2006.07.5663
107. Imamura M, Doi R, Imaizumi T, Funakoshi A, Wakasugi H, Sunamura M, Ogata Y, Hishinuma S, Asano T, Aikou T, Hosotani R, Maetani S (2004) A randomized multicenter trial comparing resection and radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer. *Surgery* 136(5):1003–1011. doi:10.1016/j.surg.2004.04.030
108. Inui A (1999) Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome: Are Neuropeptides the Key? *Cancer Research* 59:4493–4501
109. Iqbal S, Naseem I (2016) Pancreatic cancer control: is vitamin D the answer? *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)* 25(3):188–195. doi:10.1097/CEJ.0000000000000167
110. Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, Bassi C, Fernández-Del Castillo C, Hackert T, Hayasaka A, Katz MHG, Kim S-W, Kishiwada M, Kitagawa H, Michalski CW, Wolfgang CL (2018) International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatology* 18(1):2–11. doi:10.1016/j.pan.2017.11.011
111. Jatkowska A, Gkikas K, Nichols B, Short B, Rizou V-K, Kapranos P, Gunnewiek JK, Christina E, Svolos V, Quince C, Gerasimidis K (2024) Dose-dependent effects of enteral nutrition on the faecal microbiota and short chain fatty acids. *Clin Nutr* 43(5):1200–1207. doi:10.1016/j.clnu.2024.04.010
112. Jatoi A, Rowland K, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, MacDonald N, Gagnon B, Novotny PJ, Mailliard JA, Bushey TIL, Nair S, Christensen B (2004) 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* 22(12):2469–2476. doi:10.1200/JCO.2004.06.024
113. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ (2006) Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 56(2):106–130. doi:10.3322/canjclin.56.2.106
114. Jho DH, Cole SM, Lee EM, Espat NJ (2004) Role of omega-3 fatty acid supplementation in inflammation and malignancy. *Integr Cancer Ther* 3(2):98–111. doi:10.1177/1534735404264736
115. Jiang Z, Zhang W, Zhang Z, Sha G, Wang D, Tang D (2023) Intratumoral microbiota: A new force in diagnosing and treating pancreatic cancer. *Cancer Lett* 554:216031. doi:10.1016/j.canlet.2022.216031
116. Junginger T, Hermanek P, Klimpfing M (2002) Residualtumor-(R-)Klassifikation. In: Junginger T, Hermanek P, Klimpfing M (Hrsg) *Klassifikation maligner Tumoren des Gastrointestinaltrakts*. Springer, Berlin, S 145–147
117. Kasper H (2014) *Ernährungsmedizin und Diätetik*, 12. Aufl. Elsevier, Urban & Fischer, München

118. Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Aarsland A, Wolfe RR (2006) A high proportion of leucine is required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by essential amino acids in the elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 291(2):E381-7. doi:10.1152/ajpendo.00488.2005
119. Keum N, Lee DH, Greenwood DC, Manson JE, Giovannucci E (2019) Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 30(5):733–743. doi:10.1093/annonc/mdz059
120. Kim AJ, Hong DS, George GC (2021) Diet-related interventions for cancer-associated cachexia. *J Cancer Res Clin Oncol* 147(5):1443–1450. doi:10.1007/s00432-021-03592-9
121. Konstantinidis IT, Warshaw AL, Allen JN, Blaszkowsky LS, Castillo CF-D, Deshpande V, Hong TS, Kwak EL, Lauwers GY, Ryan DP, Wargo JA, Lillemoe KD, Ferrone CR (2013) Pancreatic ductal adenocarcinoma: is there a survival difference for R1 resections versus locally advanced unresectable tumors? What is a "true" R0 resection? *Annals of Surgery* 257(4):731–736. doi:10.1097/SLA.0b013e318263da2f
122. Koordinierungskreis Qualitätssicherung in der Ernährungsberatung/-therapie und Ernährungsbildung (2024) Rahmenvereinbarung zur Qualitätssicherung in der Ernährungsberatung/-therapie und Ernährungsbildung in Deutschland. <https://www.dge.de/fileadmin/dok/qualifikation/qs/Koordinierungskreis-Rahmenvereinbarung-QS-EB.pdf>
123. Kraft M, Kraft K, Gärtner S, Mayerle J, Simon P, Weber E, Schütte Kea (2012) L-Carnitine-supplementation in advanced pancreatic cancer (CARPAN) - a randomized multicentre trial. *Nutrition Journal* 11(52). doi:10.1186/1475-2891-11-52
124. Krebsinformationsdienst, Deutsches Krebsforschungszentrum (2013) Das ABC der Fachbegriffe und Fremdwörter in der Krebsmedizin, 5. Aufl. Krebsinformationsdienst, Heidelberg
125. Krug S, Gress TM (2013) Klinik des duktalen Pankreaskarzinoms. In: Beger HG (Hrsg) *Erkrankungen des Pankreas. Evidenz in Diagnostik, Therapie und Langzeitverlauf ; mit 98 Tabellen.* Springer Medizin, Berlin, S 346–350
126. Küchler T, Berend M, Beulertz J, Baumann FT (2012) Lebensqualität - Konzepte und Methoden in der Onkologie. In: Baumann FT, Jäger E, Bloch W (Hrsg) *Sport und körperliche Aktivität in der Onkologie.* Springer, Berlin, S 111–118
127. Kurmann S (2021) Onkologische Erkrankungen. In: Theobald. S. (Hrsg) *Ernährungstherapie - Ein evidenzbasiertes Kompaktlehrbuch, 2. Aufl.* utb, Bern, S 231–249
128. Laviano A, Meguid MM, Inui A, Muscaritoli M, Rossi-Fanelli F (2005) Therapy insight: Cancer anorexia-cachexia syndrome--when all you can eat is yourself. *Nat Clin Pract Oncol* 2(3):158–165. doi:10.1038/ncponc0112
129. Leitlinienprogramm Onkologie (2019) S3 Leitlinie Magenkarzinom, Langversion 2.0, AWMF Registernummer: 032/009OL
130. Liu Y, Wang X, Sun X, Lu S, Liu S (2018) Vitamin intake and pancreatic cancer risk reduction: A meta-analysis of observational studies. *Medicine* 97(13):e0114. doi:10.1097/MD.0000000000001014
131. LIU S, ZHAO Y, DAI M, YOU L, WEN Z, XU J (2013) Vitamin D status and the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Chinese Medical Journal* 126(17):3356–3359. doi:10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20122850
132. Livingston A, Seamons C, Dalton T (2000) If the gut works use it. *Nurs Manage* 31(5):39–42
133. Lochs H, Allison SP, Meier R, Pirlich M, Kondrup J, Schneider S, van den Berghe G, Pichard C (2006) Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, definitions and general topics. *Clinical Nutrition* 25(2):180–186. doi:10.1016/j.clnu.2006.02.007
134. Lorenz J (2023) Parenterale Ernährung: Intravenöse Lipidemulsionen im Vergleich. *Aktuel Ernährungsmed* 48(05):335–336. doi:10.1055/a-2081-9929

135. Lorite MJ, Smith H.J., Arnold JA, Morris A, Thompson MG, Tisdale MJ (2001) Activation of ATP-ubiquitin-dependent proteolysis in skeletal muscle in vivo and murine myoblasts in vitro by a proteolysis-inducing factor (PIF). *British Journal of Cancer* 85(2):297–302. doi:10.1054/bjoc.2001.1879
136. Ma YJ, Yu J, Xiao J, Cao BW (2015) The consumption of omega-3 polyunsaturated fatty acids improves clinical outcomes and prognosis in pancreatic cancer patients: a systematic evaluation. *Nutrition and Cancer* 67(1):112–118. doi:10.1080/01635581.2015.976315
137. Macášek J, Vecka M, Žák A, Urbánek M, Krechler T, Petruželka L, Staňková B, Zeman M (2012) Plasma Fatty Acid Composition in Patients with Pancreatic Cancer: Correlations to Clinical Parameters. *Nutrition and Cancer* 64(7):946–955. doi:10.1080/01635581.2012.716138
138. Manser C (2013) Erkrankungen des Pankreas. In: Lüscher TF (Hrsg) *Magen-Darm-Trakt*. Springer, Berlin, S 74–89
139. Mariean CR, Tiucă OM, Mariean A, Cotoi OS (2023) Cancer Cachexia: New Insights and Future Directions. *Cancers* 15(23). doi:10.3390/cancers15235590
140. Marik PE, Flemmer M (2012) Immunonutrition in the surgical patient. *Minerva Anestesiol* 78(3):336–342
141. Märten A, Wente MN, Ose J, Büchler MW, Rötzer I, Decker-Baumann C, Karapanagiotou-Schenkel I, Harig S, Schmidt J, Jäger D (2009) An open label randomized multicentre phase IIIb trial comparing parenteral substitution versus best supportive nutritional care in subjects with pancreatic adenocarcinoma receiving 5-FU plus oxaliplatin as 2nd or higher line chemotherapy regarding clinical benefit - PANUSCO. *BMC Cancer* 9(1):225. doi:10.1186/1471-2407-9-412
142. Martignoni ME, Kunze P, Hildebrandt W, Künzli B, Berberat P, Giese T, Klöters O, Hammer J, Büchler MW, Giese NA, Friess H (2005) Role of mononuclear cells and inflammatory cytokines in pancreatic cancer-related cachexia. *Clin Cancer Res* 11(16):5802–5808. doi:10.1158/1078-0432.CCR-05-0185
143. Martignoni ME, Schäfer C, Schoenberg MH, Jauch KW, Rittler P (2013) Ernährung bei gastrointestinalen Tumoren und therapiebedingten gastrointestinalen Nebenwirkungen. In: Bruns C, Angele MK (Hrsg) *Gastrointestinale Tumoren*, 9. Aufl. Zuckschwerdt, S 302–311
144. Martindale RG, Berlanda D, Boullata JI, Cai W, Calder PC, Deshpande GH, Evans D, Garcia-de-Lorenzo A, Goulet OJ, Li A, Mayer K, Mundi MS, Muscaritoli M, Pradelli L, Rosenthal M, Seo J-M, Waitzberg DL, Klek S (2020) Summary of Proceedings and Expert Consensus Statements From the International Summit "Lipids in Parenteral Nutrition". *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 44 Suppl 1:S7-S20. doi:10.1002/jpen.1746
145. Martindale RG, Calder PC, Cogle SV, Evans DC, Gramlich L, McClave SA, Mundi MS, Muscaritoli M, Nishikawa R, Patel J, Pradelli L, Rosenthal M, Stoppe C, Tappenden KA, Warren M, Waitzberg D, Wischmeyer PE, Klek S (2025) Lipids in parenteral nutrition – expert consensus statements: translating guidelines into clinical practice. *Clinical Nutrition Open Science*. doi:10.1016/j.nutos.2025.01.004
146. Maschke J, Kruk U, Kastrati K, Kleeberg J, Buchholz D, Erickson N, Huebner J (2017) Nutritional care of cancer patients: a survey on patients' needs and medical care in reality. *Int J Clin Oncol* 22(1):200–206. doi:10.1007/s10147-016-1025-6
147. McGovern EM, Lewis ME, Niesley ML, Huynh N, Hoag JB (2015) Retrospective analysis of the influence of 25-hydroxyvitamin D on disease progression and survival in pancreatic cancer. *Nutr J* 15(1):48. doi:10.1186/s12937-016-0135-3
148. McMillan DC (2008) An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. *Proc Nutr Soc* 67(3):257–262. doi:10.1017/S0029665108007131

149. Melloul E, Lassen K, Roulin D, Grass F, Perinel J, Adham M, Wellge EB, Kunzler F, Besselink MG, Asbun H, Scott MJ, Dejong CHC, Vrochides D, Aloia T, Izbicki JR, Demartines N (2020) Guidelines for Perioperative Care for Pancreatoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Recommendations 2019. *World J Surg* 44(7):2056–2084. doi:10.1007/s00268-020-05462-w
150. Moses AW, Slater C, Preston T, Barber MD, Fearon KC (2004) 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. *British Journal of Cancer* 90(5):996–1002. doi:10.1038/sj.bjc.6601620
151. Mueller TC, Burmeister MA, Bachmann J, Martignoni ME (2014) Cachexia and pancreatic cancer: are there treatment options? *World J Gastroenterol* 20(28):9361–9373. doi:10.3748/wjg.v20.i28.9361
152. Mühlebach G, Kurmann S (2021) Orale Nahrungssupplemente. In: Theobald. S. (Hrsg) *Ernährungstherapie - Ein evidenzbasiertes Kompaktlehrbuch*, 2. Aufl. utb, Bern, S 327–330
153. Mühlebach G, Schönberg S (2021) Klinische Ernährungstherapie - Grundlagen der enteralen Ernährungstherapie. In: Theobald. S. (Hrsg) *Ernährungstherapie - Ein evidenzbasiertes Kompaktlehrbuch*, 2. Aufl. utb, Bern, S 331–338
154. Mühlebach G, Schönberg S (2021) Klinische Ernährungstherapie - Grundlagen der parenteralen Ernährungstherapie und Refeeding-Syndrom. In: Theobald. S. (Hrsg) *Ernährungstherapie - Ein evidenzbasiertes Kompaktlehrbuch*, 2. Aufl. utb, Bern, S 349–354
155. Mukai Y, Yamada D, Eguchi H, Iwagami Y, Asaoka T, Noda T, Kawamoto K, Gotoh K, Kobayashi S, Takeda Y, Tanemura M, Mori M, Doki Y (2018) Vitamin D Supplementation is a Promising Therapy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma in Conjunction with Current Chemoradiation Therapy. *Ann Surg Oncol* 25(7):1868–1879. doi:10.1245/s10434-018-6431-8
156. Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J, Falk S, Cummins S, Wasan H, Crosby T, Jephcott C, Roy R, Radhakrishna G, McDonald A, Ray R, Joseph G, Staffurth J, Abrams RA, Griffiths G, Maughan T (2013) Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 14(4):317–326. doi:10.1016/S1470-2045(13)70021-4
157. Müller NA, Wimmer R, Wunderle C, Tribolet P, Schütz P, Kägi-Braun N (2023) Was bringen die neuen Diagnosekriterien der Mangelernährung im Alltag? *Schweizer Zeitschrift für Ernährungsmedizin* 2(2):14–18
158. Murphy RA, Yeung E, Mazurak VC, Mourtzakis M (2011) Influence of eicosapentaenoic acid supplementation on lean body mass in cancer cachexia. *British Journal of Cancer* 105(10):1469–1473. doi:10.1038/bjc.2011.391
159. National Cancer Institute (2010) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40. Zugriffen: 03.09.24
160. National Cancer Institute (2024) Adverse events. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/adverse-event>. Zugriffen: 21.08.24
161. National Cancer Institute (2024) Overall Survival. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/overall-survival>. Zugriffen: 21.08.24
162. Nguyen TYV, Batterham MJ, Edwards C (2016) Comparison of Resting Energy Expenditure Between Cancer Subjects and Healthy Controls: A Meta-Analysis. *Nutrition and Cancer* 68(3):374–387. doi:10.1080/01635581.2016.1153667
163. Niedermaier T, Gredner T, Kuznia S, Schöttker B, Mons U, Brenner H (2021) Vitamin D supplementation to the older adult population in Germany has the cost-saving potential of preventing almost 30,000 cancer deaths per year. *Mol Oncol* 15(8):1986–1994. doi:10.1002/1878-0261.12924

164. Norman K, Stobäus N, Zocher D, Bosy-Westphal A, Szramek A, Scheufele R, Smoliner C, Pirlich M (2010) Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and mortality in patients with cancer. *Am J Clin Nutr* 92(3):612–619. doi:10.3945/ajcn.2010.29215
165. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP (1982) Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5(6):649–655
166. Onko-Internetportal (2017) Bauchspeicheldrüsenkrebs. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/bauchspeicheldruesenkrebs/definition-haeufigkeit.html>
167. Ott AE, Pschyrembel Redaktion (2024) C-reaktives Protein. <https://www.pschyrembel.de/c%20reaktives%20protein/H0FQN/doc/>
168. Ozola Zalite I, Zykus R, Francisco Gonzalez M, Saygili F, Pukitis A, Gaujoux S, Charnley RM, Lyadov V (2015) Influence of cachexia and sarcopenia on survival in pancreatic ductal adenocarcinoma: a systematic review. *Pancreatology* 15(1):19–24. doi:10.1016/j.pan.2014.11.006
169. Palesty JA, Dudrick SJ (2003) What we have learned about cachexia in gastrointestinal cancer. *Dig Dis* 21(3):198–213. doi:10.1159/000073337
170. Pelzer U, Arnold D, Gövercin M, Stieler J, Doerken B, Riess H, Oettle H (2010) Parenteral nutrition support for patients with pancreatic cancer. Results of a phase II study. *BMC Cancer* 10:86. doi:10.1186/1471-2407-10-86
171. Pinckaers PJ, Domic J, Petrick HL, Holwerda AM, Trommelen J, Hendriks FK, Houben LH, Goessens JP, van Kranenburg JM, Senden JM, Groot LC de, Verdijk LB, Snijders T, van Loon LJ (2024) Higher Muscle Protein Synthesis Rates Following Ingestion of an Omnivorous Meal Compared with an Isocaloric and Isonitrogenous Vegan Meal in Healthy, Older Adults. *J Nutr* 154(7):2120–2132. doi:10.1016/j.tjnut.2023.11.004
172. Pirlich M, Norman K (2018) Bestimmung des Ernährungszustands. In: Biesalski HK, Bischoff SC, Pirlich M, Weimann A (Hrsg) *Ernährungsmedizin- Nach dem Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer*, 5. Aufl. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, S 450–468
173. Pirlich M, Schwenk A, Müller MJ (2003) DGEM-Leitlinie Enterale Ernährung: Ernährungszustand. *Aktuel Ernährungsmed* 28(Suppl 1):10–25. doi:10.1055/s-2003-36934
174. Poulsen GM, Pedersen LL, Østerlind K, Bæksgaard L, Andersen JR (2014) Randomized trial of the effects of individual nutritional counseling in cancer patients. *Clin Nutr* 33(5):749–753. doi:10.1016/j.clnu.2013.10.019
175. Pradelli L, Mayer K, Klek S, Rosenthal MD, Povero M, Heller AR, Muscaritoli M (2023) Omega-3 fatty acids in parenteral nutrition - A systematic review with network meta-analysis on clinical outcomes. *Clin Nutr* 42(4):590–599. doi:10.1016/j.clnu.2023.02.008
176. Prado CM, Anker SD, Coats AJS, Laviano A, Haehling S von (2020) Nutrition in the spotlight in cachexia, sarcopenia and muscle: avoiding the wildfire. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 12(1):3–8. doi:10.1002/jcsm.12673
177. Pressoir M, Desné S, Berchery D, Rossignol G, Poiree B, Meslier M, Traversier S, Vittot M, Simon M, Gekiere JP, Meuric J, Serot F, Falewee MN, Rodrigues I, Senesse P, Vasson MP, Chelle F, Maget B, Antoun S, Bachmann P (2010) Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. *British Journal of Cancer* 102(6):966–971. doi:10.1038/sj.bjc.6605578
178. Prokopchuk O, Steinacker JM, Nitsche U, Otto S, Bachmann J, Schubert EC, Friess H, Martignoni ME (2017) IL-4 mRNA Is Downregulated in the Liver of Pancreatic Cancer Patients Suffering from Cachexia. *Nutrition and Cancer* 69(1):84–91. doi:10.1080/01635581.2017.1247885

179. Räss-Hunziker A (2015) Mangelernährung -Grundlagenwissen Mangelernährung. In: Römer-Lüthi C, Theobald S (Hrsg) Ernährungstherapie. Ein evidenzbasiertes Kompakt-lehrbuch, 1. Aufl, S 158–166
180. Ravasco P (2015) Nutritional approaches in cancer: relevance of individualized counseling and supplementation. *Nutrition* 31(4):603–604. doi:10.1016/j.nut.2014.12.001
181. Read JA, Beale PJ, Volker DH, Smith N, Childs A, Clarke SJ (2007) Nutrition intervention using an eicosapentaenoic acid (EPA)-containing supplement in patients with advanced colorectal cancer. Effects on nutritional and inflammatory status: a phase II trial. *Supportive Care in Cancer* 15(3):301–307. doi:10.1007/s00520-006-0153-3
182. Richter E, Denecke A, Klapdor S, Klapdor R (2012) Parenteral Nutrition Support for Patients with Pancreatic Cancer - Improvement of the Nutritional Status and the Therapeutic Outcome. *Anticancer Research* 32:2111–2118
183. Ries A, Trottenberg P, Elsner F, Stiel S, Haugen D, Kaasa S, Radbruch L (2012) A systematic review on the role of fish oil for the treatment of cachexia in advanced cancer: an EPCRC cachexia guidelines project. *Palliat Med* 26(4):294–304. doi:10.1177/0269216311418709
184. Robert Koch-Institut (2016) Berichts zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. RKI-Bib1 (Robert Koch-Institut)
185. Robert Koch-Institut (2023) Bauchspeicheldrüsenkrebs (Pankreaskarzinom). https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Bauchspeicheldruesenkrebs/bauchspeicheldruesenkrebs_node.html. Zugegriffen: 09.03.23
186. Robert Koch-Institut (2023) Krebs in Deutschland für 2019/2020. Robert Koch-Institut
187. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg) (2021) Krebs in Deutschland für 2017/2018., 13. Aufl, Berlin
188. Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, Meyerhardt J, Courneya KS, Schwartz AL, Bandera EV, Hamilton KK, Grant B, McCullough M, Byers T, Gansler T (2012) Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin* 62(4):243–274. doi:10.3322/caac.21142
189. Roeland EJ, Bohlke K, Baracos VE, Bruera E, Del Fabbro E, Dixon S, Fallon M, Herrstedt J, Lau H, Platek M, Rugo HS, Schnipper HH, Smith TJ, Tan W, Loprinzi CL (2020) Management of Cancer Cachexia: ASCO Guideline. *JCO* 38(21):2438–2453. doi:10.1200/JCO.20.00611
190. Ross JA, Moses AG, Fearon KC (1999) The anti-catabolic effects of n-3 fatty acids. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2(3):219–226. doi:10.1097/00075197-199905000-00005
191. Rutishauser IHE (2005) Dietary intake measurements. *Public Health Nutr* 8(7A):1100–1107. doi:10.1079/phn2005798
192. Ryan AM, Reynolds JV, Healy L, Byrne M, Moore J, Brannelly N, McHugh A, McCormack D, Flood P (2009) Enteral nutrition enriched with eicosapentaenoic acid (EPA) preserves lean body mass following esophageal cancer surgery: results of a double-blinded randomized controlled trial. *Annals of Surgery* 249(3):355–363. doi:10.1097/SLA.0b013e31819a4789
193. Sahara K, Kühner I, Trenkwitz D, Friedl J, Sautner T, Götzinger P, Gnant M (2009) Pankreaskarzinom und periampulläres Karzinom. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen* 7(2):36–44
194. Sandhya L, Devi Sreenivasan N, Goenka L, Dubashi B, Kayal S, Solaiappan M, Govindarajalou R, Kt H, Ganesan P (2023) Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study of Olanzapine for Chemotherapy-Related Anorexia in Patients With Locally Advanced or Metastatic Gastric, Hepatopancreaticobiliary, and Lung Cancer. *JCO* 41(14):2617–2627. doi:10.1200/JCO.22.01997
195. Schindler E, Pschyrembel Redaktion (2016) Körpergewicht. <https://www.pschyrembel.de/k%C3%B6rpergewicht/K0BUG/doc/>. Zugegriffen: 21.08.24

196. Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K (2006) Kompendium Internistische Onkologie. Standards in Diagnostik und Therapie. Springer, Berlin
197. Schoenfeld D (1981) The asymptomatic properties of nonparametric tests for comparing survival distributions. *Biometrika* 68:316–319. doi:10.2307/2335833
198. Schömann-Finck M, Reichrath J (2024) Umbrella Review on the Relationship between Vitamin D Levels and Cancer. *Nutrients* 16(16). doi:10.3390/nu16162720
199. Schorn S, Friess H, Martignoni M (2023) Beim Pankreaskarzinom gezielte Ernährung auf keinen Fall vernachlässigen. *Gastro-News* 10(2):49–53. doi:10.1007/s15036-023-3206-2
200. Schweitzer R (2011) Verdauungssystem, 1. Aufl. Die Heilpraktiker-Akademie. Elsevier, Urban & Fischer, München
201. Seca Deutschland (2024) Was ist der Phasenwinkel? https://www.seca.com/de_de/unternehmen/stories/details/article/was-ist-der-phasenwinkel-1.html. Zugegriffen: 21.08.24
202. Serón-Arbeloa C, Labarta-Monzón L, Puzo-Foncillas J, Mallor-Bonet T, Lafita-López A, Bueno-Vidales N, Montoro-Huguet M (2022) Malnutrition Screening and Assessment. *Nutrients* 14(12). doi:10.3390/nu14122392
203. Skeie E, Tangvik RJ, Nymo LS, Harthug S, Lassen K, Viste A (2020) Weight loss and BMI criteria in GLIM's definition of malnutrition is associated with postoperative complications following abdominal resections - Results from a National Quality Registry. *Clin Nutr* 39(5):1593–1599. doi:10.1016/j.clnu.2019.07.003
204. Solheim TS, Laird BJ, Balstad TR, Bye A, Stene G, Baracos V, Strasser F, Griffiths G, Maddocks M, Fallon M, Kaasa S, Fearon K (2018) Cancer cachexia: rationale for the MENAC (Multimodal-Exercise, Nutrition and Anti-inflammatory medication for Cachexia) trial. *BMJ supportive & palliative care* 8(3):258–265. doi:10.1136/bmjspcare-2017-001440
205. Spitzenverband Bund der Krankenkassen, Berufsverband Oecotrophologie e.V., Deutsche Gesellschaft der qualifizierten Ernährungstherapeuten und Ernährungsberater, Verband der Diätassistenten, Verband für Ernährung und Diätetik (2022) Vertrag nach §125 Absatz 1 SGB V über die Versorgung mit Leistungen der Ernährungstherapie und deren Vergütung. https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/ambulante_leistungen/heilmittel/vertraege_125abs1/ernaehrungstherapie/20220421_Lesefassung_Vertrag_Ernaehrungstherapie.pdf. Zugegriffen: 14. April 2025
206. Strametz R (2017) Grundwissen Medizin. Für Nichtmediziner in Studium und Praxis, 1. Aufl. utb Gesundheits-, Pflege-, Sozial- und Wirtschaftswissenschaften. utb, Stuttgart
207. Sultana A, Smith CT, Cunningham D, Starling N, Neoptolemos JP, Ghaneh P (2007) Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *JCO* 25(18):2607–2615. doi:10.1200/JCO.2006.09.2551
208. Theobald S (2015) Onkologische Erkrankungen. In: Römer-Lüthi C, Theobald S (Hrsg) Ernährungstherapie. Ein evidenzbasiertes Kompaktlehrbuch, 1. Aufl, S 237–251
209. Tisdale MJ (1996) Inhibition of lipolysis and muscle protein degradation by EPA in cancer cachexia. *Nutrition* 12(1 Suppl):S31–3. doi:10.1016/0899-9007(96)90015-5
210. Tisdale MJ (2000) Metabolic abnormalities in cachexia and anorexia. *Nutrition* 16(10):1013–1014. doi:10.1016/S0899-9007(00)00409-3
211. Tisdale MJ (2002) Cachexia in Cancer Patients. *Nature* 2(11):862–871. doi:10.1038/nrc927
212. Universitätsklinikum Freiburg (2024) Das Pankreaskarzinom. <https://www.uniklinik-freiburg.de/chirurgie/schwerpunkte/pankreas/pankreaskarzinom.html>. Zugegriffen: 05. November 2024

213. Valentini L, Volkert D, Schütz T, Ockenga J, Pirlich M, Druml W, Schindler K, Ballmer P, Bischoff S, Weimann A, Lochs H (2013) Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)- DGEM-Terminologie in der Klinischen Ernährung. *Aktuel Ernährungsmed* 38(2):97–111. doi:10.1055/s-0032-1332980
214. van der Meij BS, Teleni L, McCarthy AL, Isenring EA (2020) Cancer cachexia: an overview of diagnostic criteria and therapeutic approaches for the accredited practicing dietitian. *J Hum Nutr Diet* 34(1):243–254. doi:10.1111/jhn.12811
215. Vashi P, Popiel B, Lammersfeld C, Gupta D (2015) Outcomes of systematic nutritional assessment and medical nutrition therapy in pancreatic cancer. *Pancreas* 44(5):750–755. doi:10.1097/MPA.0000000000000336
216. Vaupel P, Biesalski HK (2018) Lipide. In: Biesalski HK, Bischoff SC, Pirlich M, Weimann A (Hrsg) *Ernährungsmedizin- Nach dem Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer*, 5. Aufl. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, S 124–144
217. Vaupel P, Biesalski HK (2018) Proteine. In: Biesalski HK, Bischoff SC, Pirlich M, Weimann A (Hrsg) *Ernährungsmedizin- Nach dem Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer*, 5. Aufl. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, S 145–163
218. Vujasinovic M, Valente R, Del Chiaro M, Permert J, Löhr J-M (2017) Pancreatic Exocrine Insufficiency in Pancreatic Cancer. *Nutrients* 9(3). doi:10.3390/nu9030183
219. Waele E de, Mattens S, Honoré PM, Spapen H, Grève J de, Pen JJ (2015) Nutrition therapy in cachectic cancer patients. The Tight Caloric Control (TiCaCo) pilot trial. *Appetite* 91:298–301. doi:10.1016/j.appet.2015.04.049
220. Wagner M, Redaelli C, Lietz M, Seiler CA, Friess H, Büchler MW (2004) Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg* 91(5):586–594. doi:10.1002/bjs.4484
221. Walsh D, Mahmoud F, Barna B (2003) Assessment of nutritional status and prognosis in advanced cancer: interleukin-6, C-reactive protein, and the prognostic and inflammatory nutritional index. *Support Care Cancer* 11(1):60–62. doi:10.1007/s00520-002-0390-z
222. Walter R, Pschyrembel Redaktion (2022) Transthyretin. <https://www.pschyrembel.de/pr%C3%A4albumin/K0HJM/doc/>. Zugegriffen: 21.08.24
223. Weber N, Hoffmann J, Lange-Maurer S, Eglmeier C, Wolff C, Thaler C, Martignoni M (2018) Ernährungstherapie bei ungewollter Gewichtsabnahme und Mangelernährung. In: Hauner H, Martignoni M (Hrsg) *Ernährung in der Onkologie*, 1. Aufl. W. Zuckschwerdt Verlag, München, S 44–65
224. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, Laviano A, Ljungqvist O, Lobo DN, Martindale RG, Waitzberg D, Bischoff SC, Singer P (2021) ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr* 40(7):4745–4761. doi:10.1016/j.clnu.2021.03.031
225. Wilde RF de, Besselink MGH, van der Tweel I, Hingh IHJT de, van Eijck CHJ, Dejong CHC, Porte RJ, Gouma DJ, Busch ORC, Molenaar IQ (2012) Impact of nationwide centralization of pancreaticoduodenectomy on hospital mortality. *Br J Surg* 99(3):404–410. doi:10.1002/bjs.8664
226. Wong SC, Reddy AV, Hacker-Prietz A, Kress L, Pathak P, Hill CS, Lin TA, Herman JM, He J, Zheng L, Brown M-E, Narang AK (2023) Effectiveness of the nutrition referral system in a multidisciplinary pancreatic cancer clinic. *Supportive Care in Cancer* 31(6):322. doi:10.1007/s00520-023-07795-3
227. Yang F-A, Chen Y-C, Tiong C (2020) Immunonutrition in Patients with Pancreatic Cancer Undergoing Surgical Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients* 12(9):2798. doi:10.3390/nu12092798
228. Yip D, Karapetis C, Strickland A, Steer CB, Goldstein D (2006) Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (3):CD002093. doi:10.1002/14651858.CD002093.pub2

229. Zhang X, Huang X-Z, Chen W-J, Wu J, Chen Y, Wu C-C, Wang Z-N (2017) Plasma 25-hydroxyvitamin D levels, vitamin D intake, and pancreatic cancer risk or mortality: a meta-analysis. *Oncotarget* 8(38):64395–64406. doi:10.18632/oncotarget.18888
230. Zhang X, Niu W (2019) Meta-analysis of randomized controlled trials on vitamin D supplement and cancer incidence and mortality. *Biosci Rep* 39(11):BSR20190369. doi:10.1042/BSR20190369
231. Zhao Y, Wang C (2018) Effect of ω -3 polyunsaturated fatty acid-supplemented parenteral nutrition on inflammatory and immune function in postoperative patients with gastrointestinal malignancy. *Medicine* 97(16):e0472. doi:10.1097/MD.00000000000010472
232. Ziegler TR, Evans ME, Fernández-Estívariz C, Jones DP (2003) Trophic and cytoprotective nutrition for intestinal adaptation, mucosal repair, and barrier function. *Annu Rev Nutr* 23:229–261. doi:10.1146/annurev.nutr.23.011702.073036
233. Zimmermann I, Bucher A (2021) Klinische Ernährungstherapie - Ernährungstherapie in der Chirurgie. In: Theobald. S. (Hrsg) Ernährungstherapie - Ein evidenzbasiertes Kompaktlehrbuch, 2. Aufl. utb, Bern, S 338–348

7 Anhang

Im Folgenden werden die Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-PAN-26 dargestellt.



EORTC QLQ-C30 (Version 3)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl einkreisen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

Ihr Geburtsdatum (Tag, Monat, Jahr):

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

31

	Überhaupt nicht	Wenig	Ziemlich	Sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z. B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen)?	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4
Während der letzten Woche:				
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4
16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4

Bitte wenden

Abbildung A1: Fragebogen EORTC QLQ-C30 Seite 1 [1]

		GERMAN					
Während der letzten Woche:		Überhaupt nicht	Wenig	Ziemlich	Sehr		
17.	Hatten Sie Durchfall?	1	2	3	4		
18.	Waren Sie müde?	1	2	3	4		
19.	Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	1	2	3	4		
20.	Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z. B. auf Zeitunglesen oder Fernsehen?	1	2	3	4		
21.	Fühlten Sie sich angespannt?	1	2	3	4		
22.	Haben Sie sich Sorgen gemacht?	1	2	3	4		
23.	Waren Sie reizbar?	1	2	3	4		
24.	Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	1	2	3	4		
25.	Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?	1	2	3	4		
26.	Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr <u>Familienleben</u> beeinträchtigt?	1	2	3	4		
27.	Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen <u>mit anderen Menschen</u> beeinträchtigt?	1	2	3	4		
28.	Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	1	2	3	4		
 Bitte kreisen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 ein, die am besten auf Sie zutrifft:							
29.	Wie würden Sie insgesamt Ihren <u>Gesundheitszustand</u> während der letzten Woche einschätzen?						
	1	2	3	4	5	6	7
	sehr schlecht			ausgezeichnet			
30.	Wie würden Sie insgesamt Ihre <u>Lebensqualität</u> während der letzten Woche einschätzen?						
	1	2	3	4	5	6	7
	sehr schlecht			ausgezeichnet			

© QLQ-C30 Copyright 1995 EORTC Quality of Life Group. Alle Rechte vorbehalten. Version 3.0

Abbildung A2: Fragebogen zur Erfassung der allgemeinen Lebensqualität EORTC QLQ-C30
Seite 2 [1]



EORTC QLQ – PAN26

Patienten berichten manchmal die nachfolgend beschriebenen Symptome oder Probleme. Bitte beschreiben Sie, wie stark Sie diese Symptome oder Probleme während der letzten Woche empfunden haben. Kreisen Sie bitte die Zahl, die am besten auf Sie zutrifft.

Während der letzten Woche:	Überhaupt nicht	Wenig	Ziemlich	Sehr
31. Hatten Sie Beschwerden im Bauch?	1	2	3	4
32. Hatten Sie das Gefühl, dass Ihr Bauch aufgebläht ist?	1	2	3	4
33. Hatten Sie Rückenschmerzen?	1	2	3	4
34. Verspürten Sie Schmerzen während der Nacht?	1	2	3	4
35. War es Ihnen unangenehm, besondere Positionen einzunehmen (z.B. das Liegen)?	1	2	3	4
36. Gab es Einschränkungen bei den Nahrungsmitteln, die Sie essen konnten, infolge der Krankheit oder der Behandlung?	1	2	3	4
37. Gab es Einschränkungen bei der Menge an Nahrung, die Sie essen konnten, infolge der Krankheit oder der Behandlung?	1	2	3	4
38. War Ihr Geschmacksempfinden beim Essen und Trinken verändert?	1	2	3	4
39. Hatten Sie Verdauungsstörungen?	1	2	3	4
40. Haben Sie unter Blähungen gelitten?	1	2	3	4
41. Haben Sie sich Sorgen darüber gemacht, dass Ihr Gewicht zu niedrig ist?	1	2	3	4
42. Hatten Sie ein Gefühl der Schwäche in Armen oder Beinen?	1	2	3	4
43. Hatten Sie einen trockenen Mund?	1	2	3	4
44. Hatten Sie Juckreiz?	1	2	3	4
45. In welchem Ausmaß war Ihre Haut gelb?	1	2	3	4
46. Hatten Sie häufig Stuhlgang?	1	2	3	4
47. Fühlten Sie starken Stuhldrang?	1	2	3	4
48. Fühlten Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung körperlich weniger anziehend?	1	2	3	4

Bitte wenden

Abbildung A3: Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität beim Pankreaskarzinom E-ORTC QLQ-PAN-26 Seite 1 [1]

Während der letzten Woche:	Überhaupt nicht	Wenig	Ziemlich	Sehr
49. Waren Sie mit Ihrem Körper unzufrieden?	1	2	3	4
50. In welchem Ausmaß fühlten Sie sich durch Nebenwirkungen Ihrer Behandlung belastigt?	1	2	3	4
51. Waren Sie wegen Ihres zukünftigen Gesundheitszustandes besorgt?	1	2	3	4
52. Waren Sie im Vorausplanen Ihrer Aktivitäten eingeschränkt (z.B. Freunde zu treffen)?	1	2	3	4
53. Haben Sie ausreichende Unterstützung von dem betreuenden medizinischen Personal erhalten?	1	2	3	4
54. Haben Sie ausreichende Informationen über Ihren körperlichen Zustand und Ihre Behandlung erhalten?	1	2	3	4
55. Hatten Sie weniger Interesse an Sexualität?	1	2	3	4
56. Konnten Sie Sexualität weniger genießen?	1	2	3	4

Abbildung A4: Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität beim Pankreaskarzinom E-ORTC QLQ-PAN-26 Seite 2 [1]

8 Dank

Ein ganz besonderer Dank gilt Prof. Dr. Tim Meyer für die Möglichkeit dieser Promotion, seine Unterstützung, sein stets offenes Ohr bei Fragen und sein Vertrauen in das Projekt.

Für die hervorragende Betreuung, Begleitung und Geduld während des gesamten Promotionsvorhabens bin ich Frau Prof. Dr. Friederike Rosenberger zutiefst dankbar. Ihre wertvolle Erfahrung und ihr kritischer Blick haben dazu beigetragen, dass aus den teilweise begrenzten Datensätzen gute Ergebnisse erzielt werden konnten.

Ein weiteres Dankeswort geht an den vom Dekanat bestellten Zweitgutachter dieser Dissertation.

Auch Frau Ingeborg Rötzer, die mit ihrer langjährigen Erfahrung in der Ernährungstherapie von Krebspatienten die Interpretation der Ergebnisse stets kritisch hinterfragte und so die theoretischen Grundlagen mit wertvollen praktischen Erfahrungen ergänzte bin ich sehr dankbar.

Bedanken möchte ich mich bei dem Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg, insbesondere der Abteilung für medizinische Onkologie um Prof. Dr. Dirk Jäger, für die Bereitstellung der Datensätze der PANUSCO-Studie. Vielen Dank für das entgegengebrachte Vertrauen.

Ein großer Dank geht auch an Johannes Marx, der durch die Möglichkeit der Teilnahme an dem Graduiertenprogramm diese Promotion erst möglich gemacht hat.

Herzlich bedanken möchte ich mich zudem bei Prof. Dr. Dr. Julia Krampitz, die durch ihre Erfahrung im wissenschaftlichen Publizieren zur Qualitätssteigerung der Publikationen beigetragen hat, immer ein offenes Ohr hatte und eine sehr große mentale Unterstützung war.

Ein großes Dankeschön geht auch an Prof. Dr. Sabine Kind, die zum einen durch die Unterstützung bei der Erstellung der Publikationen sowie des Mantelteils vor allem aber auf mentaler Ebene sehr zum Abschluss dieser Dissertation beigetragen hat.

Ein weiterer Dank geht an Dominic Ladwein, der mich während meines dualen Studiums gelehrt hat, stets kritisch zu sein und Bestehendes in der Wissenschaft zu hinterfragen.

Zu guter Letzt möchte ich mich ganz besonders bei meiner Familie und meinem Arndt bedanken. Ohne euch hätte ich das nicht geschafft! Ihr habt immer an mich geglaubt und mir den Rücken freigehalten.

9 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.