

Evidenzbericht 2012:  
Bewertung von Metaanalysen zu  
perioperativer immunmodulierender  
künstlicher Ernährung

Version 1.0 – Juni 2012

© 2012 Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin





---

# Impressum

## Auftraggeber

Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. (DGEM) vertreten durch  
Prof. Dr. A. Weimann und Dr. T. Schütz für die S3-Leitliniengruppe zu klinischer Ernährung

## Titel

Evidenzbericht 2012: Bewertung von Metaanalysen zu perioperativer künstlicher Ernährung

## Autoren/Bearbeitung

durch folgende Mitarbeiter des ÄZQ

- Dr. Monika Nothacker, MPH, Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe
- Carmen Khan, Fachärztin für Innere Medizin
- Katharina Koltermann, Dipl.-Ges.oec
- Dana Rütters, Mitarbeiterin Informationsvermittlungsstelle

## Anschrift des Auftragsgebers

Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V.

DGEM e. V. Info- und Geschäftsstelle

Olivaer Platz 7

10707 Berlin

E-Mail: [infostelle@dgem.de](mailto:infostelle@dgem.de)

Internet: <http://www.dgem.de>

## Anschrift des Herausgebers

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin ( ÄZQ)

Gemeinsames Institut von Kassenärztlicher Bundesvereinigung und Bundesärztekammer

Leiter: Prof. Dr. med. Dr.rer.nat. Günter Ollenschläger

Strasse des 17. Juni 106-108

10623 Berlin

Tel 030 4005-2500

E-Mail: [mail@azq.de](mailto:mail@azq.de)

Internet: <http://www.azq.de>

# Inhaltsverzeichnis

<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>5</b>
<b>1. Hintergrund</b> .....	<b>8</b>
<b>2. Fragestellung</b> .....	<b>8</b>
<b>3. Methodik</b> .....	<b>8</b>
3.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	8
3.2 Literaturrecherche: Datenbanken und Suchstrategien.....	8
3.3 Zielgrößen.....	9
3.4 Bewertung der Evidenz.....	9
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>10</b>
4.1 Ergebnisse der Literaturrecherche.....	10
4.2 Methodische Bewertung der aufbereiteten Evidenz.....	10
4.3 Inhaltliche Ergebnisse.....	13
4.3.1 Einfluss der enteralen Immunonutrition auf das Outcome chirurgischer Patienten.....	13
4.3.2 Einfluss von parenteraler Glutamingabe auf das Outcome chirurgischer Patienten.....	15
4.3.3 Einfluss von parenteralen Omega-3-Fettsäuren auf das Outcome chirurgischer Patienten.....	16
4.3.4 Vergleich enterale und parenterale Applikation von Immunonutrition.....	17
4.4 Fazit.....	17
<b>5. Evidenztabelle</b> .....	<b>19</b>
<b>6. Literatur</b> .....	<b>35</b>
<b>7. Anhang</b> .....	<b>36</b>
7.1 Jadad-Score.....	36
7.2 Evidenzbewertung nach SIGN.....	36
7.3 Bewertung der Metaanalysen mit dem Oxman-Guyatt-Index.....	38

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche in PubMed	10
Tabelle 2: Evidenztabelle der eingeschlossenen systematischen Reviews und Metaanalysen	19
Tabelle 3: Jadad-Score zur Bewertung randomisierter kontrollierter Studien	36
Tabelle 4: Evidenzbewertungssystem nach SIGN [7]	36
Tabelle 5: Bewertung der Metaanalysen mit dem Oxman-Guyatt-Index	38

## Abkürzungsverzeichnis

ALA-GLN	Alanyl-Glutamin
A-Supplement	Arginin-Supplement
BMI	Body Mass Index
COOP-WONCA	Dartmouth Primary Care Cooperative Information Project/World Organization of National Colleges, Academies, and Academic Associations of General Practice/Family Physicians Questionnaire
EORTC QLQ	European Association for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
FO	Fish Oil
g	Gramm
GI	Gastrointestinal
GLY-GLN	Glycyl-Glutamin
IN	Immunonutrition
ITT	Intention-to-Treat
i.v.	intravenös
J	Journal
kg	Kilogramm
KH	Krankenhaus

---

KI	Konfidenzintervall
l	Liter
MD	Mean Difference
n	Number
n-3 FA	n-3 Fatty Acids
n.a.	Nicht angegeben
n.s.	Nicht signifikant
OR	Odds Ratio
p	P-Wert = Messgröße zur Beurteilung statistischer Signifikanz
post-op	Postoperativ
prä-op	Präoperativ
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (Checkliste)
QUOROM	Quality of Reporting of Meta-analyses (Checkliste)
RCT	Randomized Controlled Trial
RNA	Ribonucleinacid
RR	Risk Ratio
RR	Relative Risk
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
WMD	Weighted Mean Difference

---

---

# Zusammenfassung

## 1. Hintergrund

Im Zuge der Aktualisierung der S3-Leitlinien „Enterale Ernährung“ und „Parenterale Ernährung“ plant die DGEM die Zusammenführung der Leitlinien zu einer S3-Leitlinie „Klinische Ernährung“. Die Leitliniengruppe beauftragte das ÄZQ mit der Bewertung der aggregierten Evidenz zu Fragestellungen der perioperativen immunmodulierenden künstlichen Ernährung.

## 2. Fragestellung

Die Leitliniengruppe formulierte folgende Fragestellungen:

1. Welchen Einfluss hat die enterale Immunonutrition auf das Outcome chirurgischer Patienten?
2. Welchen Einfluss hat die parenterale Gabe von Glutamin auf das Outcome chirurgischer Patienten?
3. Welchen Einfluss hat die parenterale Gabe von Omega-3-Fettsäuren auf das Outcome chirurgischer Patienten?

## 3. Methodik

Prospektiv wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt:

- Studientyp: systematischer Review oder Metaanalyse von randomisierten kontrollierten Studien;
- Patienten: Patienten mit elektivem chirurgischem Eingriff;
- Intervention: Immunonutrition – Anreicherung enteraler oder parenteraler Ernährung mit potenziell immunmodulierenden Substanzen.

Es wurden keine spezifischen Ausschlusskriterien festgelegt. Als Ausschlusskriterium galt das Nichterfüllen der Einschlusskriterien.

Die systematische Recherche erfolgte durch einen Leitlinienautor in der Datenbank Medline (Pubmed) im November 2011 mit einem Suchzeitraum von fünf Jahren. Es wurden ausschließlich Metaanalysen von randomisierten kontrollierten Studien zu den genannten Fragestellungen berücksichtigt. Die Evidenzbewertung erfolgte nach SIGN und mit dem Oxman-Guyatt-Index für systematische Reviews.

## 4. Ergebnisse

Dem ÄZQ wurden sechs Metaanalysen zur Bewertung übermittelt. Im Sinne der SIGN-Klassifikation wurden vier Metaanalysen mit 1+/- bewertet und jeweils eine Metaanalyse mit 1+ bzw. 1-. Mit der Bewertung 1+/- wurde anerkannt, dass die Metaanalysen mehrheitlich methodisch gut durchgeführt wurden, die zugrunde liegenden Studien jedoch nur von mäßiger Qualität waren. Dies betrifft insbesondere die Verblindung.

Die Metaanalysen wurden ergänzend mit einem Oxman-Guyatt Index zwischen 4 und 5-6 bewertet. Eine „gute“ Bewertung mit „minor flaws“, ist für diesen Score ab einer Bewertung mit 5 gegeben, dieser wurde für zwei Metaanalysen vergeben. Abwertungen beim Oxman-Guyatt-Index wurden vor allem für nicht detaillierte Angaben zum Studienauswahlprozess, ungenügende Berücksichtigung der statistischen Heterogenität, Anwendung eines nicht

geeigneten metaanalytischen Modells (Fixed-Effects-Modell bei Vorliegen von Heterogenität) sowie ungenügend durch Studiendaten abgesicherte Schlussfolgerungen gegeben.

Vier Metaanalysen lagen zu enteraler Immunonutrition vor. Die drei Metaanalysen zu großen elektiven Eingriffen bzw. abdominalen Eingriffen zeigten alle eine statistisch signifikante Risikoreduktion für das Auftreten postoperativer Komplikationen (OR 0,46 [95%KI 0,38-0,56] bis OR 0,59 [95%KI 0,50-0,70];  $p < 0,001$ ; Senkung der Komplikationsrate um 11,2% - 16,7%) und eine Verkürzung des Krankenhausaufenthalts (gewichtete mittlere Differenz - 2,12 Tage [95%KI -2,97; -1,26] bis - 3,95 Tage [95%KI - 3,43; - 2,64]).

Untersucht wurde in jeweils einer Metaanalyse der Effekt von mit Arginin angereicherter Immunonutrition, einer Immunonutrition mit mindestens zwei der drei Komponenten Arginin/Glutamin, Omega-3-Fettsäuren sowie RNA und der Effekt einer mit den beiden Komponenten Arginin und Fischöl (Wirkstoff Omega-3-Fettsäuren) angereicherten Immunonutrition. Die in die drei Metaanalysen eingeschlossenen Studien sind zu einem hohen Prozentsatz identisch. In der Mehrzahl der Studien wurde das Präparat Impact® der Firma Nestle als Intervention eingesetzt, das sowohl Arginin als auch Fischöl und RNAs sowie Selen enthält.

Hinsichtlich des Endpunktes „postoperative Infektionen“ waren in keiner der drei Metaanalysen Definitionen oder Kriterien für postoperative Infektionen gegeben.

Die Ergebnisse zeigten in Bezug auf den Krankenhausaufenthalt jeweils eine statistisch signifikante nicht zufallsbedingt Heterogenität ( $I^2 = 77\%-87\%$ ,  $p < 0,0001$ ).

Die Metaanalysen zeigten weiterhin eine große Variabilität hinsichtlich des Ernährungsstatus der eingeschlossenen Patienten, die in den berücksichtigten Studien zu ganz unterschiedlichen Anteilen als mangelernährt eingestuft wurden. Dauer und Dosierung der angewandten Immunonutrition unterlagen ebenfalls einer großen Variabilität (12 Studien nur postoperative Gabe, ansteigend bis 25kcal/kg/Tag oder 0,8-1,2l über 3-10Tage, sechs Studien nur präoperative Gabe von einem Liter über 5-7 Tage, sechs Studien prä- und postoperative Gabe).

Eine Metaanalyse von Patienten (10 Studien,  $n=605$ ) mit Kopf-Hals-Tumoren zeigte keine signifikante Verbesserung der Infektionsraten bei Anwendung von Immunonutrition (Gabe überwiegend postoperativ, Dauer mindestens 7 Tage), deren Komponenten nicht prospektiv spezifiziert waren (OR 0,66 [95%KI 0,22-1,93]).

Zur Frage der parenteralen Immunnutrition lag eine Metaanalyse vor, bei der die nicht essentielle Aminosäure Glutamin eingesetzt wurde (14 Studien,  $n=578$  Patienten) mit einer Dosierung von 0,18-0,5g/kg/Tag und einer postoperativen Dauer von 2-10 Tagen. In einer zweiten Metaanalyse wurde Fischöl parenteral verabreicht (13 Studien,  $n=892$  Patienten), das zum Teil in ansteigender Dosierung von 0,07-0,28g/kg/Tag, zum Teil in fester Dosierung 0,15-10g/Tag über 4-7 Tage postoperativ gegeben wurde.

Beide Metaanalysen zeigten statistisch relevante Effekte in Bezug auf die Verringerung der Infektionskomplikationen (Glutamingabe: RR 0,69 [95%KI 0,50-0,95],  $p=0,02$ ), Senkung der Infektionsrate um 10,2%; Fischölgabe: OR 0,56 [95%KI 0,32-0,98],  $p=0,04$ ) und die Verkürzung des Krankenhausaufenthalts (Glutamingabe: gewichtete mittlere Differenz -3,84: [95%KI -5,4; -2,28]  $p < 0,001$ ; Fischölgabe: mittlere Differenz -2,98 Tage [95%KI -4,65; -1,31]  $p=0,0005$ ). Der letztere Endpunkt fiel erneut durch eine starke statistische Heterogenität auf ( $I^2= 83,5\%$ ,  $p < 0,00001$  und  $I^2= 68\%$ ,  $p= 0,004$ ). Auch in diesen Metaanalysen waren keine Kriterien/Definitionen für den Endpunkt „Infektiöse Komplikationen“ gegeben. Hinsichtlich des Endpunktes perioperative Mortalität zeigte keine der vorliegenden Studien ein signifikantes Ergebnis bei jeweils nur sehr wenigen Ereignissen.



## 5. Fazit

Die vorliegenden Metaanalysen sind methodisch in Bezug auf die Recherche und Auswahl der Studien gut durchgeführt, ihre Aussagekraft wird jedoch durch die meist mäßige Qualität der zugrunde liegenden randomisierten kontrollierten Studien eingeschränkt. Ein klinisch bedeutsamer methodischer Mangel ist, dass die Komponenten der wichtigsten klinischen Endpunkte „Gesamtkomplikationen“ und „infektionsbedingte Komplikationen“ in den Metaanalysen nicht definiert wurden.

Da die eingeschlossenen Studien erheblich im Hinblick auf den Einsatz der Immunonutrition prä-, -peri- oder postoperativ sowie in der Länge der Anwendung und der Dosierung und des Ernährungsstatus der untersuchten Patienten variieren, sind den Ergebnissen keine eindeutigen Applikationshinweise zu entnehmen. Aus den Studien bzw. der Zusammenschau der Metaanalysen wird nicht deutlich, inwieweit Einzelkomponenten der eingesetzten Immunonutrition-Mischpräparate für den erzielten Effekt verantwortlich sind. Ebenso ist aufgrund der heterogenen eingeschlossenen Patientengruppen im Hinblick auf eine vorliegende Mangelernährung unklar, Patienten mit welchem präoperativen Ernährungsstatus ggf. am meisten profitieren. Ein direkter Vergleich zwischen enteraler und parenteraler Applikation ist aus den vorliegenden Daten nicht möglich.

Im Hinblick auf die Kausalität der Effekte, der klinischen Relevanz, der einzusetzenden Substanzen und Dosierungen sowie der Applikationsform bestehen deshalb erhebliche Unsicherheiten für den Endpunkt „Infektionsbedingte Komplikationen“ bei Einsatz von Immunonutrition.

Der Endpunkt „Länge des Krankenhausaufenthalts“ eignet sich aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse nicht zur Auswertung in Metaanalysen.

Die vorliegende Evidenz erscheint aufgrund der beschriebenen Inkonsistenzen bzw. Unsicherheiten für eine starke Leitlinienempfehlung nicht geeignet.

# 1. Hintergrund

Im Zuge der Aktualisierung der S3-Leitlinie „Enterale Ernährung“ und „Parenterale Ernährung“ soll eine Zusammenführung der Leitlinien zu einer S3-Leitlinie „Klinische Ernährung“ erfolgen. Die Leitliniengruppe beauftragte das ÄZQ mit der Bewertung der aggregierten Evidenz zu Fragestellungen der perioperativen immunmodulierenden künstlichen Ernährung.

## 2. Fragestellung

Die Leitliniengruppe formulierte folgende Fragestellungen:

1. Welchen Einfluss hat die enterale Immunonutrition auf das Outcome chirurgischer Patienten?  
Studien: Cerantola et al., 2011, Drover et al. 2011, Marik et al., 2010, Stableforth et al., 2009 [1-4]
2. Welchen Einfluss hat die parenterale Gabe von Glutamin auf das Outcome chirurgischer Patienten?  
Studien: Wang et al., 2010 [5]
3. Welchen Einfluss hat die parenterale Gabe von Omega-3-Fettsäuren auf das Outcome chirurgischer Patienten?  
Studien: Chen et al., 2010 [6]

Diese werden anhand der angegebenen Literatur beantwortet.

## 3. Methodik

### 3.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Es wurden prospektiv folgende Einschlusskriterien festgelegt:

Studientyp: systematischer Review oder Metaanalyse von randomisierten kontrollierten Studien

Patienten: Patienten mit elektivem chirurgischem Eingriff

Intervention: Immunonutrition – Anreicherung enteraler oder parenteraler Ernährung mit immunmodulierenden Substanzen

Es wurden keine spezifischen Ausschlusskriterien festgelegt. Als Ausschlusskriterium galt das Nichterfüllen der Einschlusskriterien.

### 3.2 Literaturrecherche: Datenbanken und Suchstrategien

Die Literaturrecherche erfolgte durch Prof. Dr. A. Weimann (Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin) in der Datenbank Medline:

- PubMed (Internetportal der National Library of Medicine) (<http://www.pubmed.org>)

Folgende Suchstrategie wurde gewählt:

“Enteral nutrition and surgery” sowie “Parenteral nutrition and surgery” als Key Words, mit den Einschränkungen (Limits in Pubmed): Clinical trials, meta-analysis, practice guidelines: English, German, Humans

### 3.3 Zielgrößen

Zielgrößen waren Morbidität, Mortalität und Lebensqualität.

Hinsichtlich der Morbidität wurden v.a. erworbene Infektionen als perioperativ relevant gewertet, aber auch Komplikationen insgesamt, falls angegeben.

Die Verkürzung des Krankenhausaufenthalts wurde als indirekter Morbiditätshinweis ebenfalls berücksichtigt, aber methodisch als nachrangig wichtig eingestuft.

### 3.4 Bewertung der Evidenz

Die vorliegenden systematischen Reviews wurden mit dem Evidenzbewertungssystem nach SIGN [7] bewertet.

Hierbei werden systematische Reviews und Metaanalysen, die auf randomisierten kontrollierten Studien basieren, grundsätzlich mit dem Evidenzgrad 1 bewertet. Je nach Einschätzung des Verzerrungsrisikos (Bias) der erzielten Ergebnisse werden die Reviews oder Metaanalysen zusätzlich mit „-“ (hohes Verzerrungsrisiko), „+“ (geringes Verzerrungsrisiko) oder „++“ (sehr geringes Verzerrungsrisiko) bewertet. Das Ausmaß des Verzerrungsrisikos drückt die Belastbarkeit bzw. Sicherheit des erzielten Ergebnisses aus.

Zur spezifischen Beurteilung der methodischen Qualität der Reviews und Metaanalysen wurde zusätzlich eine Bewertung mit dem Oxman-Guyatt-Index für systematische Reviews [8; 9] vorgenommen (siehe Anhang 7.3). Der Oxman-Guyatt-Index fragt bestimmte methodische Standards ab und ermöglicht dadurch eine transparentere Einschätzung des Verzerrungsrisikos als die alleinige Bewertung nach SIGN.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

**Tabelle 1: Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche in PubMed**

<b>Recherche in Medline (PubMed) am 13.5.2011 (Suchzeitraum von 5 Jahren)</b>	
PubMed-Ergebnisse gesamt	n = 789
Nach Screening der Abstracts geprüfte Volltexte	n = n. a.
Reviews	n = n. a.
davon systematische Reviews/Metaanalysen zu den vorliegenden Fragestellungen (eingeschlossen)	n = 6

Die systematischen Reviews/Metaanalysen wurden dem ÄZQ zur Bewertung und Analyse übermittelt. Das ÄZQ trägt für die Recherche und Studienauswahl keine Verantwortung.

### 4.2 Methodische Bewertung der aufbereiteten Evidenz

Im Sinne der SIGN-Klassifikation wurden die Metaanalysen mit 1+/- bewertet, bis auf die Metaanalysen von Marik et Zaloga, die mit 1- bewertet wurde, da hier nur das Fixed-Effects-Modell angewendet wurde und die Metaanalyse von Stableforth et al, die mit 1+ bewertet wurde, da hier das Studienergebnis entsprechend kritisch hinterfragt wurde. Mit der Bewertung +/- wurde anerkannt, dass die Metaanalysen mehrheitlich methodisch gut durchgeführt wurden, die zugrundeliegenden Studien jedoch nur von mäßiger Qualität waren. Dies betrifft insbesondere die Verblindung. Zudem waren die Schlussfolgerungen der Autoren zum Teil nicht sicher durch die Studienergebnisse belegt.

Die Metaanalysen wurden ergänzend mit einem Oxman-Guyatt Index zwischen 4 und 5-6 bewertet. Eine „gute“ Bewertung mit „minor flaws“ ist ab einem Score von 5 gegeben, diese wurde für 2 Metaanalysen vergeben (Stableforth et al. , 2009 [4], Wang et al. , 2010 [1; 5; 6]). Abwertungen beim Oxman-Guyatt-Index wurden vor allem für nicht detaillierte Angaben zum Studienauswahlprozess, ungenügende Berücksichtigung der statistischen Heterogenität, Anwendung eines nicht geeigneten metaanalytischen Modells (Fixed-Effects-Modell bei Vorliegen von Heterogenität) sowie ungenügend durch Studiendaten abgesicherte Schlussfolgerungen gegeben. Zu beachten ist, dass ein Review auch mit 5 Punkten bewertet werden kann, wenn die zugrundeliegenden Studien keine gute Qualität aufweisen, wenn diese entsprechend mit einem methodischen Score bewertet wurden. Die Details der Bewertung inklusive ggf. Begründungen für Abwertungen sind unter Anhang 7.3 einsehbar.

Im Folgenden werden die Ergebnisse mit Blick auf die wesentlichen methodischen Kriterien besprochen.

## **- Durchführung der Literaturrecherchen, Auswahl und Extraktion von Studien**

In den vorliegenden Metaanalysen wurde durchgehend in mehr als einer Datenbank systematisch nach Literatur gesucht und für alle Publikationen wurden weitere Quellen genutzt (Referenzsuche, Handsuche in Zeitschriften, Kontakt zu Autoren etc.). Die Suchbegriffe und Suchzeiträume sind jeweils dargelegt (mit Ausnahme des Recherchezeitraums bei Stableforth et al., 2009 [4]). Die Auswahl der Abstracts erfolgte in vier Studien durch zwei Reviewer bei Marik et al., 2010 und Wang et al., 2010 wird die Abstractsichtung nicht explizit thematisiert. Die Datenextraktion erfolgte durchgehend durch zwei Reviewer, bei Diskrepanzen entweder mit Konsentierung oder Einigung mit Dritten. Die Durchführung der systematischen Recherchen ist insgesamt als gut zu bezeichnen.

## **- Angabe von Ein- und Ausschlusskriterien**

In allen bewerteten Metaanalysen werden Ein- und Ausschlusskriterien transparent angegeben. Hinsichtlich der Patientencharakteristika sind diese in der Regel sehr allgemein gehalten, ebenso in Bezug auf das Vorliegen von Ko-Interventionen und die Beschreibung der Intervention. Auf die Unterschiede in den Einschlusskriterien wird unter 4.3 eingegangen.

## **- Bewertung der methodischen Qualität der Einzelstudien**

Allen Metaanalysen liegen randomisierte kontrollierte Studien zugrunde. Fünf der sechs Autoren geben eine Bewertung der Qualität der Einzelstudien an. Cerantola et al., 2011, Wang et al., 2010 und Chen et al., 2010 [1; 5; 6] benutzten für die methodische Bewertung den Jadad-Score [10]. Dieser fragt 3 Kriterien ab: die Art der Randomisierung, die Art der Verblindung und der Umgang mit Dropouts. Drover et al., 2011 [2], benutzten einen eigenen Score, der mehr Kriterien abfragt als der Jadad-Score, u.a., ob eine Intention-to-Treat-Analyse erfolgte, ob die Patienten konsekutiv eingebracht wurden, ob eine Vergleichbarkeit der eingeschlossenen Patientengruppen gegeben war und ob Zusatzinterventionen und Outcomes gut beschrieben waren. Stableforth et al., 2009 [4] benutzten die Jadad-Kriterien und ergänzten ein Kriterium „Generierung der Allokationssequenz“. Marik et al., 2010 [3] geben keine Bewertung der Studienqualität an, sondern erhoben lediglich die Art der Randomisierung, des Allocation Concealment und der Verblindung deskriptiv, publiziert wurden nur die Angaben zur Verblindung.

Die den Metaanalysen zugrundeliegenden Einzelstudien sind insgesamt als von mäßiger Qualität zu bezeichnen. Bei Cerantola et al., 2011 erfüllen fünf von 21 Studien alle Kriterien des Jadad-Scores. Drover et al., 2010 ermittelten eine Durchschnittswert des verwendeten methodischen Scores von 8,2 bei einer Gesamtpunktzahl von 14. Die Gesamtpunktzahl wurde in keiner Studie erreicht.

Nur in einer Metaanalyse (Chen et al., 2010) wurden Studien aufgrund schlechter Qualität ausgeschlossen, bzw. nur Studien hoher Qualität eingeschlossen. Die Scores für die Studien werden nicht ausgewiesen. Die Autoren kommen zu einem positiven Ergebnis hinsichtlich der Effekte der untersuchten Intervention.

Die in einer anderen Metaanalyse durchgeführten Sensitivitätsanalysen (Cerantola et al., 2011) erbrachten keine Änderung der Ergebnisse bei Ausschluss von Studien schlechter Qualität. In beiden Metaanalysen wurde der Jadad-Score benutzt.

Zu beachten ist hierbei, dass der Jadad-Score längst nicht alle Kriterien guter methodischer RCTs erfüllt. Der Score von Drover et al., 2010 ist beispielsweise sehr viel umfassender. Insbesondere berücksichtigt der Jadad-Score nicht, ob eine Intention-to-Treat-Analyse

vorliegt, ebensowenig wird die Vergleichbarkeit der Interventions- und Kontrollgruppen zu Beginn bewertet.

Auffallend bei den vorliegenden Studien ist, dass nur sehr wenige Studien mehr als 100 Patienten einschließen. An vielen der Studien haben nur 20-50 Patienten teilgenommen. Aufgrund der geringen Studiengrößen ist auch davon auszugehen, dass den meisten Studien keine Powerberechnung zugrunde liegt. Zudem lässt eine Stichprobenanalyse ( $n=10$ ) der Einzelstudien vermuten, dass die Endpunkte, die in den Metaanalysen gemessen wurden, häufig keine primären Endpunkte waren. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Metaanalysen auf der Basis dieser Studien zu positive Effekte zeigen.

### **- Statistische Auswertungen, Durchführung der Metaanalysen**

Die Ergebnisse der statistischen Auswertungen zu den Endpunkten Komplikationen bzw. postoperative Infektionen werden als „Odds Ratio“ (OR) oder „relatives Risiko“ (RR) angegeben. Absolute Zahlen werden in den Publikationen nicht genannt oder sind nur in den Forest plots zu finden. Zum Endpunkt „Länge des Krankenhausaufenthalts“ wird die gewichtete mittlere Differenz anhand der inversen Varianz angegeben. Dies ist eine übliche Methode.

Basis von Metaanalysen ist eine Berücksichtigung der Studien nach dem Fixed-Effects-Modell oder nach dem Random-Effects-Modell. Ist eine Heterogenität der Studienergebnisse zu vermuten, soll das Random-Effects-Modell angewendet werden. Dies ist in fünf der sechs Metaanalysen der Fall, nur Marik et Zaloga verwenden ausschließlich ein Fixed-Effects-Modell. Das Random-Effects-Modell geht davon aus, dass es keinen „wahren“ Effektwert gibt, (so die Annahme beim Fixed-Effects-Modell), sondern dass es eine Verteilung der Effekte gibt, die von den Studiencharakteristika und dem Zufall abhängen. Bei Anwendung dieses Modells werden kleinere Studien im Verhältnis stärker gewichtet und man erhält breitere Konfidenzintervalle. Auftretende Heterogenität soll dennoch erklärbar sein und statistisch hochsignifikante Heterogenität kann auch bei Anwendung des Random-Effects-Modells nicht ignoriert werden [13].

Die Heterogenität wird u.a. mit dem  $I^2$ -Test gemessen. Das  $I^2$ -Maß beschreibt, welcher Anteil der Variabilität der Ergebnisse verschiedener Studien auf Heterogenität zurückzuführen ist und nicht auf zufällige Schwankungen [11]. Die  $I^2$ -Ergebnisse werden grob eingeteilt in niedrig (bis  $I^2 = 25\%$ ), mittel ( $I^2 >26\%$  bis  $<75\%$ ) und hoch (bei  $I^2$  ab  $75\%$ ) [12]. Von einer relevanten nicht zufallsbedingten Heterogenität spricht man ab  $I^2 = 40\%$ . Metaanalytische Ergebnisse einer hohen Heterogenität sind nicht als verlässlich kausal zu werten und sollten nicht unkritisch als valide Ergebnisse publiziert werden [13].

Hohe  $I^2$ -Werte wurden in den Studien durchgehend bei den Ergebnissen zur Länge des Krankenhausaufenthalts bzw. des Aufenthalts auf einer Intensivstation erzielt, ohne dass entsprechende Analysen bzw. Ursachenbeschreibungen Heterogenität erfolgten.

### **- Ableitung der Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen**

In den Schlussfolgerungen der Metaanalysen wird zwar über die beobachtete Heterogenität berichtet, es wird daraus aber nicht der Schluss gezogen, dass die Ergebnisse nicht ohne weiteres interpretierbar sind. Besonders in Bezug auf die Länge des Krankenhausaufenthalts zeigt sich durchgängig eine hohe Heterogenität bei der gemeinsamen Auswertung der Studien (siehe 4.3). Die erzielten Effekte werden dennoch dem Einsatz der Immunonutrition zugeschrieben, obwohl dies nicht als gesichert gelten kann.

## 4.3 Inhaltliche Ergebnisse

### 4.3.1 Einfluss der enteralen Immunonutrition auf das Outcome chirurgischer Patienten

#### *Studiencharakteristika*

Zu dieser Fragestellung wurden vier Metaanalysen berücksichtigt: Cerantola et al., 2011, Drover et al., 2011, Marik et Zaloga, 2010, Stableforth et al., 2009 [1-4]. Während Cerantola et al., 2011 und Marik et Zaloga, 2010 nur Studien mit Patienten mit großen elektiven gastrointestinalen bzw. abdominalen chirurgischen Eingriffen einschlossen, berücksichtigten Drover et al., 2011 alle Studien mit elektiven chirurgischen Patienten. Stableforth et al., 2009 schlossen nur Studien ein, in denen die perioperative Ernährung von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren untersucht wurde. In den vorliegenden Metaanalysen wird jeweils die enterale, mit immunmodulierenden Substanzen angereicherte, perioperative Ernährung mit einer Standard-enteralen Ernährung verglichen.

Die eingeschlossenen Studien von Cerantola et al., 2011, Drover et al., 2011 und Marik et Zaloga, 2010 sind zu einem großen Teil deckungsgleich, aber nicht zu 100%. Cerantola et al., 2011 schlossen 21 RCT zu gastrointestinalen Eingriffen ein, von denen sich fünf nicht bei Drover et al., 2011 und drei nicht bei Marik et Zaloga, 2010 wiederfinden. Drover et al., 2011 schlossen 25 RCT zu abdominalen Eingriffen ein, Marik et Zaloga, 2010 21 RCT, davon zwei, die in den beiden anderen Reviews nicht identifiziert wurden. Viele der Studien wurden mit wechselnden Erstautoren vom gleichen Autorenteam publiziert. Cerantola et al., 2011 kontaktierten einen Autor einer italienischen Studiengruppe bezüglich der Frage der Überlappung eingeschlossener Patienten. Sie schlossen die Publikationen der Autorenteam nach Überprüfung ein. Für andere Studiengruppen wurde eine solche Überprüfung nicht berichtet.

Während Cerantola et al. Studien einschlossen, bei denen die Immunonutrition mindestens zwei der drei Komponenten Arginin/Glutamin, Omega-3-Fettsäuren oder RNAs aufweisen musste, berücksichtigten Drover et al. jegliche Immunonutrition mit der Komponente Arginin und Marik et al. Studien, bei denen die Immunonutrition die beiden Komponenten Arginin und Fischöl enthielt. Stableforth et al., die Studien zu Kopf-Hals-Tumoren auswerteten, spezifizierten die für die Immunonutrition verwendeten Immunnzusätze nicht.

**Bei den eingeschlossenen Studien wurde die Immunonutrition sowohl präoperativ, postoperativ als auch prä- und postoperativ in Kombination verabreicht.** Beispielhaft dafür sollen die bei Cerantola et al. eingeschlossenen Studien zitiert werden. In acht von 21 Studien wurde eine orale Applikation gewählt, in den restlichen 13 wurde die Immunonutrition über eine Magensonde („feeding tube“) gegeben. Dauer und Dosis der Immunonutrition variierte. Präoperativ wurde in sechs Studien zwischen 5 und 7 Tage 0,8-1,0 Liter Immunonutrition pro Tag verabreicht. Postoperativ wurde in 18 Studien zwischen 0,8-2,0 Liter Immunonutrition pro Tag gegeben für eine Dauer von 5-10 Tagen. In sieben Studien konnte die Dauer individuell festgelegt werden. Bei der Durchsicht der Angaben der in Drover et al. eingeschlossenen Studien variiert die präoperative Gabe sogar zwischen fünf und zehn Tagen und postoperativ wird ein Regime mit einer Dauer von 14 Tagen genannt.

Ein hoher Grad an Variation besteht auch für den **Ernährungsstatus der Patienten**. Während in einigen Studien nur mangelernährte Patienten eingeschlossen wurden, war dies in anderen Studien ein Ausschlussgrund. In den meisten Studien waren sowohl

mangelernährte als auch nicht mangelernährte Patienten in unterschiedlichen Anteilen eingeschlossen.

Im Hinblick auf die Art der Operation führten Drover et al. Subgruppenanalysen durch, die zeigten, dass die erzielten Effekte sowohl für gastrointestinale als auch andere Operationen zutraten. Bei der Gruppe der Patienten mit gastrointestinalen Operationen profitierten nur die mit Eingriffen im oberen Gastrointestinaltrakt oder mit kombinierten Eingriffen.

### *Effekte auf postoperative Infektionen*

In den drei Metaanalysen zu elektiven Eingriffen bzw. abdominalen Eingriffen wurde bezüglich der untersuchten Interventionen „Immunonutrition“ jeweils eine signifikant positive Assoziation in Bezug auf **postoperative Infektionskomplikationen** gefunden (Cerantola et al.: OR 0,46 [95%KI 0,38-0,56], absolute Senkung 16,7% (Intervention 35,6% Kontrollen 52,3%); Drover et al.: OR 0,59 [95%KI 0,50-0,70], absolute Senkung 11,2% (16,5% Intervention vs 27,7% Kontrollen); Marik et Zaloga: OR 0,49 [95%KI 0,39-0,62], absolute Senkung 11% (17% Intervention vs 28% Kontrollen). Cerantola et al. geben darüber hinaus auch eine signifikante Reduktion der Rate an Gesamtkomplikationen an (OR 0,46 [95%KI 0,38-0,56], absolute Senkung um 16,5% (von 52,3% auf 35,8%)). Drover et al. fanden in der Subgruppenanalyse von Patienten mit perioperativer, postoperativer oder nur präoperativer Gabe, dass der Effekt für alle Gruppen zutrifft, am signifikantesten jedoch für die Patienten mit perioperativer Gabe.

Stableforth et al., 2009 werteten ausschließlich Studien mit Patienten aus, die eine **Operation wegen eines malignen Kopf-Hals-Tumors** hatten. Für diese Patientengruppe (10 Studien mit 605 Patienten) konnte **keine signifikante Verringerung der postoperativen Wundinfektionen oder Fistelbildungen** (OR 0,66 [95%KI 0,22-1,93]) nachgewiesen werden.

**Die klinische Relevanz der in den Metaanalysen errechneten Effekte** kann aufgrund der gegebenen Angaben nicht gut beurteilt werden. Definitionen für „postoperative Komplikationen“ bzw. „postoperative oder erworbene Infektionen“ finden sich in keiner der Metaanalysen. Cerantola et al., 2011, Drover et al., 2011 und Marik et Zaloga, 2010 geben nicht an, welche Komplikationen bzw. infektiöse Komplikationen in den Einzelstudien berücksichtigt wurden (z.B. Harnwegsinfekt vs Sepsis). Stableforth et al., 2009 geben an, ob der Terminus „klinische Komplikationen“ in den Einzelstudien definiert wurde: in 6 von 10 Studien war dies nicht der Fall. Eine explorative Durchsicht von eingeschlossenen Einzelstudien (n=5) zeigt den Einschluss ganz unterschiedlicher Infektionen in den Terminus „infektiöse Komplikationen“ (von Wundinfektion über respiratorische Infektion bis zur Sepsis, keine Kriterien für das Vorliegen der Komplikation angegeben). Eine klinische Gewichtung wird in keiner der durchgesehenen Einzelstudien vorgenommen.

Eine **Kausalität des Effekts** kann aus den vorliegenden Studien nicht sicher abgeleitet werden. Das Auftreten postoperativer Infektionen hängt von einer Vielzahl von Parametern ab (u.a. prophylaktische Antibiotikagabe, Verweildauer von Kathetern, Mobilisation der Patienten, offener versus laparoskopischer Eingriff), die ggf. in eigenen Studiensettings berücksichtigt werden müssten.

Weiterhin fällt auf, dass zur Immunonutrition vor allem das Präparat **Impact® von Nestle** eingesetzt wird. Drover et al., 2010 (zwei der Autoren sind Nestle finanziell verbunden) kommen zu dem Schluss, dass Impact® das geeignete Präparat zur Immunonutrition ist. Impact® enthält sowohl Arginin als auch Omega-3-Fettsäuren und RNAs. Es wird aus den



vorliegenden Metaanalysen nicht deutlich, welche Einzelkomponente von Impact wirksam ist, bzw. ob die Effekte auch mit nur einer der Komponenten erzielt werden könnten.

### *Effekte auf die Länge des Krankenhausaufenthalts*

In allen vier Metaanalysen wird eine signifikante Reduktion der Länge des Krankenhausaufenthalts errechnet (Cerantola et al.: gewichtete mittlere Differenz = WMD - 2,12 Tage [95%KI -2,97 bis -1,26]; Drover et al.: WMD -2,38 Tage [95%KI -3,39 bis -1,36]; Marik et Zaloga: WMD -3,95 Tage [95%KI - 3,43 bis - 2,64]; Stableforth et al.: WMD -3,51 [95%KI -6,3 bis -0,72]). Außer bei den Ergebnissen von Stableforth et al. besteht jeweils eine große statistisch signifikante Heterogenität der Ergebnisse ( $I^2$ -Test 77%-87%,  $p < 0,0001$ ). Dies bedeutet einen sehr großen Anteil nicht zufallsbedingter Schwankungen der Ergebnisse. Ergebnisse einer solchen Heterogenität können nicht monokausal erklärt werden. Stableforth et al. ziehen die Monokausalität des Ergebnisses für Kopf-Halstumoren ebenfalls in Zweifel, da auf der Ebene klinischer Komplikationen keine signifikanten Ergebnisse erreicht wurden. Cerantola et al. werten in der Diskussion ihrer Ergebnisse die Länge des Krankenhausaufenthalts als „soften“ Marker, da er vielerlei Einflüssen unterliege. Außerdem wiesen sie einen asymmetrischen Funnel Plot im Hinblick auf das positive Ergebnis nach. Es ist also nicht auszuschließen, dass hier ein Publikationsbias zum Tragen kommt. Auch Drover et al. räumen weitere Einflüsse auf die Länge des Krankenhausaufenthalts ein, z.B. die Änderung des Entlassmanagements im Zeitverlauf.

### *Effekte auf die Mortalität*

In keiner der Metaanalysen konnte ein statistisch signifikanter Effekt auf die perioperative Mortalität nachgewiesen werden, bei insgesamt sehr wenigen Ereignissen.

### *Unerwünschte Wirkungen*

Cerantola et al. verweisen bezüglich der Toleranz der Immunonutrition auf Angaben aus sechs Studien ohne signifikante Effekte (OR = 1,15 [95%KI 0,5-2,65]). Drover et al. thematisieren unerwünschte Wirkungen nicht, ebenso wenig Marik et Zaloga. Stableforth et al. berichten von zwei Studien mit Lebensqualitätserhebungen, die keinen Benefit der Immunonutrition zeigten.

## **4.3.2 Einfluss von parenteraler Glutamingabe auf das Outcome chirurgischer Patienten**

### *Studiencharakteristika*

Wang et al., 2010 untersuchten in ihrer Metaanalyse die Einzelkomponente Glutamin in Bezug auf einen Effekt auf postoperative Infektionen und Länge des Krankenhausaufenthalts bei erwachsenen Patienten mit großen elektiven chirurgischen Eingriffen. Eingeschlossen wurden 14 randomisierte kontrollierte Studien mit 22-69 Patienten, in denen überwiegend Alanin-Glutamin als parenteraler Nahrungszusatz verwendet wurde. Die Dosierung des Glutamins variierte von 0,18-0,5g/kg/Tag. In vier Studien wurde Glutamin zusätzlich einen Tag präoperativ appliziert, ansonsten 2-10 Tage lang postoperativ. Neun der 14 Studien wiesen einen Jadad-Score von 3 oder 4 auf, fünf erzielten nur 1-2 Punkte.

### *Effekt auf postoperative Infektionen*

Die Autoren kommen zu einem positiven Ergebnis hinsichtlich des Auftretens von infektiösen Komplikationen. Sie errechnen aus den verfügbaren Angaben von 10 Studien eine Risk Ratio für postoperative Infektionen bei Gabe von Glutamin von 0,69 ([95%KI 0,50-0,95],  $p=0,02$ ) mit dem Random-Effects-Modell (d.h. bei individueller Gewichtung der Studien) und eine RR von 0,59 ([95%KI 0,42-0,84],  $p=0,03$ ) mit dem Fixed-Effects-Modell. In absoluten Zahlen ergab sich eine Reduktion um 10,2% der Ereignisse von 24,5% (53/216) auf 14,3% (33/231). In der Diskussion von Wang et al., 2010 wird explizit erwähnt, dass der zugrunde liegende Mechanismus für das Wirken von Glutamin unklar ist.

Die Subgruppenanalyse ergab nur bei Applikation von Alanyl-Glutamin eine signifikante Reduktion. Bei Einsatz von Glycyl-Glutamin in drei Studien mit 102 Patienten zeigte sich kein Effekt bei sehr weiten Konfidenzintervallen, die die Unsicherheit des Ergebnisses aufgrund der kleinen Fallzahl ausdrücken.

### *Effekt auf die Länge des Krankenhausaufenthalts*

Sowohl für Studien mit Gabe von Alanyl-Glutamin ( $n=8$ ) als auch für Studien mit Gabe von Glycyl-Glutamin ( $n=2$ ) mit Angaben zu diesem Endpunkt zeigte sich eine signifikante Reduktion der Länge des Krankenhausaufenthalts in der Interventionsgruppe (Alanyl-Glutamin WMD: -3,84: [95%KI -5,4 bis -2,28],  $p<0,01$ ; Glycyl-Glutamin WMD: -5,4 [95%KI -8,46 bis -2,33],  $p<0,01$ ). Das Ergebnis für die Studien mit Gabe von Alanyl-Glutamin zeigte eine hohe statistische Heterogenität ( $I^2= 83,5\%$ ,  $p<0,00001$ ).

### *Effekt auf die Mortalität*

Es ergab sich bei Vorliegen von insgesamt sieben Ereignissen in den Interventions- und Kontrollgruppen kein signifikanter Effekt.

## **4.3.3 Einfluss von parenteralen Omega-3-Fettsäuren auf das Outcome chirurgischer Patienten**

### *Studiencharakteristika*

Chen et al., 2010 analysierten in ihrer Metaanalyse den Nutzen und die Sicherheit einer mit Fischöl angereicherten perioperativen parenteralen Nahrung auf das Outcome von Patienten mit großen abdominalen Operationen im Vergleich zu einer Standard-parenteralen Ernährung. Eingeschlossen wurden 13 randomisierte kontrollierte Studien mit 23-256 Patienten, 11 Studien wiesen eine Patientenzahl unter 100 Patienten auf. Die eingeschlossenen Studien wurden mit dem Jadad-Score bewertet, es wurden nur solche mit einer hohen Qualität eingeschlossen, der Score ist jedoch nicht angegeben. In neun Studien war eine Doppelverblindung angegeben. Zwei Studien waren europäische Multicenterstudien mit 199 und 256 Teilnehmern. Die Fischöl-Anreicherung wurde postoperativ über 4-7 Tage gegeben, nur einmal auch einen Tag präoperativ. Sechsmal wurden eine ansteigende Dosierung gewählt (0,07-0,28g/kg/Tag), siebenmal eine gleichbleibende Dosierung (0,15-10g/Tag).

### *Effekt auf postoperative Infektionen*

Angaben aus sieben Studien zeigten in der Metaanalyse eine signifikant verringerte postoperative Infektionsrate (OR 0,56 [95%KI 0,32-0,98]  $p=0,04$ , absolute Zahlen nicht angegeben). Der Terminus „Infektionsrate“ wird nicht definiert.

### *Effekt auf Länge des Krankenhausaufenthalts*

Angaben aus sieben Studien zeigten eine Assoziation von Fischöl-Anreicherung mit einer Verkürzung des Krankenhausaufenthalts (mittlere Differenz: -2,98 Tage [95%KI -4,65 bis -1,31]  $p=0,004$ ). Die statistische Heterogenität betrug  $I^2= 68\%$  ( $p=0,004$ ). Es konnte ebenfalls eine Assoziation mit einem kürzeren Aufenthalt auf einer Intensivstation gezeigt werden (mittlere Differenz: - 1,80 [95%KI - 3,04 bis - 0,56],  $p=0,004$ ). Hier zeigte sich eine Heterogenität von  $I^2= 93\%$  ( $p<0,0001$ ).

### *Effekt auf die Mortalität*

Es zeigte sich kein Effekt auf die postoperative Mortalität

### *Unerwünschte Wirkungen*

Angaben aus zwei Studien zeigten keinen signifikanten Anstieg kardialer Komplikationen unter Fischölanreicherung. Ebenso wenig zeigten zwei Studien einen signifikanten Anstieg von Bilirubin und Triglyzeriden im Serum. Die Fallzahlen sind für ein valides Ergebnis zu gering.

## **4.3.4 Vergleich enterale und parenterale Applikation von Immunonutrition**

Im Vergleich enterale und parenterale Applikation von Komponenten der Immunonutrition liegen jeweils positive Ergebnisse für die enterale Immunonutrition mit mehreren Komponenten und die parenteral verabreichten Einzelwirkstoffe Glutamin und Fischöl vor. Betrachtet man die Ergebnisse hinsichtlich der Senkung der Infektionsraten, so liegen diese bei der enteralen Gabe bei 11% -16,7% und bei der parenteralen Gabe von Glutamin bei 10,2%; bei Fischöl fehlt eine absolute Angabe. Ein direkter Vergleich der Applikationsarten ist aus den vorliegenden Daten nicht möglich. Parenterale perioperative Ernährung gilt insgesamt als besser verträglich aber weniger effektiv, dies wird in den Begleittexten der Metaanalysen ausgeführt (z.B. Cerantola et al.).

## **4.4 Fazit**

Die vorliegenden Metaanalysen sind methodisch in Bezug auf die Recherche und Auswahl der Studien gut durchgeführt, ihre Aussagekraft wird jedoch durch die meist mäßige Qualität der zugrunde liegenden randomisierten kontrollierten Studien eingeschränkt. Ein klinisch bedeutsamer methodischer Mangel ist, dass die Komponenten der wichtigsten klinischen Endpunkte „Gesamtkomplikationen“ und „infektionsbedingte Komplikationen“ in den Metaanalysen nicht definiert wurden.

Da die eingeschlossenen Studien erheblich im Hinblick auf den Einsatz der Immunonutrition prä-, -peri- oder postoperativ sowie in der Länge der Anwendung und der Dosierung und des Ernährungsstatus der untersuchten Patienten variieren, sind den Ergebnissen keine eindeutigen Applikationshinweise zu entnehmen. Aus den Studien bzw. der Zusammenschau der Metaanalysen wird nicht deutlich, inwieweit Einzelkomponenten der

eingesetzten Immunonutrition-Mischpräparate für den erzielten Effekt verantwortlich sind. Ebenso ist aufgrund der heterogenen eingeschlossenen Patientengruppen im Hinblick auf eine vorliegende Mangelernährung unklar, mit welchem präoperativen Ernährungsstatus Patienten ggf. am meisten profitieren. Ein direkter Vergleich zwischen enteraler und parenteraler Applikation ist aus den vorliegenden Daten nicht möglich.

Im Hinblick auf die Kausalität der Effekte, der klinischen Relevanz, der einzusetzenden Substanzen und Dosierungen sowie der Applikationsform bestehen deshalb erhebliche Unsicherheiten für den Endpunkt „Infektionsbedingte Komplikationen“ bei Einsatz von Immunonutrition.

Der Endpunkt „Länge des Krankenhausaufenthalts“ eignet sich aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse nicht zur Auswertung in Metaanalysen.

Die vorliegende Evidenz erscheint aufgrund der beschriebenen Inkonsistenzen bzw. Unsicherheiten für eine starke Leitlinienempfehlung (Empfehlung mit stärkstem Empfehlungsgrad) nicht geeignet.

## 5. Evidenztabellen

Tabelle 2: Evidenztabelle der eingeschlossenen systematischen Reviews und Metaanalysen

Autoren, Jahr/ Studientyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Fragestellungen wurden untersucht	Einschlusskriterien, Charakteristika der eingeschlossenen Studien Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Literatur- belege	Level of Evidence (SIGN)
<b>1. Einfluss der Immunonutrition auf das Outcome chirurgischer Patienten</b>						
<b>Cerantola Y. et al. , 2011 [1]</b> <b>Systematischer Review + Metaanalyse</b>	Systematische Suche 1/1985-9/2009 (vor 1985 IN-Formeln nicht verfügbar), alle Sprachen in Medline (Pubmed), Embase , Cochrane Database of Systematic Reviews and Central Register of Controlled Trials (Mesh Search terms, Suchstrategie siehe Anhang 1) Zusätzliche Suche in Links zu "related articles" und Handsuche in Referenzen	Welchen Impact hat Immunonutrition auf 1. postoperative Komplikationen, insbesondere infektiöse Komplikationen, 2. Länge des Krankenhausaufenthalts und 3. Tod bei Patienten mit großen gastrointestinalen chirurgischen Eingriffen sowie 4. Verträglichkeit und 5. Kosten von Immunonutrition	<b>0. Methodische Kriterien</b> <b>Definition „Immunonutrition“ (IN)</b> Enterale Ernährung mit mindestens 2 von 3 Hauptkomponenten a. Aminosäuren (Arginin oder Glutamin), Omega-3-Fettsäuren (n-3FA) und RNAs. <b>Einschlusskriterien:</b> RCT mit Vergleich IN vor, vor und nach oder nach einer großen elektiven gastrointestinalen Operation mit Standard enteraler Ernährung (keine parenterale Ernährung) und mindestens Ergebnissen für einen der folgenden Outcomes: Komplikationen gesamt, Infektionen, Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes, Länge des Krankenhausaufenthaltes <b>Ausschlusskriterien:</b> Kein RCT; keine Vergleichsgruppe mit Standardernährung, Patienten mit abdominalem Eingriff nach Trauma, Transplantationschirurgie sowie konservative Behandlung kritisch kranker Patienten <b>Methodisches Vorgehen</b> Doppelbewertung der Literatur, Anwendung des JADAD-Scores, Präsentation der Ergebnisse nach PRISMA, Angabe von Odds Ratios mit 95% Konfidenzintervall, Bewertung der Heterogenität, Fixed- und Random-effects Modell <b>1. Ergebnisse</b> <b>1.1. Studiendesign und methodische Bewertung</b> <b>Einschluss von 21 RCTs mit 2370 Patienten mit 24 Vergleichen, da bei 3 RCT mehrarmige Vergleiche</b>	<b>CAVE:</b> 1. JADAD Score berücksichtigt nicht ob Intention-to-Treat ausgewertet wurde Studien mit Analyse per protocol hatten hohen JADAD-Score - Analyse von Studien guter Qualität nach JADAD überschätzen demzufolge eher das Ergebnis. 2. Es gibt keine Angabe, welchen Einzelkomponenten „Komplikationen“ und „postoperative Infektionen“, beinhalten, d.h. wie klinisch relevant die Ereignisse sind. 3. Die Kontrollgruppen erhalten ggf. weniger i.v.	<b>Braga M, et al.</b> ,Arch Surg 1999; 134: 428-433. <b>Braga M, et al.</b> , Surgery 2002; <b>132:</b> 805-814. <b>Braga M, et al.</b> , Arch Surg 2002; <b>137:</b> 174-180. <b>Daly JM, et al.</b> . Surgery 1992; <b>112:</b> 56-67. <b>Daly JM, et al.</b> , Ann Surg 1995; <b>221:</b> 327-338. <b>Di Carlo V, et al.</b> , Dig Surg 1999; <b>16:</b> 320-326. <b>Farreras N et al.</b> , Clin Nutr 2005; <b>24:</b> 55–65. <b>Gianotti L, et al.</b> . Arch Surg 1997; <b>132:</b> 1222-1229. <b>Gunerhan Y, et al.</b> , World J Gastroenterol	<b>1+/- Oxman-Guyatt-Index 4-5</b>

Autoren, Jahr/ Studientyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Fragestellungen wurden untersucht	Einschlusskriterien, Charakteristika der eingeschlossenen Studien Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Literatur- belege	Level of Evidence (SIGN)
	Suche in Studienregistern nach unpublizierten RCTs (clinicaltrials.gov, clinicaltrial.org, isrctn.org, actr.org.au, trialregister.nl, umin.ac.jp/ctr) + Kontakt Studienautoren, sowie Kontakt zu kommerziellen Herstellern		<p><b>berücksichtigt.</b> <u>10/21 Analyse per protocol !</u> JADAD Score: 4x5, 1x4, 7x3, 5x2, 3x1 14/21 Bericht über Drop outs 6/21 Doppel-blind 15/24 Studien monozentrisch, 15/24 Studien aus Europa, 2 aus USA, 4 aus Asien</p> <p><b>Publicationbias</b> untersucht anhand von Funnel Plots zu den Outcomes zeigten nur für Krankenhausaufenthalt relevante Asymmetrie</p> <p><b>1.2. Eingeschlossene Patienten</b> 18/21 Studien mit an Krebs erkrankten Patienten alle ohne neoadjuvante Therapie, adjuvante Therapie nicht bekannt. 13 Studien mit Angabe des präoperativen Ernährungsstatus: 2 RCT nur Patienten mit Malnutrition, 2 RCT nur Patienten ohne Malnutrition, 9 Studien zwischen 8 und 67% Malnutrition</p> <p><b>1.3. Interventionen und Vergleichsinterventionen</b> 11 Studien mit Eingriffen im oberen Gastrointestinaltrakt 8 Studien mit Eingriffen im oberen und unteren Gastrointestinaltrakt, 2 Studien mit Eingriffen im unteren Gastrointestinaltrakt Routinemäßige präoperative Antibiotikumprophylaxe</p> <p><b>Immunonutrition</b> 6x präoperative IN (meist 1000ml/d, 5-7Tage) 12x postoperative IN (Beginn innerhalb 24h, 3-10 Tage, ansteigend bis zu 25kcal/kg/d, 800-1200ml/d) 6x prä- und postoperative IN, 17 Studien IN mit Arginin, n-3 Fettsäuren und RNA, 4 Studien mit Glutamin (mit und ohne Arginin) und n-3 Fettsäuren</p> <p><b>Ernährung Kontrollgruppen</b> postoperativ 6x isokalorische Kost, 13x isokalorische und isostickstoffhaltige Kost, 2x reguläre orale Kost</p>	<p>Flüssigkeit, es ist unklar, inwieweit der Effekt dadurch beeinflusst wird.</p> <p>4. Die Ergebnisse gelten nur für onkologische Patienten</p> <p>5. Es ist aufgrund der gemischten Kollektive hinsichtlich Malnutrition unklar, für welche Patienten IN einen Benefit bringt.</p> <p>6. Die Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben</p>	<p>2009; <b>15</b>: 46-472. <b>Jiang ZM</b>, et al. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao 2001; <b>23</b>: 515-518. <b>Jiang XH</b>, et al. , Chin Med J (Engl) 2004; <b>117</b>: 835-839. <b>Klek S</b>, et al.: Clin Nutr 2008; <b>27</b>: 504-512. <b>Klek S</b>, Ann Surg 2008; <b>248</b>: 212-220. <b>Okamoto Y</b>, et al. , World J Surg 2009; <b>33</b>: 1815-1821. <b>Satinsky I</b> et al., Rozhl Chir 2005; <b>84</b>: 134-141. <b>Schilling J</b>, et al., Nutrition 1996; <b>12</b>: 423-429. <b>Senkal M</b>, et al. Crit Care Med 1997; <b>25</b>: 1489-1496. <b>Senkal M</b>, et al. Arch Surg. 1999; 134:1309-1316. <b>Xu J</b>, et al., World J Surg 2006; <b>30</b>: 1284-</p>	

Autoren, Jahr/ Studientyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Fragestellungen wurden untersucht	Einschlusskriterien, Charakteristika der eingeschlossenen Studien Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Literatur- belege	Level of Evidence (SIGN)
			<p><b>1.4 Outcomes</b></p> <p><b>- postoperative Komplikationen gesamt</b></p> <p>Definition?: Angaben aus 16/21 Studien (19 Vergleiche) Absolute Zahlen: IN = 35,8% (362/1015), Kontrollgruppen = 52,3% (532/1017) OR 0,46 (95%KI 0,38-0,56) für IN, I<sup>2</sup>=27%</p> <p><i>1a. Effekt von präoperativer IN</i></p> <p>6 Studien, in Einzelstudie nur 1x statistisch signifikantes Ergebnis für Nutzen der IN Gepoolte Auswertung OR 0,48 (95%KI 0,34-0,69) I<sup>2</sup>=0%</p> <p><i>1b. Effekt von postoperativer IN</i></p> <p>8 Studien, in Einzelstudien 3x statistisch signifikantes Ergebnis für Nutzen der IN OR 0,46 (0,25-0,84) I<sup>2</sup>64% cave: signifikante Heterogenität</p> <p><i>1c. Effekt von prä- und postoperativer IN</i></p> <p>6 Studien OR 0,39 (95%KI 0,28-0,54) I<sup>2</sup>=0%</p> <p><b>- postoperative Infektionen</b></p> <p>Angaben aus 21 Studien (24 Vergleiche) OR 0,46 (95%KI 0,38-0,56)</p> <p><i>2a. Effekt von präoperativer IN</i></p> <p>OR 0,36 (95%KI 0,24-0,56) I<sup>2</sup>0%</p> <p><i>2b. Effekt von postoperativer IN</i></p> <p>OR Range Einzelstudien 0,09 bis 0,87 Gepoolt: OR 0,53 (95% KI 0,4-0,71) I<sup>2</sup>=0%</p> <p><i>2c. Effekt kombinierter IN</i></p> <p>OR 0,41 (95%KI 0,28-0,58 I<sup>2</sup>=0)</p> <p><b>- Länge des Krankenhausaufenthalts</b></p> <p>Angaben aus 18 Studien (21 Vergleiche) Gepoolte mittl. Differenz -2,12 Tage (95%KI -2,97 bis -1,26) I<sup>2</sup> 81%</p> <p><i>a. Effekt präoperativer IN</i></p>		1289.	

Autoren, Jahr/ Studientyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Fragestellungen wurden untersucht	Einschlusskriterien, Charakteristika der eingeschlossenen Studien Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Literatur- belege	Level of Evidence (SIGN)
			<p>mittl. Diff. -2,42 (-3,21 bis 1,63) I<sup>2</sup> 0%</p> <p><i>b</i> Effekt postoperativer IN</p> <p>mittl. Diff. -2,05 (-3,77 bis -0,33) I<sup>2</sup>=89%</p> <p><i>c</i>. Effekt kombinierter IN</p> <p>mittl. Diff. -1,63 (-3,00 bis -0,26) I<sup>2</sup> = 76%</p> <p><b>4. Mortalität</b> 15/21 Studien</p> <p>Metaanalyse hatte keinen Einfluss auf die Mortalität OR 0,90 (95%KI 0,46-1,76)</p> <p><b>5. Toleranz</b> Angaben aus 6 Studien Keine signifikanten Effekte: OR 1,15 (0,5-2,65)</p> <p><b>6. Ökonomische Aspekte</b> Angaben aus 3 Studien Differenz Kosten - €1.426, €2.281. Totale Kosten: 23.248€ Jeweils zugunsten der IN Entspricht 52%, 13% und 18% Kosteneinsparungen</p>			
<b>Drover J.W. et al. , 2011 [2]</b> <b>Systematischer Review mit Metaanalyse</b>	Systematische Suche in Medline, Embase, Biosis, Cinahl, Cochrane Controlled Trials 1990-3/2010 + Suche in Referenzen + pers. Datenbanken + ggf. Kontakt zu Autoren Alle Sprachen	Darstellung aller Studien zu Arginin-angereicherter perioperativer enteraler Ernährung bei elektiven chirurgischen Patienten	<p><b>0.Methodik</b></p> <p><b>Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT von Patienten mit elektiven chirurgischen Eingriffen inkl. postoperativer Versorgung auf einer Intensivstation (ausgeschlossen wurden Patienten mit eiligen oder Notfalloperationen wie z.B. Trauma oder rupturiertes Aneurysma)</li> <li>- Vergleich enteraler Ernährung mit Anreicherung von Arginin und ggf. weiterer immunmodulierender Substanzen mit Standard enteraler Ernährung</li> <li>- Messung klinisch relevanter Outcomes wie Mortalität, infektionsbedingte Komplikationen (Definitionen der einzelnen Studien wurden übernommen, in der Regel von Harnwegsinfekt bis Pneumonie), Länge des Krankenhausaufenthalts</li> </ul> <p><b>Bewertung der methodischen Qualität der Studien</b></p>	Angabe zu Interessenkonflikten: 2 von 6 Autoren erhielten finanzielle Mittel von Nestle: 1x Forschungszuwendung (korrespondierender Autor) 1x Bezahlung als Berater und anschließend als Medizinischer Wissenschaftlicher Direktor	<p><b>Braga M, et al.</b> Eur J Surg 1996;162:105-112.</p> <p><b>Braga M, et al.</b> Arch Surg 1999; 134: 428-433.</p> <p><b>Braga M, et al.</b>, Surgery 2002; 32:805-814.</p> <p><b>Braga M, et al.</b> Arch Surg 2002;137: 174-180.</p> <p><b>Casas-Rodera P, et al.</b> Nutr Hosp 2008;23:</p>	<b>LoE 1+/-</b> <b>Oxman-Guyatt 4-5</b>



Autoren, Jahr/ Studientyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Fragestellungen wurden untersucht	Einschlusskriterien, Charakteristika der eingeschlossenen Studien Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Literatur- belege	Level of Evidence (SIGN)
	Suchstrategie Angegeben, Suche nicht nur nach Arginine, sondern auch nach glutamine, omega-3- Fettsäuren, Fisch Öl, und Immunonutritio n		<p>Eigenes Scoring System – Beurteilung u.a. von Concealment of allocation, Blinding, Intention-to-Treat-Analyse (nicht alle Parameter ausgewiesen, im Online-Appendix hinterlegt) – Doppelbewertung mit Abstimmung insgesamt 14 mögliche Punkte).</p> <p><b>Ergebnisdarstellung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- als gepoolte Risk Ratios (RR) für Infektionen und Mortalität mittels Mantel-Haenzel</li> <li>- als gewichtete mittlere Differenz (WMD) für Länge des Krankenhausaufenthalts mit inverser Varianz</li> <li>- Random-Effects-Modell</li> <li>- Test auf Heterogenität I<sup>2</sup></li> <li>- Funnel Plot zum Prüfen des Publication Bias</li> </ul> <p><b>Subgruppenanalysen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Art des chirurgischen Eingriffes</li> <li>- Differenzierung unterer, oberer und kombinierter gastrointestinaler Eingriffe</li> <li>- Einsatz des Nestle-Produkts „Impact“ im Vergleich zu anderen Produkten</li> <li>- Unterscheidung von prä- und postoperativer Intervention/Kontrollintervention</li> </ul> <p><b>1. Ergebnisse</b></p> <p>35/54 RCT erfüllten die Einschlusskriterien.</p> <p>Kein „klarer“ Hinweis für Publication Bias, Daten werden nicht gezeigt!</p> <p><b>1.1 Studiencharakteristika</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Studien publiziert 1990-2009, 29-305 Patienten, 23/35 &lt;100 Patienten</li> <li>- 6 verschiedene Studiendesigns: 1xpostoperativ Arginin vs postoperativ Standard-enterale Ernährung, 1xpräoperativ Arginin versus prä- und postoperativ Standard-enterale Ernährung, 4xprä- und postoperativ Arginin vs nichts, Standard-enterale Ernährung oder nur postoperativ Arginin.</li> </ul>	<p>Muss auf „Funding Bias“ geprüft werden!</p> <p>Auf Ebene der Metaanalyse keine Definition infektbedingter Komplikationen.</p> <p>Aus Einzelstudie (Gianotti et al. , 2002): Wundinfektion, Abdominaler Abszess, respiratorische Infektion, Harnwegsinfektion, Bakteriämie, Sepsis</p> <p>Alle gleich gewichtet</p>	<p><b>105-110.</b></p> <p><b>Celik JB</b>, et al. . Eur JGynaecol Oncol 2009; 30: 418-421.</p> <p><b>Daly</b> et al. Crit Care Med 1990; 18[Suppl]:S86-S93.</p> <p><b>Daly JM</b>, et al., Surgery 1992; 112:56-67.</p> <p><b>Daly JM</b>, et al. Ann Surg 1995;221:327-338.</p> <p><b>de Luis DA</b>, et al. ur J Clin Nutr 2002;56: 1126-1129.</p> <p><b>de Luis DA</b>, et al. . Eur J Clin Nutr 2004; 58:1505-1508.</p> <p><b>de Luis DA, et al. . Eur J Clin Nutr 2007; 61:200–204.</b></p> <p><b>De Luis, DA et al. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2009;1 3:279-283.</b></p> <p><b>Farreras N</b>, et al. . Clin Nutr 2005;24: 55-65.</p> <p><b>Finco C</b>, et al. Surg Endosc 2007;21: 1175-</p>	

Autoren, Jahr/ Studientyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Fragestellungen wurden untersucht	Einschlusskriterien, Charakteristika der eingeschlossenen Studien Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Literatur- belege	Level of Evidence (SIGN)
			<p>8 Studien mit Kopfe- und Halsmalignomen, 2 Studien kardiale Chirurgie, 25 Studien gastrointestinale Eingriffe, v.a. Karzinomchirurgie,</p> <p>Ernährungsstatus der Patienten nur bei 4 Studien als „malnourished“ angegeben. z.T. Einschlusskriterien, dass nicht mehr als 10% weniger als normales Gewicht.</p> <p><b>- methodische Qualität</b></p> <p>21/35 Studien nicht verblindet,</p> <p>Qualitätsscore im Mittel 8,2 von 14 möglichen Punkten (14 Punkte erreicht keine Studie, 12 Studien mit max 7 Punkten, 23 Studien 8-12 Punkte, Einzelbewertungen nicht in Publikation)</p> <p><b>1. 2 Infektbedingte Komplikationen</b></p> <p>(Daten aus 28 Studien)</p> <p>Auf Ebene der Metaanalyse keine Definition für „infektbedingte Komplikation“</p> <p>RR 0,59 [95%KI 0,5-0,7] für Arginin-Supplement <math>p &lt; 0,00001</math>;</p> <p>Absolute Risioerduktion 11,2% (16,5% IN vs 27,7% Kontrolle)</p> <p>Test auf Heterogenität negativ: <math>I^2 = 26\%</math>, <math>p = 0,11</math></p> <p>Sensitivitätsanalyse mit 2 glycinhaltigen Studien bringt keine Änderung.</p> <p><b>1.3. Länge des Krankenhausaufenthalts</b></p> <p>(Daten aus 29 Studien)</p> <p>WMD -2,38 [95%KI -3,39 bis -1,36] für Arginin-Supplement <math>p &lt; 0,00001</math></p> <p>Test auf Heterogenität positiv: <math>I^2 = 87\%</math>, <math>p &lt; 0,00001</math></p> <p>Sensitivitätsanalyse mit glycinhaltiger Studie bringt keine Änderung</p> <p><b>1.4 Mortalität</b></p> <p>(Daten aus 21 Studien)</p> <p>RR 1,08 [95%KI 0,65-1,80] <math>p = 0,76</math></p> <p>Test auf Heterogenität negativ <math>I^2 = 0\%</math>, <math>p = 0,99</math></p> <p>Sensitivitätsanalyse mit 2 glycinhaltigen Studien bringt keine Änderung.</p> <p><b>1.5 Subgruppenanalysen</b></p>		<p>1179.</p> <p><b>Gianotti L</b>, et al. Gastroenterology 2002;122: 1763–1770.</p> <p><b>Gianotti L</b>, et al. Pancreas 2000;21:344-351.</p> <p><b>Giger U</b>, et al. . Ann Surg Oncol 2007; 14:2798-2806.</p> <p><b>Jiang ZM</b>, et al. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao 2001; 23:515-518.</p> <p><b>Klek S</b>, et al. . Clin Nutr 2008; 27:504-512.</p> <p><b>Klek S</b>, et al. . Ann Surg 2008;248:212-220.</p> <p><b>Lobo DN</b>, et al. Clin Nutr 2006;25: 716-726</p> <p><b>McCarter MD</b>, et al. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1998;22: 206-211.</p> <p><b>Okamoto Y</b>, et al. , World J Surg 2009; 33:</p>	

Autoren, Jahr/ Studientyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Fragestellungen wurden untersucht	Einschlusskriterien, Charakteristika der eingeschlossenen Studien Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Literatur- belege	Level of Evidence (SIGN)
			<p><b>a. Vergleich chirurgischer Eingriff GI (25 Studien) oder Nicht-GI (10 Studien)</b></p> <p>- positiver Effekt auf <b>Reduktion der Infektionsrate</b> bei beiden Gruppen <math>p &lt; 0,001</math> (GI= RR 0,61 [95%KI 0,5-0,74] , <math>I^2</math> 31%; Nicht-GI = RR 0,51 [95%KI 0,35-0,72] <math>I^2</math>= 2%.</p> <p>Unterschiede zwischen den Gruppen n.s.</p> <p>- positiver Effekt auf <b>Länge des Krankenhausaufenthalts</b> in beiden Gruppen <math>p &lt; 0,0005</math> (GI = WMD .2,11 [95%KI -3,30 bis -0,92] <math>I^2</math>= 90%, <math>p &lt; 0,0001</math>; Nicht-GI = WMD -3,68 [95%KI -4,35 bis -3,01] keine Heterogenität <math>I^2</math>= 0%</p> <p>Unterschied zwischen den Gruppen signifikant <math>p = 0,0007</math></p> <p><b>b. Vergleich oberer (14 Studien) vs unterer (2 Studien) vs kombinierter GI-Eingriff (5 Studien)</b></p> <p>Unterschiede nicht signifikant für <b>Infektionskomplikationen</b></p> <p>Unterschiede signifikant für <b>Länge des KH-Aufenthalts:</b></p> <p>Obere GI-Eingriffe mit A-Supplement signifikant kürzer+ untere GI-Eingriffe mit A-Supplement nicht signifikant kürzer, beide Ergebnisse mit großer Heterogenität (<math>I^2</math> mind. 90%).</p> <p>Kombinierte Eingriffe WMD – 2,36 [95%KI -3,09 bis -1,64] ohne Heterogenität</p> <p>Unterschiede zwischen den Gruppen signifikant</p> <p><b>c. Vergleich Produkt „Impact“ (Nestle, 23 Studien) vs andere Produkte (12 Studien)</b></p> <p>- <b>Infektbedingte Komplikationen</b> signifikant geringer bei Impact (RR 0,49 [95%KI 0,41-0,58] <math>p &lt; 0,00001</math> <math>I^2</math>=0)</p> <p>Bei Nicht-Impact-Studien kein signifikanter Effekt</p> <p>Unterschied zwischen den Gruppen signifikant</p> <p>- <b>Länge des KH-Aufenthalts</b></p> <p>Impact: WMD – 2,62 [95%KI -3,65 bis – 1,59] <math>p &lt; 0,00001</math> <math>I^2</math> 87% <math>p &lt; 0,00001</math></p> <p>Nicht-Impact-Studien nicht signifikant!</p> <p>Unterschied zwischen den Gruppen signifikant</p> <p><b>d. Vergleich präoperative Gabe (7 Studien), postoperative Gabe (18 Studien) und kombiniert (13 Studien)</b></p> <p>- <b>Infektbedingte Komplikationen</b> in allen Gruppen geringer</p>		<p>1815-1821.</p> <p><b>Riso S, et al. .. Clin Nutr 2000; 19:407-412.</b></p> <p><b>Sakurai Y, et al. World J Surg 2007; 31:2150-2157;</b></p> <p><b>Schilling J, et al. . Nutrition 1996; 12:423-429.</b></p> <p><b>Senkal M, et al. . Crit Care Med 1997; 25: 1489–1496.</b></p> <p><b>Senkal M, et al. Arch Surg 1999;134:1309-1316.</b></p> <p><b>Snyderman CH, et al. Laryngoscope 1999;109:915-921.</b></p> <p><b>Tepaske R, et al. Lancet 2001; 58:696-701.</b></p> <p><b>Tepaske R, et al. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2007;31: 173-180.</b></p> <p><b>Wachtler P, et al. Clin Nutr 1995;14: 275-282.</b></p> <p><b>van Bokhorst De BM, et al. Am J Clin Nutr</b></p>	

Autoren, Jahr/ Studientyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Fragestellungen wurden untersucht	Einschlusskriterien, Charakteristika der eingeschlossenen Studien Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Literatur- belege	Level of Evidence (SIGN)
			<p>perioperative Studien: RR 0,46 [95%KI 0,36-0,59] p&lt;0,00001 I<sup>2</sup>=0%</p> <p>Präoperative Studien: RR 0,57 [95%KI 0,37-0,88] p=0,01, I<sup>2</sup>=26%</p> <p>Postoperative Studien: RR 0,78 [95%KI 0,64-0,95] p=0,01 I<sup>2</sup>=0%</p> <p><b>- Länge des KH-Aufenthalts</b></p> <p>perioperative Studien: WMD - 2,38 95%KI [-3,44 bis - 1,32] p&lt;0,0001, I<sup>2</sup>= 74%</p> <p>Postoperative Studien: WMD -2,23 95%KI [-3,8 bis - 0,65] p=0,006 I<sup>2</sup>= 85%</p> <p>Präoperative Studien WMD n.s. kürzer</p> <p>Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen</p> <p>Keine Angaben zu unerwünschten Wirkungen der IN!</p>		<p>2001;73:323-332.</p> <p><b>Xu J</b>, et al. . World J Surg 2006;30: 1284-1289.</p>	
<p><b>Marik E.P. et Zaloga G.P 2010 [3]</b></p> <p><b>Systematischer Review + Metaanalyse</b></p> <p>J of Parenteral and Enteral Nutrition</p>	<p>Systematische Suche in Medline, Embase und Cochrane Database of Systematic Reviews</p> <p>+Referenzsuche in Bibliographien –Kontakt zu Experten</p> <p>1966-12/2008</p> <p>Keine sprachlichen Einschränkungen</p>	<p>Darstellung aller Studien zu Arginin- und Fischöl angereicherter perioperativer enteraler Ernährung bei elektiven chirurgischen Patienten mit großen chirurgischen Eingriffen („major surgery“)</p>	<p><b>0. Methodik</b></p> <p><b>Einschlusskriterien</b></p> <p>randomisierte kontrollierte Studien mit Patienten mit großem elektiven chirurgischen Eingriff und Angabe mindestens eines der folgenden Outcomes: Neuinfektionen, Wundkomplikationen (Fistel, Anastomosen- oder Inzisionsdehiszenz), Länge des KH-Aufenthalts, Mortalität</p> <p>Extraktion, methodische Bewertung</p> <p>Autoren geben an, entsprechend des QUORUM-Statements gearbeitet zu haben. Art der Randomisierung, des Concealment of Allocation und der Verblindung wurde erhoben, publiziert ist nur, ob verblindet wurde oder nicht.</p> <p>Outcomes wurden nach Intention-to-Treat erhoben.</p> <p>Beide Autoren recherchierten und extrahierten Daten unabhängig voneinander.</p> <p>Metaanalyse mit Fixed-Effects-Modell</p> <p>Darstellung der Outcomes als OR (ODDS Ratios) und WMD (Weighted Mean Differences)</p> <p>Beurteilung der Heterogenität mit Q-Test von Cochrane p&lt;0,1 sign. sowie I<sup>2</sup>.</p> <p><b>1. Ergebnisse</b></p>	<p>Angabe zu Interessenkonflikten: Zaloga bezahlt durch die Firma Baxter Healthcare, diese stellt keine Immunonutrition her.</p> <p>Keine Angabe über den Ernährungsstatus der eingeschlossenen Patienten</p> <p>In der Diskussion wird angegeben, dass ein systematischer Review zu Immunonutrition bei Patienten mit Sepsis</p>	<p><b>1. Präoperativ:</b></p> <p><b>Xu</b> et al. , World J Surg. 2006; 30:1284-1289.</p> <p><b>2. Postoperativ</b></p> <p><b>Braga M</b>, et al. , Eur J Surg. 1996; 162:105-112.</p> <p><b>Braga M</b>, et al. , Crit Care Med. 1998;26: 24-30.</p> <p><b>Casas-Rodera P</b> et al., Nutr Hosp. 2008; 23:105-110.</p> <p><b>Daly JM</b>, et al. Surgery. 1992;112:56-67.</p> <p><b>Daly JM</b> et al. , Ann Surg. 1995; 221:327-338.</p>	<p><b>LoE 1- Oxman-Guyatt 4</b></p>

Autoren, Jahr/ Studientyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Fragestellungen wurden untersucht	Einschlusskriterien, Charakteristika der eingeschlossenen Studien Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Literatur- belege	Level of Evidence (SIGN)
			<p><b>1.1 Studiencharakteristika</b></p> <p>Einschluss von 21/43 RCT, 1 RCT identifiziert durch Experte Insgesamt 1918 Patienten, Einzelstudie 28-206 Patienten, 11 Studien &lt; 100 Patienten. Publikation 1995-2008</p> <p>Methodisch nur Angabe, ob Verblindung erfolgte (16/21) Unterteilung in präoperative Gabe (1 Studie), postoperative Gabe (15 Studien), prä- und postoperative Gabe (5 Studien)</p> <p>18 Studien Immunonutrition mit Zusatz von Arginin und Fischöl (FO), davon 16 Studien mit Impact = Zusatz von Arginin, FO, RNA und Selen (Novartis, Bern ab 2007 Nestle) und 2 Studien mit Stresson = Arginin, FO (Nutricia, Niederlande)</p> <p>2 Studien nur Arginin, 1 Studie nur FO.</p> <p>15 Studien mit GI-Eingriffe wegen gastrointestinaler Karzinomerkrankung, 2 Studien „allgemeine abdominale Chirurgie, 3 Studien Kopf/Hals-Tumorchirurgie, 1 Studie Hochrisiko Kardiale Chirurgie.</p> <p>In den meisten Studien Zusammenfassung aller infektsbedingten Komplikationen (Wundkomplikationen, Pneumonien, andere).</p> <p><b>1.2 Endpunkt Infektbedingte Komplikationen</b></p> <p>(Daten aus 21 Studien) Signifikante Reduktion erworbener Infektionen in Gruppen mit Zusatz von Arginin und Fischöl</p> <p>OR 0,49 [95%KI 0,39-0,62] p&lt;0,0001. Keine Heterogenität absoluter Unterschied: 17% (167/974) mit Zusatz, 28% (271/944) ohne</p> <p>Wundkomplikationen (Daten aus 11 Studien) OR 0,60 [95%KI 0,4-0,91] p=0,02. Keine Heterogenität</p> <p>Gemittelte absolute Zahlen: mit Immunonutrition 8,5%, ohne 13%.</p> <p><b>1.3 Endpunkt Länge des KH-Aufenthalts</b></p> <p>Die Länge des Krankenhausaufenthalts war bei Patienten mit Immunonutrition signifikant kürzer -3,95 Tage [95%KI -3,43 bis - 2,64] p&lt;0,0001. Es bestand eine signifikante Heterogenität: I<sup>2</sup>=77% p&lt;0,00001.</p> <p>Q-Statistik für Infektionen und Wundkomplikationen nicht signifikant.</p>	<p>oder Trauma keine positiven Effekte zeigte (Marik et Zaloga, 2008)</p> <p>Autoren stellen fest, dass unklar ist, welche Inhaltsstoffe von IMPACT wirksam sind.</p> <p>Beginn und Dauer der Therapie kann aufgrund der Studien nicht eindeutig festgelegt werden.</p> <p>Qualität der einzelnen Studien kann nicht beurteilt werden:</p> <p>z.B. Tepaske et al. , 2001 – primärer Endpunkt waren nicht Infektionen oder Länge des Aufenthalts sondern „preoperative host defence“ , ausgewertet wurde per protocol!</p>	<p><b>De Luis DA</b>, et al., Eur J Clin Nutr. 2002;56: 1126-1129.</p> <p><b>Di Carlo V</b>, et al., Dig Surg. 1999; 16:320- 326.</p> <p><b>Eickhoff U</b> Crit Care Med. 1997; 25:1489-1496.</p> <p><b>Farreras N</b>, et al., Clin Nutr. 2005; 24:55-65.</p> <p><b>Gianotti L</b>, Arch Surg.1997; 132: 1222-1229.</p> <p><b>Jiang XH</b>, et al. , Chin MedJ. 2004; 117:835- 839.</p> <p><b>Kenler AS</b>, et al. Ann Surg.1996; 223:316-333.</p> <p><b>Lobo DN</b>, et al. . ClinNutr. 2006; 25:716-726.</p> <p><b>Schilling J</b>, et al. Nutrition. 1996; 12:423- 429.</p> <p><b>Senkal M</b>, et al. , Arch Surg 1999;134:1309- 1316.</p> <p><b>Snyderman CH</b>, et al. . Laryngo-scope. 1999; 109:915-</p>	

Autoren, Jahr/ Studientyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Fragestellungen wurden untersucht	Einschlusskriterien, Charakteristika der eingeschlossenen Studien Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Literatur- belege	Level of Evidence (SIGN)
			<p><b>1.4 Endpunkt Mortalität</b> Mortalität in beiden Gruppen 1%.</p> <p><b>1.5 Subgruppenanalysen</b> a. infektbedingte Komplikationen Sign. weniger Komplikationen mit Arginin- und Fischölanreicherung sowohl in Studien mit postoperativer Gabe (15 Studien) , als auch in Studien mit perioperativer Gabe (5 Studien). Effekt sowohl bei Studien mit gastrointestinalen Karzinomen (OR 0,44 95%KI 0,32-0,77) als auch bei anderen GI-Eingriffen (OR 0,5 95%KI 0,32-0,77). Ergebnisse n.s. für nur Arginin oder nur Fischöl (kleine Fallzahl)</p> <p>Keine Angaben zu unerwünschten Wirkungen</p>		<p>921.</p> <p><b>3. perioperativ</b> <b>Braga M</b>, et al. Arch Surg. 1999;134(4):428-433.</p> <p><b>Braga M</b>, et al., Arch Surg. 2002; 137:174-180.</p> <p><b>Helminen H</b>, et al. , Scand J Surg. 2007; 96:46-50.</p> <p><b>Senkal M</b>, et al. . Arch Surg. 1999; 134:1309-1316.</p> <p><b>Tepaske R</b>, et al. Lancet. 2001; 358:696-701.</p>	
<p><b>Stableforth W.D. et al. , 2009 [4]</b> <b>Systematischer Review + Metaanalyse</b> Int. J of Oral and Maxillo - facial Surgery</p>	<p>Systematische Recherche in Pubmed, Embase und Cochrane Controlled Trial Register ohne Angabe des Zeitraums Suchstrategie angegeben + Suche in Referenzlisten, + Kontakt zu Pharmafirmen und Studienautoren</p>	<p>Analyse der Studien zu perioperativer Gabe von Immunonutrition bei Patienten mit Kopf-/Hals-Karzinomen</p>	<p><b>0. Methodik</b> <b>Einschlusskriterien:</b> randomisierte Studie mit Patienten der Diagnose Kopf-/Hals-Malignom und operativem Eingriff Interventionsgruppe: i.v. mit Immunonutrition, Kontrollgruppe ohne Immunonutrition. Keine Endpunkte genannt <b>Beurteilung der methodischen Studienqualität</b> aufgrund von: 1. Art der Generierung der Allokationssequenz 2. „Concealment of Allocation“ 3. Verblindung von Patienten und Bewertern 4. Intention-to-treat-Auswertung Extraktion der Daten durch 2 Reviewer, Konsistenzüberprüfung durch Dritten. Nutzen eines Random-Effects-Modell</p> <p><b>1. Ergebnisse</b> <b>1.1 Studiencharakteristika</b> 10/15 identifizierten RCT eingeschlossen. Publikation 1999-2004, insgesamt 605 Patienten</p>	<p>6 Studien durch eine Autorengruppe (De Louis et al. ) aus den Jahren 2002-2007</p>	<p><b>De Luis DA</b>, et al. , Eur J Clin Nutr 2002: 56: 1126-1129.</p> <p><b>De Luis DA</b> et al., Eur J Clin Nutr 2005:59: 145-147.</p> <p><b>De Luis DA</b> et al., Ann Nutr Metab 2005: 49: 95-99.</p> <p><b>De Luis DA</b> et al. , Eur J Clin Nutr 2004: 58: 1505-1508.</p> <p><b>De Luis DA</b> et al., Eur J Clin Nutr 2003: 57: 96-99.</p>	<p><b>LoE 1+ Oxman-Guyatt 5-6</b></p>

Autoren, Jahr/ Studientyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Fragestellungen wurden untersucht	Einschlusskriterien, Charakteristika der eingeschlossenen Studien Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Literatur- belege	Level of Evidence (SIGN)
	n mit der Nachfrage nach unpublizierten Daten		<p>6/10 weniger als 50 Patienten, Range 29-129 Pat.</p> <p><b>- Studienqualität</b> 3/10 ohne Angabe von allocation concealment, 7x verschlossene Umschläge 2x Allokationssequenz durch Computer, 8x durch „Tables“ 4/10 ohne Powerkalkulation 1/10 nicht ITT , 1x keine Angabe 2x keine Angabe oder nur partiell verblindet</p> <p><b>- eingeschlossene Patienten</b> unterschiedlich, in 3 Studien nur Patienten mit aktuellem Gewichtsverlust Verhältnis Männer/Frauen in den Studien sehr heterogen Mittl. Alter 59-63J BMI 22,1-26,2</p> <p><b>- Gabe und Art der Immunonutrition</b> in 7 Studien nur postoperativ (&gt;7Tage bis zu 12 Wochen) Beginn 7x innerhalb von 24h, 1x nach Entlassung, 2x n.a. in 3 Studien mehrere Arme, auch präoperativ (6-10 Tage) Kontrollgruppen: alle „Polymeric“, InterventionsgruppeN Polymeric+Arginin 8x, Polymeric +Fischöl 1x, 1x nicht definiert. nur 2x Angabe einer Kalorienzahl (500kcal präop, 1000kcal postop, bzw. 31kcal/kg) sonst „requirements“, 8x isokalorisch und isostickstoffhaltig</p> <p><b>1.2 Wundinfektionen</b> (Daten aus 7/10 Studien) In 3 Studien Rate der Wundinfektionen 0%, in den anderen bis zu 9% bzw.14% (Intervention/Kontrollen) In 3 Studien insgesamt 8 Infektionen in der Kontrollgruppe und 7 in der Interventionsgruppe p=0,63 n.s.</p> <p><b>1.3 Fistelbildung</b> (Daten aus 6/10 Studien) In 1 Studie keine Fistelbildung In 5 Studien insgesamt 19 Fisteln in der Kontrollgruppe (bis zu 21% pro Studie) und 8 in der Interventionsgruppe (bis zu 5% pro Studie) OR 0,55 [95%KI 0,15-1,99] p=0,29 n.s.</p> <p><b>1.4 Länge des Krankenhausaufenthalts</b> (Daten aus 6 Studien)</p>		<p><b>De Luis DA</b> et al., Eur J Clin Nutr 2007;61: 200-204.</p> <p><b>Felekis.</b> Clin Nutr 2005: 24: 296.</p> <p><b>Riso S.</b> et al., Clin Nutr 2000: 19: 407-412.</p> <p><b>Snyderman CH</b> et al., Laryngosc 1999: 109: 915-92</p> <p><b>van Bokhorst-de</b> et al., Am J Clin Nutr 2001: 73: 323–332.1</p>	



Autoren, Jahr/ Studientyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Fragestellungen wurden untersucht	Einschlusskriterien, Charakteristika der eingeschlossenen Studien Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Literatur- belege	Level of Evidence (SIGN)
			<p>De Luis et al. , 2004 sign. Reduktion des postoperativen Aufenthalts, andere Einzelstudien n.s.</p> <p>Metaanalyse: WMD -3,51 Tage (95%KI – 6.3 bis – 0,72] p&lt;0,01, Chi<sup>2</sup> 4,3 p=0,5 keine Heterogenität</p> <p><b>1.5 postoperative Mortalität</b> keine Unterschiede, Angabe postoperativer Mortalität aus 3 Studien, insgesamt 4 in Kontrollgruppen und 5 in Interventionsgruppen</p> <p><b>1.6 Lebensqualität</b> (Daten aus 2 Studien) EORTC QLQ –C30 und COOP-WONCA mit Follow Up 16 Monate – kein Benefit der Immunonutrition</p> <p>Keine Angaben zu unerwünschten Wirkungen</p>			
<b>2. Einfluss von Glutamin auf das Outcome chirurgischer Patienten</b>						
<p><b>Wang Y. et al., 2010 [5] Metaanalyse</b> J of Parenteral and Enteral Nutrition</p>	<p>Systematische Suche in Medline, Embase, Web of Science, Cochrane Controlled Trials Register, 30.10.1988-30.10.2008 + manuelle Suche in Zeitschriften und Referenzlisten</p> <p>Suchstrategie „glutamine, parenteral, surgical,</p>	<p>Einfluss von Glutamin auf das klinische Outcome chirurgischer Patienten sowie Darstellung der finanziellen Implikationen</p>	<p>0. Methodik</p> <p><b>Einschlusskriterien:</b> RCT parallele Gruppen, chirurgische erwachsene Patienten, Interventionsgruppe mit Zusatz von Glutamin (als Dipeptid Glycyl-Glutamin (GLY-GLN) oder Alanyl-Glutamin (ALA-GLN), keine weiteren Zusätze im Vergleich zu Kontrollgruppen</p> <p>Outcomes: infektiöse Komplikationen, Länge des KH-Aufenthalts, Kosten</p> <p><b>Methodische Bewertung:</b> Anwendung des Jadad-Scores</p> <p>Extraktion durch 2 Reviewer, ggf. Mitbeurteilung durch Dritten</p> <p>Angabe von " risk ratios" (RR) oder „weighted mean differences (WMD), Heterogenitätsprüfung durch Chi<sup>2</sup>-Test</p> <p>Random-Effects-Modell</p> <p>Geplant: Sensitivitätsanalysen zur Form und Dosierung des Glutamins, methodische Studienqualität</p> <p><b>1. Ergebnisse</b></p> <p><b>1.1.Studiencharakteristika</b></p> <p>Einschluss von 14/35 RCT (n=587, Einzelstudie 22- 69 Pat.) publiziert 1994-2008</p>	<p>Novak et al. , 2002 systematischer Review ohne signifikante Effekt zu Glutaminzusatz (14 RCT) in Bezug auf Infektionsrate</p>	<p><b>Estívariz CF</b>, et al. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2008;32: 389-402.</p> <p><b>Exner R</b>, Ann Surg. 2003;237: 110-115.</p> <p><b>Fan YP</b>, et al. , Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2005;43: 1383-1386.</p> <p><b>Jacobi CA</b>,et al. ,Zentralbl Chir. 1999; 124: 199-205.</p> <p><b>Jiang ZM</b>, et al. . JPEN J arenter Enteral Nutr. 1999;23(5 Suppl): S62-</p>	<p><b>LoE 1+/- Oxman-Guyatt 5</b></p>



Autoren, Jahr/ Studientyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Fragestellungen wurden untersucht	Einschlusskriterien, Charakteristika der eingeschlossenen Studien Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Literatur- belege	Level of Evidence (SIGN)
	postoperative“		<p>7 Studien Jada-Score &gt;3, 3 Studien Jadad-Score &lt;3</p> <p>2x GLY-GLN, 10x ALA-GLN, 2x beides Dosierung 1x 0,18g/kg/Tag 13x <math>\geq 0,2</math>g/kg/Tag (0,2-0,5) 7x verschiedene Gastrointestinale Eingriffe, 6x „Major abdominal“, 1x „Abdominal aortic repair“ 10x nur post-op, 1x n.a., 3x auch prä-op Dauer 1-10 Tage,</p> <p><b>1.2. Infektiöse Komplikationen</b> (Daten aus 11 Studien, 3 Studien differenzierten nicht zwischen infektiösen und anderen Komplikationen) Intervention mit Glutamin zwischen 0 und 10 Fälle, Kontrollen mit 0-12 Fällen. Insgesamt in Interventionsgruppe 14,3% (33/231) und in Kontrollgruppe 24,5% (53/216) Keine Heterogenität <math>I^2 = 0\%</math> Random-Effects-Modell: RR 0,69[95%KI 0,5-0,95] p=0,02 Fixed-Effects-Modell: RR 0,59 [95%KI 0,42-0,84] p=0,03</p> <p><b>1.3 Länge des KH Aufenthalts</b> (Daten aus 12 Studien, Angaben aus 2 Studien nicht verwertbar, da nur Mediane berichtet) Nur Subgruppen berichtet! ALA-GLN (10 Studien) WMD -3,84 [95%KI -5,4 bis - 2,28] Signifikante Heterogenität <math>I^2= 83,5\%</math> <math>Chi^2= 60,68</math> p&lt;0,00001 GLY-GLN (2 Studien) WMD - 5,4 [95%KI - 8,46 bis - 2,33] Keine Heterogenität</p> <p><b>1.4. Mortalität</b> (Daten aus 2 Studien) 2 postoperative Todesfälle in den Interventionsgruppen, 5 in dn Kontrollgruppen RR 0,49[95%KI 0,03-7,29] p=0,61 n.s. Keine Heterogenität</p> <p><b>1.5 Subgruppenanalysen</b> a. Infektiöse Komplikationen ALA-GLN RR 0,71 [95%KI 0,51-0,99] p=0,04, GLY-GLN n.s. Jadad-Score &gt;3 (7 Studien) RR 0,68 [95%KI 0,49-1,07] p=0,09 n.s, Jadad-Score &lt;7 n.s. b. Länge des KH-Aufenthalts s.o.</p>		<p>S66. <b>Jo S</b>, et al. World J Surg. 2006;30:1974-1982. <b>Karwowska KA</b>, et al., Nutrition. 2001;17:475-478. <b>Klek S</b>, et al., Acta Chir Belg. 2005;105:175-179. <b>Mertes N</b>, et al. Clin Nutr. 2000;19:395-401. <b>Morlion BJ</b>, et al. Ann Surg. 1998;227:302-308. <b>Neri A</b>, et al. , Nutrition. 2001;17:968-969. <b>O’Riordain et al.</b>, <i>Ann Surg.</i> <b>1994;220: 212-221.</b> <b>Spittler A</b>, et al. . <i>Clin Nutr.</i> <b>2001;20:37-42.</b> <b>Yao GX</b>, et al. Clin Nutr. 2005;24:510-515.</p>	

Autoren, Jahr/ Studientyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Fragestellungen wurden untersucht	Einschlusskriterien, Charakteristika der eingeschlossenen Studien Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Literatur- belege	Level of Evidence (SIGN)
			Keine Angaben zu unerwünschten Wirkungen			
<b>3. Einfluss von Omega-3-Fettsäuren auf das Outcome chirurgischer Patienten</b>						
<b>Chen B. et al. 2010 [6], systematischer Review und Metaanalyse</b> J of Parenteral and Enteral Nutrition	Systematische Recherche in Medline, Pubmed, Embase, Academic Search Premier, China National Knowledge Infrastructure 1950-3/2009 Suchstrategie angegeben Sprachen Englisch und Chinesisch Handsuche in Referenzlisten und "Conference Proceedings"	Analyse der Sicherheit und Efficacy von parenteraler Ernährung, die mit Fischöl angereichert ist	0.Methodik <b>Einschlusskriterien:</b> klinische RCT mit Patienten mit großen abdominalen Eingriffen; Vergleich von Standard-Parenteraler Ernährung mit Fischöl-angereicherter parenteraler Ernährung <b>Ausschlusskriterien:</b> keine Zustimmung des lokalen Ethik-Komitees, Duplikat, inkomplette Studiendaten, Patientenpopulationen in den Gruppen nicht balanciert hinsichtlich ihrer Charakteristika. Unpublizierte Berichte oder Abstracts wurden nicht berücksichtigt. <b>Datenextraktion</b> durch 2 unabhängige Reviewer, Diskussion im Team: <b>Qualitätsbewertung der Studien</b> mit dem JADAD-Score nur Einschluss von gut bewerteten Studien <b>Endpunkte</b> – klinische Sicherheit beinhaltet kardiale Komplikationen (Myokardischämie, Infarkt, Arrhythmie, Vorhofflattern, Brachy- oder Tachykardie), Serumwerte der Leberenzyme, des Bilirubins und der Triglyzeride an Tag 6 postoperativ. Efficacy: Mortalität, postoperative Infektionsrate, Länge des KH-Aufenthalts, Länge der Aufenthalts auf einer Intensivstation, und Laborwerte (wurden nicht extrahiert). <b>Statistik</b> Darstellung der Ergebnisse als OR (Mantel-Haenzel) oder WMD, ggf. Standardized Mean Difference (inverse Varianz), Heterogenitätsprüfung mit Chi <sup>2</sup> -Test, Fixed-Effects-Modell, bei Heterogenität Random-Effects-Modell. 1. Ergebnisse 1.1 Studiencharakteristika: 13/18 RCT eingeschlossen (2 nur Abstracts, 3 keine	Nur 2 Multicenter-Studien mit ca. 200 Teilnehmern, eine davon (Mertes et al. ) berichtet nicht über Infektionsraten, bei der anderen ist das Ergebnisse nicht signifikant  Anzahl absoluter Ereignisse ist nicht ausgewiesen. Kausaler Zusammenhang??  Nur 2 Studien zu kardialen Komplikationen – keine sichere Aussage möglich.  Metaanalyse zu Länge des KH-Aufenthalts und Länge des Intensivstation-Aufenthalts	<b>Berger MM</b> , et al. Eur J Clin Nutr. 2008;62: 1116-1122. <b>Grimm H</b> , et al. Eur J Nutr. 2006;45:55-60. <b>Mertes N</b> et al., Ann Nutr Metab.2006;50: 253-259. <b>Heller AR</b> , et al. Int J Cancer. 2004;111:611-616. <b>Klek S</b> , et al. , Acta Chir Belg. 2005;105:175-179. <b>Liang B</b> et al. World J Gastroenterol. 2008;14:2434-2439. <b>Linseisen J</b> et al., Clin Nutr. 2000;19:177-184. <b>Morlion BJ</b> , et al. Metabolism. 1996;45: 1208-	<b>1+/- Oxman-Guyatt-Index 4</b>

Autoren, Jahr/ Studientyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Fragestellungen wurden untersucht	Einschlusskriterien, Charakteristika der eingeschlossenen Studien Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Literatur- belege	Level of Evidence (SIGN)
			<p>verwertbaren Daten), 12 Englisch, 1 Chinesisch n=892 Patienten insgesamt , 7 Publikationen aus Deutschland oder der Schweiz, publiziert 1996-2007</p> <p>9/13 RCT doppelt verblindet, 4/13 ohne diese Angabe <b>Einzelstudien</b> mit 23-256 Patienten. 11 Studien mit 23-80 Patienten. 2 Studien (europäische Multicenterstudien) mit 199 und 256 Patienten.</p> <p><b>Chirurgische Eingriffe:</b> 3x karzinomspezifische gastrointestinale Eingriffe ausgewiesen, 9x abdominale Eingriffe, 1x Abdominales Aortenaneurysma</p> <p><b>Dauer der enteralen Fischöl-Anreicherung:</b> 12x post-op 1-4 bis zu 1-7 Tage; 1x zusätzlich 1 Tag prä-op</p> <p><b>Dosierung:</b> 6x ansteigende Dosierung 0,07-0,28 g/kg/d , 1x 10-20g/d, 7x gleichbleibende Dosierung 0,15-10g /d (3x)</p> <p><b>1.2 postoperative Infektionsrate</b> (Daten aus 7 Studien, absolute Zahlen n.a.) Anreicherung mit Fischöl war assoziiert mit verringerter postoperativer Infektionsrate OR 0,56 [95%KI 0,32-0,98] p=0,04 Keine Heterogenität</p> <p><b>1.3 Länge des KH-Aufenthalts</b> (Daten aus 7 Studien) Anreicherung mit Fischöl war assoziiert mit kürzerem KH-Aufenthalt MD -2,98 [95%KI -4,65 bis -1,31] p=0,0005 Heterogenität positiv: Chi<sup>2</sup> 18,9, p=0,004, I<sup>2</sup>=68%</p> <p><b>1.4 Länge des Aufenthalts auf einer Intensivstation</b> (Daten aus 5 Studien) Anreicherung mit Fischöl war assoziiert mit kürzerem Aufenthalt auf der Intensivstation MD -1,80 [-3,04 bis -0,56] p=0,004 Heterogenität hoch positiv: Chi<sup>2</sup> 54,75, p&lt;0,00001, I<sup>2</sup>93%</p> <p><b>1.5 postoperative Mortalität</b> (Daten aus 3 Studien) OR 1,43 [95%KI 0,53-3,80] p=0,48</p> <p><b>1.6 postoperative kardiale Komplikationen</b> (Daten aus 3 Studien) OR 0,62 [0,20-1,94] p=0,42</p> <p><b>1.7 Bilirubin und Triglyzeride im Serum</b> (Daten aus 2 Studien) n.s.</p>	<p>aufgrund der Heterogenität methodisch fraglich</p> <p>Autoren geben an, nicht nach unpublizierten Daten gesucht zu haben</p>	<p>1213. <b>Senkal M</b>, et al. . JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2007; 31:12-17. <b>Wachtler P</b>. et al., J Trauma. 1997;42: 191-198. <b>Weiss G</b>, et al., Br J Nutr. 2002;87(suppl 1):S89-S94. <b>Wichmann MW</b>, et al., Crit Care Med. 2007;35:700-706. <b>Zhang W</b>, Long Y, Chen J, Lin Chuang Wai Ke Za Zhi. 2007;15:606-608.</p>	

Autoren, Jahr/ Studientyp	untersuchte Studien/ Materialien	Welche Fragestellungen wurden untersucht	Einschlusskriterien, Charakteristika der eingeschlossenen Studien Befunde in Bezug auf Therapiewirkungen und Überleben	Methodische Besonderheiten/ Bemerkungen	Literatur- belege	Level of Evidence (SIGN)
			<p>Andere Laborwerte nicht extrahiert.</p> <p>Auch darüber hinaus wurden keine ernsthaften Komplikationen mit der Gabe des Fischöls in Zusammenhang gebracht.</p>			

## 6. Literatur

1. Cerantola Y, Hubner M, Grass F, Demartines N, Schafer M. Immunonutrition in gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2011;98(1):37-48. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20931620>
2. Drover JW, Dhaliwal R, Weitzel L, Wischmeyer PE, Ochoa JB, Heyland DK. Perioperative use of arginine-supplemented diets: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Surg* 2011;212(3):385-99, 399. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21247782>
3. Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in high-risk surgical patients: a systematic review and analysis of the literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010;34(4):378-86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20631383>
4. Stableforth WD, Thomas S, Lewis SJ. A systematic review of the role of immunonutrition in patients undergoing surgery for head and neck cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009;38(2):103-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19144498>
5. Wang Y, Jiang ZM, Nolan MT, Jiang H, Han HR, Yu K, Li HL, Jie B, Liang XK. The impact of glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition on outcomes of surgical patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010;34(5):521-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20852180>
6. Chen B, Zhou Y, Yang P, Wan HW, Wu XT. Safety and efficacy of fish oil-enriched parenteral nutrition regimen on postoperative patients undergoing major abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010;34(4):387-94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20631384>
7. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001;323(7308):334-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11498496>
8. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991;44(11):1271-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1834807>
9. Oxman AD, Guyatt GH, Singer J, Goldsmith CH, Hutchison BG, Milner RA, Streiner DL. Agreement among reviewers of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991;44(1):91-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1824710>
10. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17(1):1-12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8721797>
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Glossar. 2012 [cited: 2012 Mai 23]. Available from: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Glossar.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Glossar.pdf)
12. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12958120>
13. Thompson SG. Why sources of heterogeneity in meta-analysis should be investigated. *BMJ* 1994;309(6965):1351-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7866085>

## 7. Anhang

### 7.1 Jadad-Score

**Tabelle 3: Jadad-Score zur Bewertung randomisierter kontrollierter Studien**

Table 1. Jadad Scale for Randomized Controlled Trials\*

Item	Score		
	0	1	2
Randomization	Not randomized or inappropriate method of randomization	The study was described as randomized	The method of randomization was described, and it was appropriate
Double blinding	No blind or inappropriate method of blinding	The study was described as double-blind	The method of double blinding was described, and it was appropriate
Withdrawals and dropouts	Does not describe the follow-up	A description of withdrawals and dropouts	

\*Adapted from Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996; 17:1-12.<sup>22</sup>

### 7.2 Evidenzbewertung nach SIGN

**Tabelle 4: Evidenzbewertungssystem nach SIGN [7]**














Evidenz grad	Beschreibung
<b>1++</b>	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
<b>1+</b>	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
<b>1-</b>	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
<b>2++</b>	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
<b>2+</b>	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
<b>2-</b>	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
<b>3</b>	Nicht-analytische Studien, z. B. Fallberichte, Fallserien

---

Evidenzgrad	Beschreibung
4	Expertenmeinung





### 7.3 Bewertung der Metaanalysen mit dem Oxman-Guyatt-Index

Tabelle 5: Bewertung der Metaanalysen mit dem Oxman-Guyatt-Index

<b>Publikation</b> <b>Legende:</b>  = Yes  = No  = Can't tell  = partially	1. Were the search methods used to find evidence (original research) on the primary question or questions stated?	2. Was the search for evidence reasonably comprehensive?	3. Were the criteria used for deciding which studies to include in the overview reported?	4. Was bias in the selection of studies avoided?	5. Were the criteria used for assessing the validity of the included studies reported?	6. Was the validity of all of the studies referred to in the text assessed with use of appropriate criteria (either in selecting the studies for inclusion or in analyzing the	7. Were the methods used to combine the findings of the relevant studies (to reach a conclusion) reported?	8. Were the findings of the relevant studies combined appropriately relative to the primary question that the overview addresses?	9. Were the conclusions made by the author or authors supported by the data and/or analysis reported in the overview?	10. How would you rate the scientific quality of this review?
Cerantola Y. et al. , 2011 [1] <b>Systematischer Review + Metaanalyse</b>						 Formal ja, inhaltlich fehlt Transparenz über betrachtete Endpunkte		 Nur partiell: bei beträchtlicher Heterogenität sollte man keine	 Es wird zwar über Heterogenität berichtet, daraus aber keine	4-5



						(eingeschlossene Einzelaspekte, klinische Relevanz)		Metaanalyse durchführen, das war beim Endpunkt Länge des Krankenhausaufenthalts der Fall	Konsequenz gezogen, die Ergebnisse werden dennoch zusammengefasst Klinische Relevanz der Endpunkte wird nicht thematisiert	
<b>Drover J.W. et al., 2011 [2]</b> <b>Systematischer Review mit Metaanalyse</b>	●	●	●	? Nicht wirklich angegeben, nur "all primary studies were reviewed independently" Qualitätsbewertung als Doppel-	●	● Externe Validität – methodisches Scoring	●	● siehe Anmerkung Cerantola et al.	● Siehe Anmerkung Cerantola et al.	4-5

				bewertung + Diskussion im Team							
<b>Marik E.P. et Zaloga G.P 2010 [3]</b>  <b>Systema- tischer Review + Metaana- lyse</b>  J of Patenteral and Enteral Nutrition	●	●	●	?  Beide Reviewer sichteten Abstracts und extrahierten Studien unabhängig  Konsensus nicht angegeben	 Prospektiv Randomi- sierungs- methode,  Verblin- dung und Conceal- ment erfasst ohne Erläute- rung,  nur deskriptiv, kein Score,  nur Verblin- dung dokumen- tiert, andere Parameter nicht	?	Siehe 5., nur deskriptiv Verblin- dung, kein Score	 Nur fixed effect modell	 siehe Anmerkung Cerantola et al.	 siehe Anmerkung Cerantola et al.	4

					ersichtlich					
<p><b>Stableforth W.D. et al., 2009 [4]</b></p> <p><b>Systematischer Review + Metaanalyse</b></p> <p>Int. J of Oral and Maxillo - facial Surgery</p>	●	●	●	●	<p>●</p> <p>4 Aspekte berücksichtigt:</p> <p>Generation of Allocation Sequence, Concealment of allocation, Masking of outcome assessors and participants, ITT</p>	●	<p>●</p> <p>Random effects model</p>	<p>◐</p> <p>siehe Anmerkung Cerantola et al.</p>	●	5-6
<p><b>Wang Y. et al., 2010 [5]</b></p> <p><b>Metaanalyse</b></p> <p>J of Parenteral</p>	●	●	●	<p>?</p> <p>Nur Datenextraktion durch 2 Reviewer berichtet,</p>	<p>●</p> <p>Jadad-Score</p>	●	<p>●</p> <p>Random effects model</p>	●	<p>●</p> <p>siehe Anmerkung Cerantola et al.</p>	5

and Enteral Nutrition				nicht Abstractauswahl						
<b>Chen B. et al., 2010 [6], Systematischer Review und Metaanalyse</b> J of Parenteral and Enteral Nutrition	●	●	●	? Nur Datenextraktion durch 2 Reviewer + Konsentierung berichtet, nicht Abstractauswahl	● Modifizierter Jadad-Score	? Eingeschlossen wurden nur Studien hoher Qualität nach modifiziertem Jadad-Score, keine Definition, welche Score-Werte berücksichtigt wurden	● Fixed-Effects-Modell, Random Effects bei Heterogenität	◐ siehe Anmerkung Cerantola et al.	◐ siehe Anmerkung Cerantola et al.	4