

DGEM-Leitlinie: „Klinische Ernährung in der Intensivmedizin“

S2k-Leitlinie (AWMF-Registernummer 073-004) der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM^a) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI^b) sowie den Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI^c), Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH^d), Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN^e), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK^f), Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG^g) und Deutsche Sepsis-Gesellschaft (DSG^h)

DGEM Guideline “Clinical Nutrition in Critical Care Medicine”

S2k-Guideline (AWMF Registry Number 073-004) of the German Society for Nutritional Medicine (DGEM^a) in Cooperation with the German Interdisciplinary Association of Intensive and Emergency Medicine (DIVI^b) and the Medical Societies German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (DGAI^c), German Society of Surgery (DGCH^d), German Society of Medical Intensive Care and Emergency Medicine (DGIIN^e), German Cardiac Society (DGK^f), German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery (DGTHG^g) and German Sepsis Society (DSG^h)

Autoren

Gunnar Elke¹, Wolfgang H. Hartl², K. Georg Kreymann³, Michael Adolph⁴, Thomas W. Felbinger⁵, Tobias Graf⁶, Geraldine de Heer⁷, Axel R. Heller⁸, Ulrich Kampa⁹, Konstantin Mayer¹⁰, Elke Muhl¹¹, Bernd Niemann¹², Andreas Rümelin¹³, Stephan Steiner¹⁴, Christian Stoppe¹⁵, Arved Weimann¹⁶, Stephan C. Bischoff¹⁷

Institute

- | | |
|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1 Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel 2 Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Ludwig-Maximilians-Universität München – Klinikum der Universität, Campus Großhadern, München 3 Flemingstraße 2, 22299 Hamburg 4 Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin und Stabsstelle Ernährungsmanagement, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen 5 Klinik für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Kliniken Harlaching, Neuperlach und Schwabing, Städtisches Klinikum München GmbH, München | <ol style="list-style-type: none"> 6 Universitäres Herzzentrum Lübeck – Medizinische Klinik II/Kardiologie, Angiologie, Intensivmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck 7 Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinik für Intensivmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg 8 Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universität Augsburg, Augsburg 9 Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Ev. Krankenhaus Hattingen, Hattingen 10 Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, University of Giessen Lung Center, Standort Gießen, Gießen 11 Eichhörnchenweg 7, 23627 Gross Grönau |
|---|--|

^a DGEM e. V. Geschäftsstelle, Claire-Waldoff-Straße 3, 10117 Berlin, E-Mail: infostelle@dgem.de

^b DIVI Geschäftsstelle, Luisenstraße 45, 10117 Berlin, E-Mail: info@divi.de

^c DGAI Geschäftsstelle, Roritzerstraße 27, 90419 Nürnberg, E-Mail: dgai@dgai-ev.de

^d DGCH, Luisenstraße 58/59, 10117 Berlin, E-Mail: info@dgch.de

^e DGIIN Geschäftsstelle, Seumestraße 8, 10245 Berlin, E-Mail: gs@dgiin.de

^f DGK, Grafenberger Allee 100, 40237 Düsseldorf, E-Mail: info@dgk.org

^g DGTHG, Geschäftsstelle Langenbeck-Virchow-Haus, Luisenstraße 58/59, 10117 Berlin, E-Mail: sekretariat@dgthg.de

^h DSG Geschäftsstelle, Universitätsklinikum Jena, Erlanger Allee 101, 07747 Jena, E-Mail: sepsis@med.uni-jena.de

- 12 Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen, Gießen
- 13 Klinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin, HELIOS St. Elisabeth-Krankenhaus Bad Kissingen, Bad Kissingen
- 14 Abteilung für Kardiologie, Pneumologie und Internistische Intensivmedizin, St. Vincenz-Krankenhaus, Limburg
- 15 Klinik für Operative Intensivmedizin und Intermediate Care, Uniklinik RWTH Aachen, Aachen
- 16 Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Onkologische Chirurgie, Klinikum St. Georg gGmbH, Leipzig
- 17 Institut für Ernährungsmedizin, Universität Hohenheim, Stuttgart

Schlüsselwörter

medizinische Ernährungstherapie, enterale Ernährung, parenterale Ernährung, kritische Erkrankung, Leitlinie, Adipositas

Keywords

medical nutrition therapy, enteral nutrition, parenteral nutrition, critical illness, guideline, obesity

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0713-8179>

Aktuel Ernährungsmed 2018; 43: 341–408

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0341-0501

Korrespondenzadressen

Priv.-Doz. Dr. Gunnar Elke, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Arnold-Heller-Straße 3 Haus 12, 24105 Kiel
gunnar.elke@uksh.de

Prof. Dr. Stephan C. Bischoff, Institut für Ernährungsmedizin, Universität Hohenheim, Fruwirthstraße 12, 70599 Stuttgart
bischoff.stephan@uni-hohenheim.de

ZUSAMMENFASSUNG

Fragestellung Die enterale und parenterale Ernährungstherapie kritisch kranker Patienten kann u. a. durch den Zeitpunkt des Beginns, die Wahl des Applikationswegs, die Menge und Zusammensetzung der Makro- und Mikronährstoffzufuhr sowie der Wahl spezieller, immunmodulierender Nährsubstrate variieren. Die Durchführung der Ernährungstherapie nimmt Einfluss auf den klinischen Ausgang dieser Patienten. Ziel der vorliegenden Leitlinie ist es, aktualisierte konsensbasierte Empfehlungen zur klinischen Ernährung kritisch kranker, erwachsener Patienten, die an mindestens einer akuten, medikamentös und/oder mecha-

nisch unterstützungspflichtigen Organdysfunktion leiden, zu geben.

Methodik Die früheren Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) wurden in Einklang mit den aktuellen Richtlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) als S2k-Leitlinie aktualisiert. Entsprechend der S2k-Klassifikation dieser Leitlinie enthalten die dargestellten Empfehlungen keine Angabe von Evidenz- und Empfehlungsgraden, da keine systematische Aufbereitung der Evidenz zugrunde gelegt wurde. Als Grundlage für die Empfehlungen wurden insbesondere die seit Erscheinen der letzten DGEM-Leitlinien Intensivmedizin publizierten randomisiert-kontrollierten Studien und Metaanalysen, Beobachtungsstudien mit angemessener Fallzahl und hoher methodologischer Qualität (bis Mai 2018) sowie aktuell gültige Leitlinien anderer Fachgesellschaften herangezogen und kommentiert. Die Empfehlungsstärke ist rein sprachlich beschrieben. Jede Empfehlung wurde mittels Delphi-Verfahren abschließend bewertet und konsentiert.

Ergebnisse Die Leitlinie beschreibt einführend die pathophysiologischen Konsequenzen einer kritischen Erkrankung, welche den Metabolismus und die Ernährungsbarkeit der Patienten beeinflussen können, ferner die Definitionen unterschiedlicher Erkrankungsphasen im Krankheitsverlauf und sie diskutiert methodologische Aspekte zu ernährungsmedizinischen Studien. In der Folge werden 69 konsentier- te Empfehlungen zu wesentlichen, praxisrelevanten Elementen der klinischen Ernährung kritisch kranker Patienten gegeben, darunter die Beurteilung des Ernährungszustands, die Indikation für die klinische Ernährungstherapie, der Beginn und Applikationsweg der Nahrungszufuhr, die Menge und Art der zugeführten Substrate (Makro- und Mikronährstoffe) sowie ernährungstherapeutische Besonderheiten bei adipösen kritisch kranken Patienten und Patienten mit mechanischen Unterstützungssystemen.

Schlussfolgerung Mit der Leitlinie werden aktuelle Handlungsempfehlungen zur enteralen und parenteralen Ernährung erwachsener Patienten geben, die an mindestens einer akuten, medikamentös und/oder mechanisch unterstützungspflichtigen Organdysfunktion leiden. Die Gültigkeit der Leitlinie beträgt voraussichtlich 5 Jahre (2018–2023).

ABSTRACT

Purpose Enteral and parenteral nutrition of adult critically ill patients varies in terms of the route of delivery, the amount and composition of macro- and micronutrients, and the choice of special, immune-modulating substrates. Variations of clinical nutrition affect outcome. The present guideline provides updated consensus-based recommendations for clinical nutrition in adult critically ill patients who suffer from at least one acute organ dysfunction requiring specific drug therapy and/or a mechanical support device to maintain organ function.

Methods The recent guidelines of the German Society for Nutritional Medicine (DGEM) were updated according to the current instructions of the Association of the Scientific Medical Societies in Germany (AWMF) valid for a S2k-guideline. According to the S2k-guideline classification no systematic review of the available evidence was required to make recommendations, which therefore, do not state evidence- or recommendation grades. Nevertheless, we considered and commented the evidence from randomized-controlled trials, meta-analyses and observational studies with adequate sample size and high methodological quality (until May 2018) as well as from currently valid guidelines of other societies. The grading of each recommendation is solely described linguistically. Each recommendation was finally validated and consented through a Delphi process.

Results In the introduction the guideline describes a) the pathophysiological consequences of critical illness possibly affecting metabolism and nutrition of critically ill patients,

b) potential definitions for different disease stages during the course of illness, and c) methodological shortcomings of clinical trials on nutrition. Then, we make 69 consented recommendations for essential, practice-relevant elements of clinical nutrition in critically ill patients. Among others, recommendations include the assessment of nutritional status, the indication for clinical nutrition therapy, the timing and route of nutrition, and the amount and composition of substrates (macro- and micronutrients) as well as distinctive aspects of nutrition therapy in obese critically ill patients and those with mechanical support devices.

Conclusion The current guideline provides up-to-date recommendations for enteral and parenteral nutrition of adult critically ill patients who suffer from at least one acute organ dysfunction requiring specific drug therapy and/or a mechanical support device to maintain organ function. The period of validity of the guideline is approximately fixed at five years (2018–2023).

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb	Abbildung	LVAD	Left Ventricular Assist Device
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation	MCT	Mittelkettige Triglyzeride
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome	MNA	Mini Nutritional Assessment
AS	Aminosäuren	MRT	Magnetresonanztomografie
ASPEN	American Society for Parenteral and Enteral Nutrition	MUST	Malnutrition Universal Screening Tool
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften	MV	Mechanische Beatmung
BiVAD	Biventricle Assist Device	N	Stickstoff
BMI	Body Mass Index	NIV	Nicht-Invasive Beatmung
CT	Computertomografie	NRS	Nutritional Risk Score
D-A-CH	Deutsch-Österreichische-Schweizerische Fachgesellschaften	NUTRIC	Nutrition Risk in the Critically ill
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin	PE	Parenterale Ernährung
E-%	Energie-Prozent	PEG/PEJ	Perkutane endoskopische Gastrostomie/Jejunostomie
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation	PICS	Persistent Inflammatory, Immunosuppressed Catabolism Syndrome
ECLS	Extracorporeal Life Support	PNI	Prognostic Nutritional Index
EE	Enterale Ernährung	RCT	Randomisiert Kontrollierte Studie
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism	REE	Ruheenergieumsatz
F_{IO₂}	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration	RQ	Respiratorischer Quotient
FKJ	Feinnadelkatheter-Jejunostomie	RRT	Nierenersatztherapie („Renal Replacement Therapy“)
HE	Hypokalorische Ernährung	RVAD	Right Ventricular Assist Device
IKG	Ideales Körpergewicht	SLED	Sustained Low Efficiency Dialysis
ISBI	International Society for Burn Injuries	SSC	Surviving Sepsis Campaign
Kap	Kapitel	SGA	Subjective Global Assessment
KG	Körpergewicht	SPE	Supplementäre Parenterale Ernährung
KH	Kohlenhydrate	Tab	Tabelle
KHS	Krankenhaus	VAD	Ventricular Assist Device
KI	Kontraindikation	VAP	Ventilator-assoziierte Pneumonie
ITS	Intensivstation	VCO₂	Kohlendioxid-Produktion
LCT	Langkettige Triglyzeride	VFD	Beatmungs-freie Tage („Ventilator Free Days“)
LOS	Verweildauer („Length of Stay“)	VO₂	Sauerstoffaufnahme
		WHO	World Health Organization

1 Leitlinienreport

1.1 Geltungsbereich der Leitlinie

Die Leitlinie gilt für alle erwachsenen Patienten, die an mindestens einer akuten, medikamentös oder mechanisch unterstützungspflichtigen Organdysfunktion leiden. Für pädiatrische Patienten wird auf die S3-Leitlinie „Parenterale Ernährung in der Kinder- und Jugendmedizin“ der DGEM [1] verwiesen. In einzelnen Kapiteln dieser Leitlinie wird punktuell auf ernährungstherapeutische Besonderheiten bei bestimmten Krankheitsbildern (z. B. Patienten mit Mangelernährung) eingegangen. Darüber hinaus verweist die Leitliniengruppe im Hinblick auf organspezifische Besonderheiten bei der klinischen Ernährung in der Intensivmedizin auch auf die entsprechenden gültigen Leitlinien der DGEM (www.dgem.de/leitlinien).

Die vorliegende Leitlinie gibt allgemeine Empfehlungen zur ernährungsmedizinischen Behandlung kritisch Kranker, mit besonderem Fokus auf die enterale und parenterale Ernährung. Die Leitlinie soll eine Hilfe für die Entscheidungsfindung aus interdisziplinär-intensivmedizinischer Sicht sein. Daher eignet sie sich auch für die Erstellung neuer Ernährungstherapie-Protokolle in individuellen Kliniken bzw. für die Überprüfung bereits existierender Protokolle.

1.2 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e. V. (DGEM) ist die federführende Fachgesellschaft der vorliegenden S2k-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Intensivmedizin“. Die DGEM ist eine multidisziplinäre Vereinigung aller Berufsgruppen, die sich mit Ernährungsmedizin befassen. Sie hat sich zur Aufgabe gemacht, die wissenschaftlichen und praktischen Belange auf dem Gebiet der Ernährungsmedizin und Stoffwechselforschung zu fördern. Die DGEM hat Priv.-Doz. Dr. med. Gunnar Elke als Koordinator beauftragt. Die Erstellung der Leitlinie wurde vom Leitlinien-Beauftragten der DGEM, Prof. Dr. med. Stephan C. Bischoff, inhaltlich und methodisch begleitet.

Die Verantwortlichkeit für die Aktualisierung der S2k-Leitlinie Klinische Ernährung in der Intensivmedizin liegt bei der DGEM. Folgende medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften waren unter Benennung der jeweiligen Mandatsträger an der Erstellung und Konsentierung der Leitlinie beteiligt:

- Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI): Priv.-Doz. Dr. med. Christian Stoppe
- Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH): Prof. Dr. med. Arved Weimann
- Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG): Priv.-Doz. Dr. med. Bernd Niemann
- Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI): Prof. Dr. med. Elke Muhl
- Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN): Prof. Dr. med. Konstantin Mayer, Dr. med. Geraldine de Heer
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK): Prof. Dr. med. Stephan Steiner, Dr. med. Tobias Graf
- Deutsche Sepsis-Gesellschaft (DSG): Priv.-Doz. Dr. med. Gunnar Elke

1.3 Vermeidung von Interessenkonflikten

Die Leitlinie wurde ausschließlich von der DGEM finanziert. Zu Beginn legten alle Autoren bzw. Mandatsträger ihre potenziellen Interessenkonflikte mithilfe des AWMF-Formulars zur „Erklärung von Interessenkonflikten im Rahmen von Leitlinienvorhaben“ dar. Details zur Handhabung von möglichen Interessenkonflikten finden sich am Ende dieser Leitlinie (Hinweis) sowie im ausführlichen Leitlinienreport, der bei der AWMF hinterlegt ist.

1.4 Methodik

1.4.1 Gegenüberstellung mit aktuellen Empfehlungen gültiger Leitlinien

In den jeweiligen Kapiteln wurden die Empfehlungen der DGEM den – sofern verfügbar – thematisch entsprechenden Empfehlungen gültiger Leitlinien anderer großer nationaler oder internationaler Fachgesellschaften (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition [ASPEN] [2], European Society for Intensive Care Medicine [ESICM] [3], Surviving Sepsis Campaign [SSC] [4]) gegenübergestellt und diskutiert. Nicht berücksichtigt wurden die älteren Empfehlungen der European Society for Parenteral and Enteral Nutrition [ESPEN] [5], die gegenwärtig überarbeitet werden.

1.4.2 Berücksichtigung von methodischen Limitationen

Die Leitliniengruppe möchte explizit darauf hinweisen, dass bei der Formulierung der Empfehlungen ganz bewusst auch die Limitationen der klinisch-wissenschaftlichen Methoden berücksichtigt wurden, mit denen ernährungsmedizinische Erkenntnisse in den entsprechenden Studien gewonnen wurden. Bei ernährungsmedizinischen Studien sind mehrere Problemkomplexe besonders hervorzuheben: a) das weitgehende Fehlen einer Individualisierung speziell bei der Therapie von Veränderungen des Eiweißstoffwechsels, b) unser bislang noch unzureichendes Wissen bzgl. Physiologie und Pathophysiologie des menschlichen Intestinaltrakts, c) die ausgeprägten methodischen Schwächen im Design klinischer (randomisierter oder beobachtender) Studien.

1.4.2.1 Individualisierung der Ernährungsmedizin

Konkret muss bei der Verallgemeinerung ernährungsmedizinischer Empfehlungen für die Zielpopulation dieser Leitlinie immer berücksichtigt werden, dass sekundäre metabolische Reaktionen, die nach Nahrungszufuhr auftreten, eine natürliche, sehr große intra- und interindividuelle Variabilität aufweisen. Selbst für sehr einfache metabolische Reaktionen (z. B. Kontrolle der postprandialen Blutzuckerkonzentration nach Konsumption einer Kohlenhydratmahlzeit) lassen sich unzählige individuelle Determinanten wie Lebensstil, HbA1c-Konzentration, Cholesterinkonzentration, anthropometrische Variablen, Alter, Aktivität spezifischer Enzyme, aber auch Variablen des intestinalen Mikrobioms belegen, welche diese Stoffwechselreaktionen hochgradig individuell steuern [6]. Deswegen wird heute eine personalisierte Ernährungsmedizin angestrebt, die jedoch bisher speziell bei der Ernährung des „kritisch kranken“ Patienten, nur sehr eingeschränkt möglich ist.

1.4.2.2 Studiendesign

Weitere Limitationen ergeben sich aus dem Studiendesign. Bei den kontrollierten Studien, die harte klinische Endpunkte verwendet haben, lassen sich 4 methodische Probleme nachweisen: a) monozentrische, nicht verblindete Studien besitzen einen hohen sog. „Bias“ für falsch positive Ergebnisse [7]; b) bei kleiner Fallzahl (< 100) besteht grundsätzlich eine Unsicherheit, auch wenn ein „signifikanter“ Effekt gezeigt werden konnte; c) die Kombination vieler kleiner Studien in große Metaanalysen reduziert diese Unsicherheit nicht, sondern erhöht sie sogar noch, da unter solchen Umständen eine systematische Effektüberschätzung um bis zu 20% möglich ist, wobei diese Überschätzung bei zusätzlich fehlender Verblindung bzw. nicht sorgfältiger Randomisierung noch weiter verstärkt werden kann [8–10]; d) auch große kontrollierte Studien ergaben zum Teil äußerst widersprüchliche Ergebnisse, da oft nicht vergleichbare Patientenkollektive bzw. unterschiedliche Ernährungsstrategien untersucht worden waren. Die Ergebnisse großer randomisierter Studien haben zwar an sich häufig eine hohe interne Validität, können sich aber immer nur spezifisch auf das Kollektiv beziehen, das untersucht wurde.

Beobachtungsstudien erlauben zwar die Untersuchung deutlich größerer Kollektive (was die Verallgemeinerung der gewonnenen Erkenntnisse erleichtert), allerdings bestehen speziell im Fachgebiet der Ernährungsmedizin auch bei einem solchen Studiendesign spezifische Limitierungen und Fehlerquellen, die ganz wesentlich auf statistischen Problemen innerhalb der multivariaten Analysen beruhen: a) Assoziation und Kausalität lassen sich nicht voneinander trennen (eine „schlechte“ Ernährung (z. B. eine zu geringe enterale Kalorienzufuhr) kann Ursache, aber auch Folge einer erhöhten Morbidität (z. B. einer intestinalen Passagestörung bei schwerer Peritonitis) sein – „Confounding by Indication“); b) die Intensität der Ernährungstherapie ist keine Ausgangsvariable (die zu Beginn der Beobachtung bereits bekannt ist, sondern „entsteht“ erst während der Beobachtung, sie ist somit eine sog. „zeitabhängige Variable“. Die Nichtberücksichtigung dieser Besonderheit verfälscht die Ergebnisse [11]; ferner können die bisher verfügbaren statistischen Analysetechniken nicht die tägliche Variation der Substratzufuhr berücksichtigen (so würde z. B. ein Patient mit einer schwer hypokalorischen Ernährung in der frühen Akutphase und mit einer ausgeprägt hyperkalorischen Ernährung in der späten Akutphase, bei kumulativer Betrachtung als ein in der Akutphase [durchschnittlich] isokalorisch ernährter Patient in die statistische Analyse miteingehen); die Ignoranz dieser Variation verfälscht die Ergebnisse und somit die Einschätzung einer kalorienassoziierten Prognose [12].

1.4.3 Terminologie

Ein häufiger Zielparameter klinischer Studien ist die Mortalität bzw. Letalität. Die Mortalität bzw. die Mortalitätsrate berechnet sich als die Anzahl der Todesfälle in einer definierten Bevölkerung(sgruppe) innerhalb einer bestimmten Zeitspanne. Für die krankheitsspezifische Mortalität (z. B. Sepsis) werden nur die Todesfälle aufgrund einer definierten Erkrankung berücksichtigt. Die Letalität ist ein Maß für die Sterblichkeit an einer be-

► **Tab. 1** Graduierung der Empfehlung (nach AWMF-Regelwerk).

Empfehlungsstärke	Ausdruck
starke Empfehlung	soll/soll nicht
Empfehlung	sollte/sollte nicht
Empfehlung, offen	kann/kann nicht

stimmten Erkrankung [13]. Zur Vereinfachung wird in dieser Leitlinie der Begriff Mortalität verwendet.

1.5 Konsensfindung

Diese Leitlinie ist eine Weiterentwicklung und Aktualisierung der älteren DGEM-Leitlinien Intensivmedizin – Leitlinie Parenterale Ernährung [14] und Enterale Ernährung [15]. Bei der aktualisierten Leitlinie handelt es sich um eine S2k-Leitlinie der DGEM (AWMF-Register-Nr. 073-004). Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie wird durch die Vergabe der Stufenklassifikation vorgegeben, die im AWMF-Regelwerk (Version 1.0) vorgegeben ist.

Jede Empfehlung wurde im Rahmen einer strukturierten Konsensfindung unter Federführung der DGEM und unter Beteiligung der o. g. Vertreter von 7 weiteren nationalen Fachgesellschaften abgestimmt. Ziel der Konsensusfindung war die Lösung noch offener Entscheidungsprobleme, eine abschließende Bewertung der Empfehlungen, und die Messung der Konsensstärke. Die Empfehlungen enthalten entsprechend der S2k-Klassifikation keine Angabe von Evidenz- und Empfehlungsgraden, da keine systematische Aufbereitung der Evidenz durchgeführt wurde. Somit wird die Empfehlungsstärke nur sprachlich – nicht symbolisch – unterschieden (► **Tab. 1**). Dennoch wurden als Grundlage für die hier aufgeführten Empfehlungen folgende Quellen herangezogen und kommentiert: randomisiert-kontrollierte Studien und Metaanalysen mit hoher methodologischer Qualität sowie Beobachtungsstudien mit großer Fallzahl, die bis einschließlich Mai 2018 in englischer Sprache publiziert waren sowie bis dato aktuell gültige Leitlinien anderer Fachgesellschaften. Zur sprachlichen Festlegung der Empfehlungsstärke einer Empfehlung wurde der Evidenzgrad (d. h. die Aussagesicherheit) der berücksichtigten Studien herangezogen. Bei der Formulierung der Empfehlungen wurde neben dem Evidenzgrad der ausgewerteten Studien auch der erwartete gesundheitliche Nutzen (prognostische Relevanz, klinisches „Outcome“) sowie mögliche Nebenwirkungen und Risiken der Empfehlung berücksichtigt. Im Einzelfall konnte die Empfehlungsstärke von dem Evidenzgrad der Studienlage abweichen (bei entsprechendem Konsens der Leitliniengruppe). In diesem Fall wurde dem jeweiligen Kommentar ein entsprechender Hinweis angeführt.

Im Februar 2018 wurde ein webbasiertes Delphi-Verfahren durchgeführt, zu dem alle Autoren der Leitlinie, alle Vertreter der Fachgesellschaften, alle Mitglieder der DGEM und weitere Experten eingeladen wurden. Insgesamt gab es 36 Teilnehmer an dem Delphi-Verfahren, die mithilfe einer 5-stufigen Entscheidungsskala abgestimmt haben (ja, eher ja, unentschie-

► **Tab. 2** Konsensfindung.

Konsensstärke	% Zustimmung (Abstimmung mit „ja“ oder „eher ja“)
starker Konsens	>90
Konsens	>75 – 90
mehrheitliche Zustimmung	>50 – 75
kein Konsens	<50

den, eher nein, nein). Zu Empfehlungen, die nicht mit ja abgestimmt wurden oder bei denen die Empfehlungsstärke nicht akzeptiert wurde, musste ein begründender Kommentar hinterlegt werden. Die Konsensstärke wurde gemäß ► **Tab. 2** festgelegt und zu jeder Empfehlung angezeigt. Die Kommentare und Änderungsvorschläge zu allen Empfehlungen aus der Delphi-Runde wurden von dem Koordinator, dem Zweitautor der Leitlinie, dem DGEM-Präsidenten und dem Leitlinienbeauftragten gesichtet. Empfehlungen, die mit mindestens 90 % mit „ja“ oder „eher ja“ abgestimmt wurden und die keine Änderungsvorschläge beinhalteten, wurden verabschiedet. Insgesamt 12 Empfehlungen wurden nochmals überarbeitet bzw. ergänzt (resultierend in 13 neuen Empfehlungen) und zum finalen Konsens in der Gruppe der 16 Autoren und Mandatsträger der beteiligten Fachgesellschaften im Juni 2018 in einem E-Mail-Umlaufverfahren erneut abgestimmt. Begründung für die Änderungen/Ergänzungen war a) nur eine mehrheitliche Zustimmung im Delphi-Verfahren (3 Empfehlungen), b) überzeugende Änderungswünsche in den Kommentaren trotz Konsens bzw. starkem Konsens (6 Empfehlungen), c) Neuinterpretation bereits berücksichtigter Studien trotz Konsens (1 Empfehlung) und d) Berücksichtigung neuerer Publikationen (2 neue Empfehlungen).

Zuletzt erfolgte die redaktionelle Endüberarbeitung der gesamten Leitlinie durch den Koordinator vor der finalen Verabschiedung durch alle Mitglieder der Leitliniengruppe im E-Mail-Umlaufverfahren. Im Anschluss erfolgte die formale Verabschiedung der Leitlinie durch die Vorstände der federführenden und beteiligten Fachgesellschaften, nachdem sich kein weiterer Änderungsbedarf ergeben hatte. Details zum Konsensusverfahren finden sich im ausführlichen Leitlinienreport, der bei der AWMF hinterlegt ist.

2 Einleitung

2.1 Der „kritisch kranke Patient“

Der „kritisch kranke Patient“ ist ein heterogenes Individuum im Hinblick auf die Phasen seiner Erkrankung, die Auslösemechanismen, aber auch auf Veränderungen an den Zielorganen (Anzahl und Schweregrad des jeweiligen Organversagens). Es ist unwahrscheinlich, dass diese multiplen Entitäten in einem Krankheitsbild (das des „kritisch kranken“ Patienten) zusammengefasst und allgemein wissenschaftlich wie auch speziell ernährungsmedizinisch als eine Gesamtheit betrachtet werden können. Pathophysiologische Veränderungen bzw. klinische Ef-

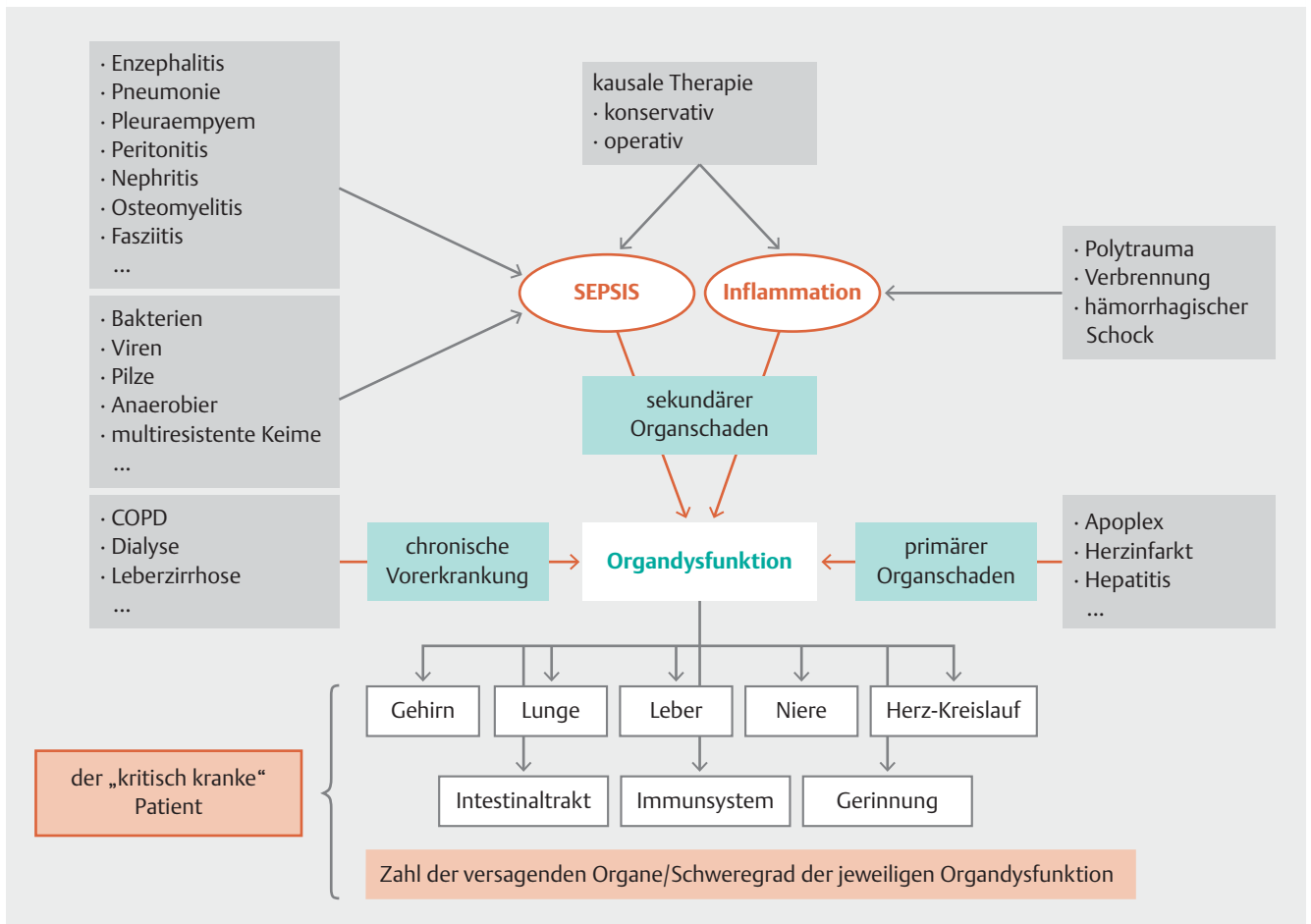
fekte können u. U. zwischen individuellen „kritisch kranken“ Patienten erheblich variieren (► **Abb. 1**). Es lässt sich somit bis heute nur ein grobes Bild der metabolischen Sekundärreaktionen bzw. der Effizienz ernährungsmedizinischer Maßnahmen zeichnen.

Grundvoraussetzung für eine effiziente Therapie einer bestimmten Erkrankung ist die korrekte Indikation; letztere erfordert eine präzise Definition der Erkrankung sowie eine profunde Kenntnis der Charakteristika der zu behandelnden Krankheit. Diese Voraussetzungen sind jedoch bei „kritisch kranken“ Patienten nicht immer gegeben. Das Konzept des „kritisch Kranken“ stellt aus pathophysiologischer Sicht eine Vereinfachung dar (► **Abb. 1**), die auch ernährungsmedizinische Empfehlungen betrifft. Ferner ist zu berücksichtigen, dass die Ernährungstherapie des „kritisch kranken“ Patienten als adjuvante Therapie die kausale Therapie der die metabolischen Veränderungen verursachenden Grunderkrankung (z. B. Sepsis als Folge von Peritonitis, Pneumonie etc., hämorrhagischer Schock, schweres Trauma) nur unterstützen und niemals ersetzen kann.

2.2 Stadienabhängige Ernährungstherapie

Aufgrund der spezifischen pathophysiologischen Veränderungen ist es wahrscheinlich, dass ernährungsmedizinische Maßnahmen den Stadien der „kritischen“ Erkrankung des Patienten angepasst werden müssen. Die Systemveränderungen, die regelhaft nach einer Homöostasestörung zu beobachten sind, hängen ganz wesentlich von der Zeit ab, die seit dem Auftreten der Homöostasestörung vergangen ist (► **Abb. 2**). Im Folgenden soll ein Versuch unternommen werden, die verschiedenen Stadien der „kritischen“ Erkrankung aus klinischer Sicht genauer zu charakterisieren; damit soll dem behandelnden Arzt geholfen werden, eine stadiengerechte Ernährungstherapie durchzuführen. Bei der Einteilung der Stadiendauer handelt es sich jedoch nur um empirische Durchschnittswerte, die im Einzelfall über- oder unterschritten werden können (► **Tab. 3**).

Am Anfang steht – nach der Homöostasestörung – die Akutphase (Dauer insgesamt bis zu 7 Tage), die in eine frühe Akutphase (Dauer ca. 1–3 Tage, mit u. U. tödlichen Verlauf bei sehr schwerer Homöostasestörung) und eine späte Akutphase (Dauer ca. 2–4 Tage bei Überleben der frühen Akutphase) unterteilt werden kann. Die sich daran anschließende Postakutphase kann entweder als Rekonvaleszenzphase (Dauer >7 Tage) beschrieben werden, die in der Regel noch im primär versorgenden Krankenhaus verbracht wird. Nach der Rekonvaleszenzphase folgt die Rehabilitationsphase (Dauer mehrere Monate), in der speziell die zuvor erlittenen metabolischen Schäden wieder langsam repariert werden, und die in der Regel nicht mehr in der primär versorgenden Institution stattfindet. Alternativ kann die Postakutphase in eine chronische Phase übergehen (mit unsicherer zeitlicher Dauer), die durch ein persistierendes Organversagen und eine ungewisse Prognose (evtl. sekundär letaler Ausgang) charakterisiert ist. Dieser spezielle Verlauf wird auch als „Persistent Inflammatory, Immunosuppressed Catabolism Syndrome (PICS)“ definiert [17, 18]. Bei erneuter Homöostasestörung beginnt der Prozess erneut mit der Akutphase.



► **Abb. 1** Pathogenese des „kritisch kranken“ Patienten (nach [16]).

Die klinisch-intensivmedizinische Definition der einzelnen Phasen, auf die sich auch die in dieser Leitlinie gegebenen Empfehlungen beziehen, ist in ► **Tab. 3** aufgeführt. Es wird darauf hingewiesen, dass diese Definition das Ergebnis einer konsultierenden Diskussion der an der Leitlinie beteiligten Autoren darstellt.

3 Organisation der Ernährungstherapie

Frage: Soll ein Protokoll bei der Durchführung einer Ernährungstherapie zur Anwendung kommen?

EMPFEHLUNG 1

Die klinische Ernährungstherapie sollte unter Verwendung eines Protokolls erfolgen.

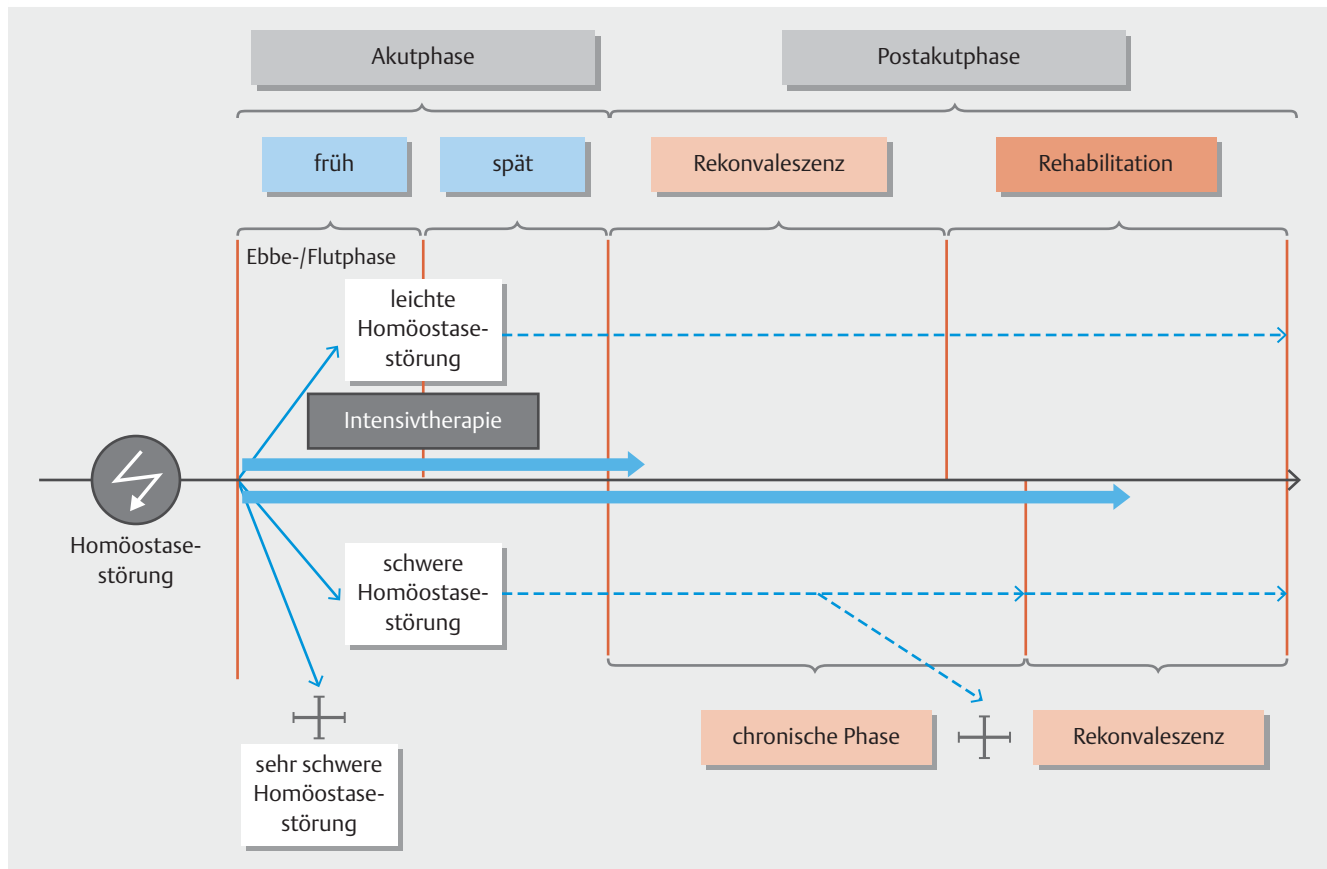
Starker Konsens (100%)

Kommentar: Mehrere Studien belegen, dass bei Verwendung eines an die örtlichen Gegebenheiten adaptierten Ernährungsprotokolls die enterale Ernährung früher beginnt, eine höhere Menge an Energie und Protein zugeführt wird und insgesamt

eine adäquatere (enterale) Ernährungstherapie möglich ist [19–24]. Solche Protokolle dienen insbesondere auch der sicheren Durchführung einer klinischen Ernährungstherapie und Prävention von Fehlern im Hinblick auf die metabolische und gastrointestinale Toleranz (z.B. Aspirationsrisiko unter enteraler Ernährung, Hyperalimentation unter parenteraler Ernährung).

In der sog. ACCEPT-Studie war die Einführung eines evidenzbasierten Ernährungsprotokolls mit einer signifikant geringeren Intensivverweildauer und einem Trend zur verringerten Mortalität assoziiert [22]. In 2 weiteren, cluster-randomisierten Studien gelang es dagegen trotz Ernährungsprotokoll nur, die Kalorien- und Proteinzufuhr um 15% zu erhöhen, ohne dass signifikante Effekte auf klinische Endpunkte beobachtet werden konnten [25, 26]. Eine Metaanalyse zweier randomisierter Studien in der ASPEN-Leitlinie zur Nützlichkeit eines enteralen Ernährungsprotokolls für Pflegekräfte konnte im Vergleich zur Abwesenheit eines solchen Protokolls eine verringerte Rate an nosokomialen Infektionen zeigen [2]. Auch unter parenteraler Ernährung konnten bei Verwendung entsprechender Protokolle weniger Komplikationen beobachtet werden (Literaturübersicht in der ASPEN-Leitlinie [2]).

Für den Aufbau der enteralen Ernährung werden insbesondere im angloamerikanischen Raum verschiedene Ernährungs-



► **Abb. 2** Phaseneinteilung des „kritischen“ Krankseins in Abhängigkeit vom Schweregrad der Homöostasestörung.

► **Tab. 3** Definition der Erkrankungsphasen im Verlauf einer kritischen Erkrankung.

Erkrankungsphase	Organdysfunktion	Inflammation	metabolischer Zustand	ungefähre Dauer/ Zeitraum (Tage)
Akutphase				
frühe Akutphase	schwere oder zunehmende (Mehr-)Organdysfunktion	progrediente Inflammation	katabol	1 – 3
späte Akutphase	stabile oder sich bessernde Organdysfunktion	regrediente Inflammation	katabol-anabol	2 – 4
Postakutphase				
Rekonvaleszenz/Rehabilitation	weitgehend wiederhergestellte Organfunktion	Resolution der Inflammation	anabol	> 7
chronische Phase	persistierende Organdysfunktion	persistierende Immunsuppression	katabol	> 7

Durch einen sog. „second hit“ (erneute Homöostasestörung) ist ein Rückschritt von der Postakut- in die Akutphase jederzeit möglich. Der Krankheitsverlauf eines jeden Patienten muss im Hinblick auf die inflammatorischen und metabolischen Veränderungen bzw. Veränderungen des Organversagens zu jedem Zeitpunkt individuell beachtet werden.

protokollstrategien wie die volumenbasierte Ernährung diskutiert. Laut der ASPEN-Leitlinie sollte ein Ernährungsprotokoll entworfen und implementiert werden, um die Zufuhr der Zielkalorien zu erhöhen (Empfehlung D3a, moderate Evidenz). Weiterhin kann eine volumenbasierte enterale Ernährung er-

wogen werden (Empfehlung D3b) [2]. Diese Strategie, die u. a. ein definiertes Volumen der enteralen Ernährung (z. B. ml Zufuhr pro Tag) vorgibt (und nicht z. B. ein fixes stündliches Ernährungsvolumen, also ml/h), und bei der somit die stündliche Laufrate (unter kontinuierlicher Substratinfusion) an Unter-

brechungen der Nahrungszufuhr angepasst wird, wurde bislang nur in 2 beobachtenden Studien untersucht. Dabei fand sich eine höhere Kalorien- und Proteinzufuhr unter volumenbasierter Ernährung [23, 27]. In der Studie von McClave u. Mitarbeitern war diese Strategie zusätzlich mit einer geringeren Rate an gastrointestinalen Komplikationen assoziiert [23]. Im Hinblick auf den Einsatz einer parenteralen Ernährung wird als Expertenmeinung der ASPEN-Leitlinie empfohlen, dass der Einsatz eines Protokolls und eines Ernährungsteams die Effektivität steigern und Risiken minimieren kann (Empfehlung H1). Summarisch entsprechen damit die Empfehlungen der DGEM den Empfehlungen der ASPEN zu diesem Fragenkomplex.

4 Beurteilung des Ernährungszustands

Frage: Soll der Ernährungszustand zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation abgeschätzt werden?

EMPFEHLUNG 2

Der Ernährungszustand sollte zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation abgeschätzt werden.

Starker Konsens (97 %)

Kommentar: Die ASPEN hat den Terminus „Mangelernährung“ ätiologiebasiert als Zustand einer verminderten Nahrungsaufnahme definiert, die zu einer Änderung von zell- und fettfreier Masse mit konsekutiv verminderter physischer und mentaler Funktion führt und eine schlechtere klinische Prognose bedingt [28, 29]. Dabei werden 3 sich überlappende Kategorien einer Mangelernährung unterschieden: a) ernährungsbedingt, b) bedingt durch eine chronische Erkrankung, c) bedingt durch eine akute Erkrankung. Der Intensivpatient fällt somit unter mindestens eine dieser Kategorien. Unabhängig von der Ätiologie benötigt jeder als mangelernährt identifizierte Patient eine bestimmte Form der Ernährungstherapie.

Die Sinnhaftigkeit der Abschätzung des Ernährungszustands zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation ergibt sich theoretisch aus 2 Aspekten, nämlich der prognostischen und der therapeutischen Relevanz.

Prognostische Relevanz des Ernährungszustands

Der Ernährungszustand sollte – unabhängig von anderen Prognoseinstrumenten – zum einen eine enge Assoziation mit der Mortalität und Morbidität aufweisen. Dies gilt heute als gesichert. Mogensen et al. konnten in einer retrospektiven Analyse an einem Kollektiv von 6518 kritisch kranken Patienten zeigen, dass Patienten mit einer Protein-Energie-Mangelernährung – definiert als krankheitsbedingte Gewichtsabnahme, Untergewicht, Verlust an Muskelmasse und verminderte Energie- oder Proteinaufnahme – im Vergleich zu der Gruppe ohne Mangelernährung ein doppelt so hohes Mortalitätsrisiko hatten [30]. In 2 weiteren Beobachtungsstudien wurde gezeigt, dass die Muskelmasse (zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation) bei beatmeten Patienten einen signifikanten Einfluss auf die Prognose hat [31, 32]. Die ESPEN hat bereits eine verminderte

Magermasse als alternatives Kriterium in ihre Definition der Mangelernährung aufgenommen [33]. Allerdings ist unklar, ob es sich dabei um eine echte Kausalität handelt oder nur um ein Epiphänomen (als Ausdruck einer schwereren Grunderkrankung). Obwohl bis heute nicht eindeutig geklärt ist, ob der Ernährungszustand den etablierten Prognosefaktoren (z.B. APACHE, SOFA etc.) überlegen ist bzw. ob die Miteinbeziehung des Ernährungszustands zusätzlich zu den etablierten Prognosefaktoren die Prognose verbessert, ist anzunehmen, dass dieses der Fall ist.

Therapeutische Relevanz des Ernährungszustands

Die Abschätzung des Ernährungszustands muss ferner eine therapeutische Relevanz aufweisen; z. B. sollte eine vorbestehende Mangelernährung zu einer Modifikation der Therapie und damit zu einer Verbesserung der Prognose „kritisch kranker“ Patienten führen. Bis heute fehlen jedoch große kontrollierte Studien zu diesem Thema. Eine kleine multizentrische, prospektive, randomisiert-kontrollierte Pilotstudie an 125 Patienten zeigte keine signifikanten Effekte einer höheren Kalorien- und Proteinzufuhr bei Patienten mit einem BMI <25 or ≥35 [34]. Bezüglich der allgemeinen ernährungsmedizinischen Konzepte bei mangelernährten Patienten sei auf die Kap. 6.2.6, 6.3.5 und 7.1.3, und bei adipösen Patienten auf das Kap. 11.2 verwiesen.

NUTRIC (Nutrition Risk in the Critically Ill) Score

Der NUTRIC-Score wurde nicht zur Bestimmung des Ernährungszustands, sondern zur Abschätzung des ernährungsmedizinischen Risikos entwickelt und beruht u. a. auf dem APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) II- und SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)-Score [35]. Beim NUTRIC-Score liegt die Schwelle zur Unterscheidung eines Patienten mit niedrigem oder hohem ernährungsbedingtem Risiko bei Werten ≥5 (mit und ohne Interleukin-6-Werte).

Bisher ist unklar, ob die Berechnung des NUTRIC-Scores therapeutische Relevanz besitzt. Dieses Konzept wurde bisher nicht prospektiv in randomisiert-kontrollierten Studien mit adäquater Fallzahl validiert. In 2 methodisch limitierten Beobachtungsstudien zeigte sich eine Assoziation zwischen der Intensität der Ernährungstherapie und der Prognose bei den Patienten, die gemäß NUTRIC-Score ein hohes ernährungsmedizinisches Risiko aufwiesen [36, 37]. Entsprechende Ergebnisse zeigten sich in der Post-hoc-Analyse der kontrollierten REDOX („Reducing deaths due to oxidative stress“)-Studie [38]. Diese Befunde stehen jedoch im Gegensatz zu den Ergebnissen der Post-hoc-Analyse der kontrollierten PermiT („Permissive Underfeeding versus Target Enteral Feeding in Adult Critically Ill Patients“)-Studie, welche untersuchte, ob die Höhe der Nicht-Eiweiß-Kalorienzufuhr die Prognose in Abhängigkeit vom NUTRIC-Score-Wert beeinflusste [39]. In dieser Studie wurde ein hohes ernährungsmedizinisches Risiko ab einem Score-Wert >4 angenommen. Es zeigte sich, dass die Prognose unabhängig von der Höhe der Kalorienzufuhr und unabhängig vom NUTRIC-Score war.

Trotz der bislang verfügbaren nur schwachen Evidenz empfiehlt die ASPEN-Leitlinie auf Basis einer Expertenmeinung, dass das Ernährungsrisiko anhand des NUTRIC-Scores bei Auf-

nahme bestimmt werden sollte. Zusätzlich sollten Komorbiditäten, gastrointestinale Funktion und Aspirationsrisiko zur Mitbeurteilung des ernährungsmedizinischen Risikos herangezogen werden (Empfehlungen A1 und A2) [2]. Zu kritisieren ist hier jedoch die Begründung, die nur auf Beobachtungsstudien fußt (s. auch Kap. 1.4.2).

Schlussfolgerung

Die Abschätzung des Ernährungszustands dient zuallerst als Hinweis für eine besondere Sorgfalt im Rahmen der ernährungsmedizinischen Therapie. Mangelernährte Patienten benötigen eine besonders gründliche Beachtung der Indikation bzw. der individuellen metabolischen Toleranz einer klinischen Ernährung. Die Durchführung der Abschätzung sollte bei Aufnahme erfolgen und richtet sich nach den lokalen Gegebenheiten. Der NUTRIC-Score ist aus Sicht der Leitliniengruppe vor evidenzbasiertem Hintergrund nicht zur Abschätzung des Ernährungszustands und dem weiteren ernährungstherapeutischen Vorgehen geeignet.

Frage: Wie soll der Ernährungszustand zum Zeitpunkt der Aufnahme und während des Aufenthalts auf der Intensivstation eingeschätzt werden?

EMPFEHLUNG 3A

Zum Zeitpunkt der Aufnahme können die aktuellen Kriterien der krankheitsspezifischen Mangelernährung der DGEM bzw. das SGA (Subjective Global Assessment) zur Einschätzung des Ernährungszustands herangezogen werden.

Konsens (88 %)

EMPFEHLUNG 3B

Nicht-invasive serielle Untersuchungen der Skelettmuskelmasse mittels Sonografie/MRT/CT können dazu beitragen, den Ernährungszustand zum Aufnahmezeitpunkt als auch während des Intensivaufenthalts einzuschätzen.

Konsens (78 %)

Kommentar:

Einschätzung des Ernährungszustands zum Aufnahmezeitpunkt

Die DGEM hat kürzlich folgende Kriterien zur Diagnose einer krankheitsspezifischen Mangelernährung definiert: (i) BMI $<18,5 \text{ kg/m}^2$, oder (ii) ungewollter Gewichtsverlust $>10\%$ in den letzten 3–6 Monaten, oder (iii) BMI $<20 \text{ kg/m}^2$ und ungewollter Gewichtsverlust $>5\%$ in den letzten 3–6 Monaten, oder (iv) Nahrungskarenz >7 Tage. Liegt vor der Homöostasesstörung eine subklinische, milde oder mäßige chronische Inflammation vor, so kann alternativ auch dann eine Mangelernährung diagnostiziert werden, wenn eine reduzierte Energieaufnahme $\leq 75\%$ des geschätzten Energiebedarfs für ≥ 1 Monat vorliegt, oder wenn Hinweise für eine verminderte Muskelmas-

se bestehen: Armmuskelfläche <10 . Perzentile (oder Kreatinin-Größen-Index $<80\%$) in Verbindung mit den laborchemischen Zeichen einer Krankheitsaktivität (z. B. „Crohn's Disease Activity Index“) [40]. Die ASPEN-Leitlinie empfiehlt jedoch – auf Basis einer Expertenmeinung –, derartige traditionelle Kriterien nicht anzuwenden (Empfehlungen A2) [2]. Es ist allerdings nicht nachvollziehbar, warum die DGEM-Kriterien unmittelbar nach Homöostasesstörung (also vor Ausprägung des kapillären Lecks) bzw. anamnestisch vor Homöostasesstörung nicht anwendbar sein sollten.

Alternativ kann der Ernährungszustand zum Zeitpunkt der Aufnahme auch durch das „Subjective Global Assessment“ (SGA) [41] eingeschätzt werden. Darüber hinaus steht das NRS (Nutritional Risk Screening) – 2002 zur Verfügung, welches von der ESPEN empfohlen wird. Das NRS umfasst als Kriterien für eine Mangelernährung einen BMI $\leq 20,5 \text{ kg/m}^2$, einen Gewichtsverlust $>5\%$ während der letzten 3 Monate, eine verminderte Nahrungsaufnahme und die Krankheitsintensität [42]. Werte >3 kennzeichnen einen Risikopatienten, Werte ≥ 5 einen Hochrisikopatienten. Der NRS-Score ist aus Sicht der Leitliniengruppe jedoch nicht für den kritisch kranken Patienten bzw. die hier definierte Zielpopulation geeignet, da per se im Scoresystem eine schwere Erkrankung mit 3 Punkten bewertet wird und somit bei unserer Zielpopulation immer ein Risiko für eine Mangelernährung vorliegen würde.

Die DGEM- bzw. SGA-Kriterien können durch eine (nicht) invasive Bestimmung der Muskelmasse mithilfe einer Computertomografie (CT), Magnetresonanztomografie (MRT) oder einer Sonografie ergänzt werden. Innerhalb dieser Verfahren ist die Bestimmung der Muskelmasse per CT oder Sonografie sicherlich am weitesten fortgeschritten. Die CT-Methode ist allerdings noch nicht sehr verbreitet und wird aus Kosten- und Strahlenschutzgründen nur dann durchgeführt werden, wenn eine Indikation für eine solche Untersuchung aus anderen klinischen Gründen besteht und eine entsprechende Expertise lokal verfügbar ist. Auch muss berücksichtigt werden, dass ein generalisiertes, durch Infektion/Inflammation ausgelöstes, kapilläres Leck die Aussagekraft morphologischer Methoden wie der CT oder der Sonografie, aber auch z. B. der Bioimpedanzanalyse, die die Körperzusammensetzung indirekt mittels des Phasenwinkels bestimmt und biochemischer Marker einschränkt; Volumina korrelieren dann nicht mehr mit der Proteinmasse und es wären spezifische Adjustierungen an den Wassergehalt eines einzelnen Kompartiments durchzuführen [43–47].

Einschätzung des Ernährungszustands im Verlauf

Apparative Methoden (CT, Sonografie) können auch im Verlauf semiquantitativ, z. B. mittels serieller Messungen, die summarische Effizienz der antikatabolen Therapien (Therapie der Grunderkrankung [Sepsis, Inflammation] + Ernährungstherapie) abschätzen [48–51]. Wurden solche quantitativen Befunde bereits zum Aufnahmezeitpunkt erhoben, können sie dann auch zur Verlaufskontrolle eingesetzt werden und unterstützend den Erfolg einer Ernährungstherapie validieren.

5 Indikation für eine klinische Ernährungstherapie

Frage: Bei welchen kritisch kranken Patienten besteht die Indikation für eine klinische Ernährungstherapie?

EMPFEHLUNG 4

Bei Patienten, bei denen keine bedarfsdeckende orale Ernährung innerhalb der frühen Akutphase der kritischen Erkrankung absehbar ist, sollte eine klinische Ernährungstherapie innerhalb von etwa 24 h nach Aufnahme begonnen werden (unter Berücksichtigung des Kalorien- und Protein-/Aminosäureziels in der Akutphase und der individuellen metabolischen Toleranz, vgl. **Empfehlung 9a–c und 14a–c**).

Konsens (89%)

Kommentar: Bis heute existieren keine randomisierten Studien, die für die Akutphase eine frühe klinische Ernährung mit einer absoluten Kalorienabstinenz verglichen haben. In der Beobachtungsstudie von Reignier et al. [52] wurden 1171 Patienten, bei denen die medizinische Ernährungstherapie in der frühen Akutphase (<48 h nach Intubation, systolischer arterieller Blutdruck <90 mmHg) begonnen worden war, mit 1861 Patienten verglichen, bei denen die medizinische Ernährungstherapie erst in der späten Akutphase (>48 h nach Intubation) begonnen worden war. Mittels Multivarianzanalyse konnte gezeigt werden, dass die frühe klinische Ernährung mit einer signifikant reduzierten 28-Tages-Mortalität verbunden war (bei jedoch gleichzeitig erhöhtem Risiko, eine ventilatorassoziierte Pneumonie [VAP] zu entwickeln). Ähnliche Ergebnisse (reduzierte Krankenhausmortalität) fanden sich in der Beobachtungsstudie von Khalid et al. [53], in der ein früher (<48 nach Beginn der Akutphase) mit einem späten Beginn der Ernährungstherapie bei 1174 katecholaminpflichtigen Patienten verglichen wurde. Allerdings gelten speziell für diese Studien die für die Beobachtungsstudien unter **Kap. 1.4.2** genannten üblichen Limitationen (speziell das „Confounding by Indication“).

Die Metaanalyse von 15 kleinen kontrollierten Studien von Koretz [54] kam zu der Schlussfolgerung, dass „keine überzeugende Evidenz für den Einsatz einer frühen Ernährung bei kritisch Kranken vorliegt“. Zu einem ähnlichen Ergebnis (unveränderte Mortalität/Morbidität) kam die SSC-Leitlinie auf der Basis von 11 kleineren Studien [4]. Sowohl die ASPEN-Leitlinie („Empfehlung B1“) [2] als auch die ESICM-Leitlinie („Question 1B“) [3] empfehlen jedoch anhand eigener Metaanalysen von 21 bzw. 14 kleinen kontrollierten Studien aufgrund der besseren Prognose eine frühe (enterale) Ernährung. Zu einem ähnlichen Ergebnis (geringere Morbidität/Mortalität unter früher im Vergleich zu später [enteraler] Ernährung) kam auch die Metaanalyse von Tian et al. [55], welche insgesamt 6 Studien mit 236 Patienten auswertete. Die SSC-Leitlinie empfiehlt trotz fehlender Studienevidenz aufgrund ihrer Metaanalyse bei unselektionierten Intensivpatienten eine frühe enterale Ernährung auf der Basis eines „Nihil Nocere“ [4].

Alle 5 Metaanalysen sind jedoch aus Sicht der Fragestellung nicht weiterführend, da bei der Mehrzahl der eingeschlossenen Studien a) ein hoher Bias besteht (kleine Fallzahl, keine Verblindung) und b) nicht eine absolute Nüchternheit, sondern sehr oft nur eine deutlich hypokalorische Ernährung (ca. 30 % des kalorischen Ziels) mit einer mäßig hypokalorischen Ernährung (frühe enterale Ernährung mit Zufuhr von 50–70 % des kalorischen Ziels) in der Akutphase verglichen wurde. Somit können die Ergebnisse nicht auf die Nützlichkeit einer frühen minimalen Ernährung (z. B. enterale „Zottenernährung“) bezogen werden, sondern nur auf den Nutzen einer frühen mäßig hypokalorischen Ernährung. Dieses Argument wird auch durch die Metaanalyse von Tian et al. [55] unterstützt, die zeigte, dass eine frühe (enterale) Ernährung im Vergleich zu einer gleichwertigen parenteralen Ernährung keinen Vorteil bietet.

Die ASPEN-Leitlinie [2] empfiehlt ferner auf der Basis einer Expertenmeinung, dass Patienten, die bei Aufnahme nicht mangelernährt sind bzw. die ein niedriges ernährungsmedizinisches Risiko (z. B. NRS 2002 ≤ 3 or NUTRIC score ≤ 5) aufweisen, und die sich nicht ausreichend spontan ernähren können, in der ersten Woche ihres Aufenthalts auf der Intensivstation keine spezielle klinische Ernährung benötigen (Empfehlung C1).

Diese Empfehlung stellt einen Widerspruch zu der Empfehlung B1 der ASPEN-Leitlinie [2] dar, und wird auch nicht durch die Ergebnisse der zugehörigen Metaanalyse der ASPEN sowie durch die Ergebnisse der Metaanalyse der ESICM-Leitlinie („Question 1B“) [3] unterstützt. Diese Metaanalysen zeigen nämlich nur (wenn aus kalorischer Sicht betrachtet), dass eine mäßig hypokalorische (enterale) Ernährung (50–70 % des kalorischen Ziels) einer schwer hypokalorischen Ernährung (ca. 30 % des kalorischen Ziels) überlegen ist, und nicht, dass auf eine komplette Nahrungszufuhr in diesem Krankheitsstadium verzichtet werden kann.

Aus Sicht der Höhe der Kalorienzufuhr (schwer vs. mäßig hypokalorisch) zeigen auch 3 weitere Metaanalysen [56–58], dass eine schwere hypokalorische Ernährung in der Akutphase (als Äquivalent zu einer verzögerten enteralen Ernährung oder zu einem kompletten Ernährungsverzicht) schädlich ist. Dieses Erkenntnis war zumindest in der Metaanalyse von Choi et al. [56] unabhängig vom BMI.

Detaillierte Empfehlungen zum Applikationsweg der klinischen Ernährung (enteral bzw. parenteral) finden sich in **Kap. 7**. Bei enteraler Ernährung sind entsprechende Kontraindikationen zu beachten (**Kap. 7.2.1**).

6 Festlegung der ernährungs-therapeutischen Ziele

6.1 Bestimmung des Energieumsatzes bzw. des Kalorienziels

Frage: Welches Verfahren sollte zur Bestimmung des Energieumsatzes verwendet werden?

EMPFEHLUNG 5A

Zur Bestimmung des Energieumsatzes/kalorischen Ziels sollte die indirekte Kalorimetrie eingesetzt werden.

Starker Konsens (100%)

EMPFEHLUNG 5B

Wenn keine Kalorimetrie zur Verfügung steht, sollte in der Akutphase der Energieumsatz bzw. das kalorische Ziel bei nicht adipösen kritisch kranken Patienten (BMI <30 kg/m²) mit 24 kcal/kg aktuelles Körpergewicht/Tag geschätzt werden. Komplexe Formeln zur Berechnung des Energieumsatzes sollten nicht angewendet werden.

Konsens (86%)

EMPFEHLUNG 5C

Alternativ kann der Energieumsatz bzw. das kalorische Ziel über die CO₂-Produktionsrate (VCO₂-Methode) ermittelt werden, wenn keine Kalorimetrie zur Verfügung steht.

Konsens (87,5%)

Kommentar: Der Energieumsatz kritisch kranker Patienten ist nicht konstant, sondern dynamisch und kann je nach Krankheitszustand hohe intra- als auch interindividuelle Schwankungen aufweisen [59]. Er verläuft bei vielen Patienten kurvenförmig, mit einem initialen Anstieg und nachfolgendem allmählichen Abfall, kann aber bei Patienten mit einer Sepsis oder septischem Schock auch normal oder sogar erniedrigt sein [60]. Die indirekte Kalorimetrie ist die einzige zuverlässige Methode zur Bestimmung des Energieumsatzes. Allerdings gibt es sowohl patientenseitige als auch technische Probleme bei der Durchführung [61, 62]. Bei einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (F_IO₂) von ≥60% liefert die indirekte Kalorimetrie keine korrekten Werte. Das in der Literatur als Goldstandard bezeichnete und auch bei beatmeten Patienten validierte Gerät, der Deltatrac®, ist seit einigen Jahren nicht mehr verfügbar und ältere Geräte werden nicht mehr gewartet. Studien zur Validierung von Nachfolgegeräten zeigen dabei geräteabhängig eine Varianz von lediglich bis zu 100 kcal und Tag in den Messergebnissen zum Energieumsatz im Vergleich zum Goldstandard [63–65]. Ein weiteres neu entwickeltes Gerät mit verbesserter Messtechnologie und einfacherer Bedienbarkeit ist zur-

zeit im Rahmen einer durch die ESPEN geförderten Arbeitsgruppe in der Überprüfung [66].

Mit der Kalorimetrie wird der Ruheenergieumsatz („resting energy expenditure“, REE) gemessen, der bei kritisch kranken Patienten ohne Multiplikation mit einem „Bewegungsfaktor“ („physical activity level“) als Steuerungsgröße für die Energiezufuhr verwendet wird, wobei der REE (also das kalorische Ziel) nicht automatisch die Höhe der Energiezufuhr vorgibt (bzgl. der Höhe der Energiezufuhr [% des kalorischen Ziels] in den verschiedenen Krankheitsphasen vgl. Kap. 6.2 und 6.3).

Die Messung des Energieumsatzes ist der Anwendung von prädiktiven Formeln deutlich überlegen. In einer neueren Übersichtsarbeit [67] wurden 18 Studien mit 160 Variationen von 13 Formeln ausgewertet. Im Gruppenmittel hatten 38% und 12% der Studien den Energieumsatz um mehr als 10% unterschätzt respektive überschätzt. Auf individueller Ebene haben die Formeln den Energieumsatz allerdings in 13–90% der Fälle unter- bzw. 0–88% überschätzt. Aus diesem Grund sollten aufwendige Formeln zur Bestimmung des Energieumsatzes nicht angewendet werden.

Allerdings konnte bis heute nicht gezeigt werden, dass eine Steuerung der Ernährungstherapie mittels indirekter Kalorimetrie auch die Prognose verbessert. Nur 2 randomisierte Studien wurden bzgl. dieser Fragestellung bisher durchgeführt. In der Studie von Singer et al. 2011 [68] kam es unter Verwendung der indirekten Kalorimetrie zu einer Verbesserung der Mortalität, wobei sich jedoch die Morbidität gleichzeitig verschlechterte. In der Studie von Allingstrup et al. 2017 [69] blieb trotz Therapiesteuerung mittels indirekter Kalorimetrie die Prognose unverändert. Die Ergebnisse beider Studien sind jedoch dadurch limitiert, dass unter Verwendung der indirekten Kalorimetrie gleichzeitig in der Akutphase eine isokalorische Ernährung erfolgte, die möglicherweise die Prognose verschlechtert (vgl. Kap. 6.2.2).

Steht die indirekte Kalorimetrie in der klinischen Praxis nicht zur Verfügung, sollte pragmatisch der Energieumsatz (das kalorische Ziel) für die Akutphase bei nicht adipösen kritisch Kranken mit 24 kcal/kg KG und Tag geschätzt werden, mit einer Steigerung bis auf 36 kcal/kg und Tag in der Rekonvaleszenz- bzw. Rehabilitationsphase.

Die Schätzformel von 24 kcal/kg aktuelles Körpergewicht (KG) und Tag hat bei kontinuierlicher Ernährung über 24 h mit einer Standardnährlösung (1 kcal/ml) den mathematisch einfachen Vorteil, dass die Laufrate in ml/h dem aktuellen KG entspricht. In einer Studie aus Deutschland aus dem Jahre 2004 lag der mittlere REE von gesunden Männern und Frauen mit einem BMI von 25–30 und einem Alter von 50 Jahren bei 21,7 bzw. 21,3 kcal/kg aktuelles KG und Tag [70]. Im Vergleich dazu ist der Wert von 24 kcal/kg aktuelles KG und Tag höher angesetzt. Diese Umsatzrate berücksichtigt jedoch die Steigerung des Energieumsatzes im Rahmen der metabolischen Sekundärreaktionen und entspricht zumindest im Mittel den mit indirekter Kalorimetrie bei kritisch kranken Patienten in der Akutphase gemessenen tatsächlichen Umsatzraten [68, 69, 71–74]. In der Rehabilitationsphase (speziell in Verbindung mit physikalischer Therapie) wurden deutlich höhere Umsatzraten (bis zu 36 kcal/kg Tag) beobachtet [75].

Der Energieumsatz kann näherungsweise auch über die in einigen Beatmungsgeräten implementierte Messung der CO_2 -Produktion (VCO_2) bestimmt werden. Hierbei wird der nicht zu messende Sauerstoffverbrauch (VO_2) mathematisch durch den Quotienten VCO_2/RQ (respiratorischer Quotient) ersetzt. Der eigentlich variierende RQ wird dabei gemittelt aus den 3 Hauptmakronährstoffen ($\text{RQ} = 1 + 0,809 + 0,707/3 = 0,84$) als konstant vorausgesetzt und die Weir-Formel entsprechend modifiziert [62]. Diese Methode zeigte sich in einigen Beobachtungsstudien als validere Alternative zur Verwendung etablierter Schätzformeln [76–78]. Die Validität dieser alternativen Methode lässt sich zusätzlich erhöhen, wenn der aus der täglich verordneten Makronährstoffzufuhr beeinflusste RQ genauer berechnet wird [79]. Auch bei Nutzung der sog. EE- VCO_2 -Methode müssen die inherenten Limitationen der VCO_2 -Messung und des gemittelten RQ berücksichtigt werden [80]; insgesamt ist eine valide Bestimmung des Energieumsatzes (Abweichung < 10 % im Vergleich zur indirekten Kalorimetrie) bei etwa $\frac{3}{4}$ der Patienten zu erwarten [81].

Der gemessene oder geschätzte Energieumsatz (also das Kalorienziel) ist jedoch nicht der alleinige Parameter für die Bestimmung der Energiezufuhr. Die meisten Patienten befinden sich in der Akutphase in einer mehr oder minder ausgeprägten Katabolie, gekennzeichnet durch eine ausgeprägte Glukoneogenese/Glykogenolyse in der Leber, eine ebenso ausgeprägte Proteolyse in der Muskulatur und eine Lipolyse im Fettgewebe. Dies entspricht einer endogenen Substratproduktion, die evolutionär erworben wurde, um den Körper auch bei fehlender exogener Substratzufuhr ausreichend versorgen zu können. Viele Studien haben gezeigt, dass trotz der unter intensivmedizinischen Bedingungen möglichen exogenen Substratzufuhr diese endogene Substratproduktion nicht wesentlich reduziert werden kann [82]. Somit erscheint es sinnvoll, bei der Energiezufuhr neben dem kalorischen Ziel immer auch die individuelle metabolische Toleranz des Patienten zu berücksichtigen (s. auch Kap. 6.2.3 und 6.3.2).

Übereinstimmend mit unseren Empfehlungen empfiehlt auch die ASPEN den Einsatz einer indirekten Kalorimetrie zu erwägen (Empfehlung A3a, niedrige Evidenz) [2]. Im Gegensatz zu unseren o. g. Empfehlungen kann laut ASPEN-Leitlinie als Alternative eine Schätzformel mit 25–30 kcal/kg Tag für die Bestimmung des Energieumsatzes verwendet werden (Empfehlung A3b) [2]. Eine Differenzierung zwischen einzelnen Krankheitsphasen wird in der ASPEN-Leitlinie nicht vorgenommen. Für unsere Empfehlung von 24 kcal/kg Tag in der Akutphase spricht die Tatsache, dass sich in der Akutphase diese Umsatzrate im Mittel mit der deckt, die tatsächlich mittels indirekter Kalorimetrie bei kritisch Kranken gemessen wurde. Obwohl qualitativ hochwertige Studien zur konkreten Beantwortung der Frage fehlen, hält die Leitliniengruppe eine „sollte“-Empfehlung für gerechtfertigt.

Bezüglich der Bestimmung des Energieumsatzes adipöser kritisch kranker Patienten verweisen wir auf Kap. 11.2.

Frage: Welches Körpergewicht sollte bei Anwendung der Schätzformel berücksichtigt werden?

EMPFEHLUNG 6

Bei nicht adipösen Patienten ($\text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$) kann das aktuelle Körpergewicht als Berechnungsgrundlage bei Einsatz der Schätzformel verwendet werden.

Starker Konsens (94 %)

Kommentar: Alle Formeln, die zur Schätzung des Energieumsatzes bzw. zur Abschätzung des Ernährungszustands entwickelt wurden, beziehen sich auf das aktuelle und nicht auf das ideale KG. Welches KG als Berechnungsgrundlage für adipöse Patienten dient, wird in Kap. 11.2 behandelt. Bezugsgröße für das aktuelle KG ist das KG, welches vor Homöostasestörung vorlag. Bei bereits hyperhydrierten Patienten („capillary leak“, Herzinsuffizienz) müssen klinisch evidente sekundäre Ödeme/Aszites/Ergüsse berücksichtigt und vom aktuellen Gewicht abgezogen werden.

6.2 Festlegung der Kalorienzufuhr

6.2.1 Makronährstoffe zur Berechnung der Kalorienzufuhr

Frage: Welche Makronährstoffe sollten bei der Festlegung der Kalorienzufuhr berücksichtigt werden?

EMPFEHLUNG 7

Sowohl beim Einsatz von enteralen als auch parenteralen Produkten sollten die Gesamtkalorien aller Makronährstoffe (inklusive Protein/Aminosäuren) berücksichtigt werden.

Starker Konsens (94 %)

Kommentar: Aktuell sind bei enteralen Produkten die totalen Kalorien aufgelistet, bei parenteralen Produkten häufig nur die Nicht-Protein-Kalorien. Dies geschieht in der Annahme, dass die zugeführten Aminosäuren anabol verwendet werden (ein Argument, dass für das zugeführte Protein der enteralen Ernährung natürlich genau so gelten würde). Die zugeführten Aminosäuren bzw. Proteine können jedoch auch als Energielieferanten dienen [83]. Aus diesem Grund sollten auch bei parenteraler Ernährung die totalen und nicht nur die Nicht-Protein-Kalorien in die Berechnung der Gesamtkalorienmenge mit einbezogen werden. Obwohl qualitativ hochwertige Studien zur konkreten Beantwortung der Frage fehlen, hält die Leitliniengruppe eine „sollte“-Empfehlung für gerechtfertigt.

Die zugeführten Aminosäuren (AS) bzw. Proteine können nicht als Substitution der gleichen Menge endogener katabolierter Proteine gesehen werden. Selbst unter aggressivster enteraler Ernährungstherapie (40 kcal/kg Tag, 1,6 g Protein/kg Tag) reduziert sich – im Vergleich zum Nüchternzustand – die erhöhte endogene Eiweißkatabolie z. B. von Verbrennungspatienten um nicht mehr als 15 % [84]; ähnliche Beobach-

tungen wurden auch unter aggressiver parenteraler Ernährung (30–57 kcal/kg Tag, 1,5–1,9 g AS/kg Tag) mehrfach gemacht [85–89], d. h. es kommt in der Akutphase in der Regel zu einer massiven Eiweißüberlastung und so gut wie nie zu einer 1:1-Substitution.

Frage: Sollen Kalorien, die nicht im Rahmen einer klinischen Ernährung zugeführt werden, bei der Festlegung der Kalorienzufuhr berücksichtigt werden?

EMPFEHLUNG 8

Die Zufuhr nicht ernährungsbedingter Kalorien (Sedierung mit Propofol, Einsatz einer Citratdialyse) sollte bei der Berechnung der Gesamtkalorienzufuhr berücksichtigt werden.

Starker Konsens (91 %)

Kommentar: Der Einsatz von Propofol zur Sedierung von kritisch kranken Patienten kann je nach verwendeter Dosierung einen relevanten Anteil an der Gesamtkalorienzufuhr haben. Beispielhaft hat 2 % Propofol einen Fettanteil von 0,1 g Fett/ml, sodass die Fettzufuhr bei einer Laufrate von 20 ml/h 48 g Fett pro Tag und somit bei einem Kaloriengehalt von ca. 9 kcal/1 g Fett einer Kalorienzufuhr von 432 kcal/Tag entspricht.

Tri-Natrium-Citrat ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$), üblicherweise eingesetzt zur regionalen Antikoagulation bei Nierenersatztherapie, stellt ebenso wie Propofol eine nicht ernährungsbedingte Kalorienquelle dar. Dabei hängt die tatsächlich durch die Citrat-Antikoagulation zugeführte Kalorienmenge von mehreren Faktoren ab, wie z. B. der notwendigen Citratkonzentration und Infusionsrate bzw. Blutfluss, der Filtrationsfraktion im Ultrafiltrat pro Zeiteinheit („Sieving-Koeffizient“) und dem eingesetzten Filter. Citrat wird rasch im Citratzyklus metabolisiert, insbesondere in der Leber, der Skelettmuskulatur und im renalen Kortex [90, 91]. Beispielhaft kann eine Tri-Natrium-Citrat-Lösung 0,59 kcal/mmol (entsprechend 3 kcal/g bzw. approximativ bei einer durchschnittlichen Zufuhr von 11–20 mmol/h entsprechend 150–280 kcal am Tag) enthalten.

In einer retrospektiven Analyse an 687 kritisch kranken Patienten führte eine Sedierung mit Propofol zu einer zusätzlichen Kalorienzufuhr von 146 ± 117 kcal/d, entsprechend 17 % der Gesamtkalorienzufuhr [92]. Eine weitere retrospektive Studie an 146 kritisch kranken Patienten zeigte, dass der mittlere Anteil von Propofol und Citrat an der Gesamtkalorienzufuhr bei 6–18 % in den ersten 7 Tagen nach Intensivaufnahme lag und somit im individuellen Fall bis zu ein Drittel der Gesamtkalorienzufuhr betrug [93].

Obwohl qualitativ hochwertige Studien zur konkreten Beantwortung der Frage fehlen, hält die Leitliniengruppe eine „sollte“-Empfehlung für gerechtfertigt.

6.2.2 Kalorienzufuhr in der Akutphase

Frage: Wie hoch soll die Kalorienzufuhr in der Akutphase sein?

EMPFEHLUNG 9A

Die Kalorienzufuhr sollte mit 75 % des gemessenen oder geschätzten Energieumsatzes (also des Kalorienziels) beginnen, und sollte entsprechend der individuellen metabolischen Toleranz so gesteigert werden, dass bis zum Ende der Akutphase (4–7 Tage nach Beginn der kritischen Erkrankung) 100 % des Kalorienziels erreicht werden.

Starker Konsens (94 %)

EMPFEHLUNG 9B

Bei eindeutigen Zeichen einer individuellen metabolischen Intoleranz (Blutzuckerspiegel >180 mg/dl trotz einer Insulinzufuhr von >4 IE/h, Plasma-Phosphatkonzentration $<0,65$ mmol/l) sollte die Kalorien-/Makronährstoffzufuhr so weit reduziert werden, bis eine Toleranz erreicht ist bzw. keine Phosphat-Supplementierung mehr notwendig ist (vgl. **Kap. 6.2.3**).

Starker Konsens (97 %)

EMPFEHLUNG 9C

Bei nicht beherrschbarer Intoleranz (vgl. **Empfehlung 9b**) kann eine komplette Unterbrechung der Kalorienzufuhr bzw. auch eine dann notwendige weitere Steigerung der Insulinzufuhr zur Blutzuckerkontrolle nötig sein.

Starker Konsens (94 %)

Kommentar: Für die Empfehlung zur Kalorienzufuhr bei adipösen Patienten wird auf **Kap. 11.2** verwiesen. Ein Ziel der Ernährungstherapie in der Akutphase ist es, durch exogene Substratzufuhr die endogene Substratproduktion (speziell den Verlust von Muskeleiweiß) zu minimieren, ohne dass aus der Summe aus endogener und exogener Substratzufuhr eine Hyperalimentation resultiert. Dies bedeutet, dass in der Akutphase und in Abhängigkeit von der metabolischen Toleranz die Energiezufuhr oft unter dem gemessenen oder geschätzten Energieumsatz liegen wird [94]. Es gibt allerdings bis heute keine bettseitige Methode, das Ausmaß der endogenen Substratproduktion exakt zu bestimmen, sodass sie sich klinisch bislang nur anhand der Blutglukosespiegel bzw. dem Insulinbedarf und Triglyzeridspiegel grob abschätzen lässt.

Bei der Festlegung der Menge an zuzuführenden Kalorien muss also berücksichtigt werden, dass in der Akut- und Subakutphase nicht von einem 1:1-Ersatz der endogenen Substrate durch exogene Nahrung ausgegangen werden kann. Dabei ist jedoch nicht genau geklärt, wann wie viel Prozent des tatsächlich gemessenen Energieumsatzes (30–50 %, 50–70 % oder 70–100 %) konkret als Kalorien zugeführt werden sollten und

► **Tab. 4** Beobachtungsstudien (n > 300) zur Assoziation einer unterschiedlichen Kalorienzufuhr mit der Prognose kritisch kranker Patienten.

Studie	Zahl der Patienten	Design	Einschlusskriterien	interessierende Variable	primäre abhängige Variable (I)	sekundäre abhängige Variable (II)	Ergebnis
Alberda et al. 2009 [96]	2772	retrospektiv multizentrisch	MV, ITS-LOS > 3 Tage	Kalorienzufuhr (EE/PE) zwischen Tag 1 und 12 (MW) (pro 1000 kcal/Tag)	60-Tages-KHS-Mortalität	VFD	sign. negative (I) bzw. positive (II) lineare Assoziation nur falls BMI < 25 oder ≥ 35
Arabi et al. 2010 [101]	523	retrospektiv multizentrisch Post-hoc-RCT	ITS-Aufenthalt, BZ > 110 mg/dl	Kalorienzufuhr (EE/PE) zwischen Tag 1 und 7: % Ziel/Tag in Tertilen (3. vs. 1. Tertile)	KHS-Mortalität	nosokomiale Infekte, Dauer MV, ITS/KHS-LOS	sign. positive Assoziation mit (I) und (II)
Heyland et al. 2011 [116]	7872	retrospektiv multizentrisch	MV, ITS-LOS > 3 Tage	Kalorienzufuhr (EE/PE) zwischen Tag 1 und 12 (MW von % Ziel/Tag)	60-Tages-KHS-Mortalität		sign. negative Assoziation mit (I)
Kutsogiannis et al. 2011 [100]	2920	retrospektiv multizentrisch	MV, frühe EE, ITS-LOS > 3 Tage	EE + PE vor oder nach Tag 2 (81 % Kalorien Ziel) vs. EE (63 % Ziel)	60-Tages-KHS-Mortalität		sign. positive Assoziation mit (I)
Weijls et al. 2012 [71]	886	prospektiv monozentrisch	vorhergesagte Dauer der MV > 4 Tage	Kalorienzufuhr (EE/PE) während MV: Ziel/Tag erreicht (ja/nein)	28-Tages-Mortalität		keine Assoziation mit (I)
Elke et al. 2013 [99]	353	retrospektiv multizentrisch Post-hoc-RCT	Sepsis; ITS-LOS > 7 Tage	Kalorienzufuhr (EE/PE) zwischen Tag 1 und 21 (90 % vs. 60 % Ziel/Tag)	90-Tages-Mortalität	nosokomiale Infekte	sign. positive Assoziation mit (I) und (II)
Bellomo et al. 2014 [97]	1456	retrospektiv multizentrisch Post-hoc-RCT	akutes Nierenversagen	Nicht-Protein-Kalorien während ITS-Aufenthalt (max. 28 Tage): pro Δ 100 kcal/Tag)	90-Tages-Mortalität	Tage ohne RRT/Aufenthalt auf ITS	marginal (p = 0,06) sign. negative Assoziation mit (I), keine Assoziation mit (II)
Elke et al. 2014 [95]	2270	retrospektiv multizentrisch	MV, ITS-LOS > 3 Tage	Kalorienzufuhr (EE/PE) an Tag 1 und 12 (MW) (pro Δ 1000 kcal/Tag)	60-Tages-KHS-Mortalität	VFD	sign. negative (I) bzw. positive (II) lineare Assoziation
Weijls et al. 2014 [72]	843	retrospektiv monozentrisch	vorhergesagte Dauer der MV > 4 Tage	Kalorienzufuhr (EE/PE) an Tag 4: > 110 % (IKG) vs. ≤ 110 % Ziel	KHS-Mortalität		sign. positive Assoziation mit (I) falls keine Sepsis; keine Assoziation mit (I) bei Sepsis
Crosara et al. 2015 [98]	1004	retrospektiv multizentrisch Post-hoc-RCT	ITS-Aufenthalt	Kalorienzufuhr (EE/PE) während ITS-Aufenthalt: kcal/kg und Tag in Quartilen	KHS-Mortalität	KHS-LOS	sign. nicht lineare Assoziation mit (I) (Minimum bei 25 – 50 % des Ziels), sign. positive Assoziation mit (II)

► Tab. 4 (Fortsetzung)

Studie	Zahl der Patienten	Design	Einschlusskriterien	interessierende Variable	primäre abhängige Variable (I)	sekundäre abhängige Variable (II)	Ergebnis
Reignier et al. 2015 [52]	1398	retrospektiv multizentrisch	MV > 3 Tage, RRA < 90 mmHg, keine viszeralchir. Patienten	Kalorienzufuhr (EE/PE) an Tag 2 und 3: ≥ 20 vs. < 20 kcal/kg und Tag	28-Tages-Mortalität	Häufigkeit von VAP	keine Assoziation mit (I) und (II)
Nicolo et al. 2016 [37]	2828	retrospektiv multizentrisch	MV, ITS-LOS > 3 Tage	Kalorienzufuhr (EE/PE, nicht oral) zwischen Tag 1 und 12 (MW von % Ziel/Tag): ≥ 80 % Ziel vs. < 80 %; Dauer der EE/PE ≥ 4 Tage	60-Tages-KHS-Mortalität	Zeit bis zur KHS-Entlassung (überlebende Patienten)	keine Assoziation mit (I), sign. positive Assoziation mit (II)
Rahman et al. 2016 [38]	1199	retrospektiv multizentrisch Post-hoc-RCT	MV, ITS-LOS > 5 Tage	Kalorienzufuhr (EE/PE, nicht oral) unter MV (max. 28 Tage) (MW von % Ziel/Tag): pro $\Delta 25$ % des Ziels/Tag	28-Tages-Mortalität		sign. negative lineare Assoziation mit (I) nur bei hohem NUTRIC-Score (6–9)
Zusman et al. 2016 [73]	1171	retrospektiv monozentrisch	ITS-LOS > 4 Tage	Kalorienzufuhr (EE/PE) während ITS-Aufenthalt: MW von % Ziel/Tag (IKG)	60-Tages-Mortalität		sign. nicht lineare Assoziation mit (I) (Minimum bei 70 % Target)
Compher et al. 2017 [36]	2853	prospektiv multizentrisch	MV > 3 Tage, niedriger vs. hoher NUTRIC-Score	Kalorienzufuhr (EE/PE) zwischen Tag 1 und 12 (MW) (pro $\Delta 10$ % des Ziels)	60-Tages-KHS-Mortalität	Zeit bis zur KHS-Entlassung (überlebende Patienten)	sign. negative lineare Assoziation mit (I) nur bei hohem NUTRIC-Score, keine Assoziation mit (II)
EE: enterale Ernährung; IK: indirekte Kalorimetrie; IKG: ideales Körpergewicht; ITS: Intensivstation; KHS: Krankenhaus; LOS: Aufenthaltsdauer; MV: mechanische Beatmung; MW: Mittelwert; PE: parenterale Ernährung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RRT: mechanische Nierenersatztherapie; sig.: signifikant; VAP: beatmungsassoziierte Pneumonie; VFD: Zahl der Tage ohne Beatmung							

► Tab. 5 Kontrollierte Studien, die gezielt den Effekt einer isokalorischen Kalorienzufuhr auf die Prognose kritisch kranker Patienten untersuchten.							
Autor	Zahl der Patienten	Ernährungsziel	tatsächliche Kalorienzufuhr	Endpunkt für Mortalität	Effekt auf Mortalität	Effekt auf Morbidität	Besonderheiten
Bauer et al. 2000 [109]	120	25 kcal/kg Tag	25 vs. 14 kcal/kg Tag	90-Tage-Mortalität	Ø	Infektionen: Ø Beatmungsdauer: Ø ITS-LOS: Ø	verblindet
Singer et al. 2011 [68]	130	Ruheenergieumsatz	26 vs. 19 kcal/kg Tag	90-Tage-Mortalität	↓	Infektionen: ↑ Beatmungsdauer: ↑ KHS-/ITS-LOS: ↑	indirekte Kalorimetrie
Braunschweig et al. 2015 [108]	78	30 kcal/kg Tag	25 vs. 17 kcal/kg Tag	Krankenhausmortalität	↑	Infektionen: ↑ VFD: Ø ITS-LOS: Ø	BMI 30 kg/m ²
Allingstrup et al. 2017 [69]	199	Ruheenergieumsatz	24 vs. 13 kcal/kg Tag	6-Monate-Mortalität	Ø	Infektionen: Ø Organversagen: Ø körperliche Leistungsfähigkeit: Ø	indirekte Kalorimetrie Ergebnisse unabhängig von: ■ Alter ■ SOFA-Score ■ Ausmaß des Nierenversagens
Ø: kein Effekt; BMI: Body-Mass-Index; ITS: Intensivstation; KHS: Krankenhaus; LOS: Aufenthaltsdauer; VFD: Zahl der Tage ohne Beatmung							

inwieweit diese Zufuhr abhängig ist von Kovariablen (Art der Grunderkrankung, Ernährungszustand vor Homöostasestörung, Ausmaß des Organversagens etc.).

Der Effekt der Höhe der Kalorienzufuhr in der Akutphase auf die Prognose kritisch kranker Patienten war Inhalt zahlreicher großer klinischer Beobachtungsstudien (► Tab. 4) sowie mehrerer prospektiver, randomisiert-kontrollierter Studien (davon 4, bei denen eine isokalorische Ernährung, also die Zufuhr von 100 % des Ziels, untersucht wurde, ► Tab. 5) sowie mehrerer Metaanalysen (► Tab. 6).

In den in ► Tab. 4 zusammengefassten Beobachtungsstudien zeigte sich

- eine niedrigere Mortalität bei höherer Kalorienzufuhr unter rein enteraler Ernährung bei septischen Patienten [95], bei Patienten mit hohem NUTRIC-Score [36, 38], bei Patienten mit einem BMI < 25 oder ≥ 35 [96] bzw. bei Patienten mit akutem Nierenversagen [97];
- ein nicht linearer (U-förmiger) Zusammenhang zwischen der Höhe der täglichen Kalorienzufuhr und der Mortalität (geringste Mortalität bei einer Kalorienzufuhr von 50–70 % des Ziels [73, 98]);
- eine höhere Mortalität bei höherer täglicher Kalorienzufuhr: nicht septische Patienten, > 110 % Ziel/Tag vs. ≤ 110 % Ziel/Tag [72]; 90 % Ziel/Tag vs. 60 % Ziel/Tag [99]; 81 % Ziel/Tag vs. 63 % Ziel/Tag [100]; > 66,6 % Ziel/Tag vs. ≤ 33,3 % Ziel/Tag [101];
- ein fehlender Zusammenhang zwischen der Höhe der täglichen Kalorienzufuhr und der Mortalität: ≥ 20 kcal/kg Tag vs. < 20 kcal/kg Tag [52]; Ziel/Tag erreicht vs. Ziel/Tag nicht erreicht [71]; bei septischen Patienten > 110 % Ziel/Tag vs. ≤ 110 % Ziel/Tag [72]; sowie ≥ 80 % Ziel/Tag vs. < 80 % Ziel/Tag [37].

Ähnlich uneinheitlich waren in diesen Studien die Ergebnisse bzgl. der Morbidität mit

- einer geringeren Morbidität bei höherer Kalorienzufuhr abgebildet als weniger Tage ohne mechanische Beatmung [95, 96];
- einer höheren Morbidität bei höherer Kalorienzufuhr abgebildet als längere Krankenhausliegedauer [98], als erhöhte Rate an nosokomialen Infektionen [99], und als verlängerte Beatmungsdauer und Zeit bis zur Krankenhausentlassung (überlebende Patienten) [37, 101];
- einem fehlenden Zusammenhang zwischen der Höhe der täglichen Kalorienzufuhr und der Morbidität bezogen auf die Rate an ventilatorassoziierter Pneumonien [52], die Krankenhausliegedauer [36] und die Zahl der Tage ohne Nierenersatztherapie bzw. die Intensivliegedauer [97].

Mehrere kontrollierte Studien untersuchten bisher entweder gezielt oder als Nebenfund einer anderen Fragestellung den Effekt einer unterschiedlichen Kalorienzufuhr auf die Prognose kritisch Kranker in der Akutphase. Diese kontrollierten Studien wurden in 11 Metaanalysen ausgewertet (► Tab. 6): Sieben Metaanalysen zeigten keinen Unterschied bzgl. der Mortalität zwischen einer leicht hypokalorischen und einer schwer hypokalorischen (enteralen) Ernährung [3, 4, 102–106] bzw. zwischen

► **Tab. 6** Metaanalysen zum Effekt einer unterschiedlichen Kalorienzufuhr auf die Prognose kritisch kranker Patienten.

Autor	Zahl der Studien	Zahl der Patienten	Kalorienvergleich	Endpunkt für Mortalität	Effekt auf Mortalität	Effekt auf Morbidität	Kovariablen ohne Bedeutung
Reintam Blaser et al. 2017 [3]	12	662	leicht (z. B. $\approx 70\%$ Ziel) vs. schwer (z. B. $\leq 30\%$ Ziel) hypokalorische EE	nicht spezifiziert	Ø	Infektionen: ↓ (hoher Bias durch niedrige Fallzahl)	
Al-Dorzi et al. 2016 [102]	21	4717	$\Delta \approx 445 \text{ kcal/Tag}$ EE±PE beabsichtigte + nicht beabsichtigte HE	KHS-Mortalität	Ø	Infektionen: Ø RRT: Ø positive BK: ↑	- Alter: < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre - APACHE II: < 20 vs. ≥ 20
Marik et al. 2016 [104]	6	2517	74% vs. 37% Ziel EE±PE beabsichtigte HE	KHS-Mortalität	Ø	Infektionen: Ø VFD: Ø ITS-LOS: Ø	
Choi et al. 2015 [56]	4	1540	81% vs. 44% Ziel EE beabsichtigte HE	nicht spezifiziert	insgesamt: Ø (U-förmig: Minimum 33,3 – 66,6%)	Infektionen: Ø ITS/KHS-LOS: Ø Beatmungsdauer: Ø	BMI
Parikh et al. 2016 [105]	16	3473	≈ 1400 vs. $\approx 950 \text{ kcal/Tag}$ EE±PE beabsichtigte + nicht beabsichtigte HE	KHS-Mortalität	Ø	Beatmungsdauer: ↑ ITS/KHS-LOS: Ø Pneumonie: Ø	- Aufnahmekategorie (z. B. chirurgisch) - EE vs. EE + PE - BMI - Höhe der Proteinzufuhr
Tian et al. 2015 [58]	8	1895	80% vs. 48% Ziel EE±PE beabsichtigte + nicht beabsichtigte HE	nicht spezifiziert	insgesamt: Ø (U-förmig: Minimum 33,3 – 66,6%)	Infektionen: Ø ($> 0,85 \text{ g Protein/kg Tag}$ vs. $\leq 0,68 \text{ g Protein/kg Tag}$: ↓) ITS/KHS-LOS: Ø Beatmungsdauer: Ø	- Bzgl. Mortalität oder ITS/KHS-LOS: - Höhe der Proteinzufuhr
Chelkeba et al. 2017 [103]	17	3593	$\approx 470 - 2100$ vs. $\approx 130 - 1500 \text{ kcal/Tag}$ EE±PE beabsichtigte + nicht beabsichtigte HE	nicht spezifiziert	Ø	KHS-LOS: ↑ Beatmungsdauer: ↑ Infektionen: Ø	- bzgl. Mortalität: - EE vs. EE + PE - BMI - APACHE II % des erreichten Kalorienziels
Ridley et al. 2017 [107]	10	3155	89% vs. 70% Ziel EE±PE beabsichtigte + nicht beabsichtigte HE	nicht spezifiziert	Ø	ITS/KHS-LOS: Ø Infektionen: Ø	- bzgl. Mortalität: - Ausmaß des Bias - Endpunkt für Mortalität - EE vs. EE + PE
Rhodes et al. 2017 [4]	7	2665	„komplett“ vs. „trophisch“ EE	nicht spezifiziert	Ø	ITS-LOS: Ø Infektionen: Ø	

► Tab. 6 (Fortsetzung)							
Autor	Zahl der Studien	Zahl der Patienten	Kalorienvergleich	Endpunkt für Mortalität	Effekt auf Mortalität	Effekt auf Morbidität	Kovariablen ohne Bedeutung
Phan et al. 2017 [106]	7	2684	≈ 1200 vs. ≈ 600 kcal/Tag „komplett“ vs. „trophisch/hypokalorisch“ EE	28-Tages-Mortalität	Ø		
Stuani Franzosi et al. 2017 [57]	5	2432	16–25 % vs. 46–72 % vs. ≈ 100 % Ziel EE beabsichtigte HE	nicht spezifiziert	insgesamt: Ø (U-förmig; Minimum 46–72 %)	Infektionen: Ø ITS/KHS-LOS: Ø Beatmungsdauer: Ø	
APACHE: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; BK: Blutkultur; BMI: Body-Mass-Index; EE: enterale Ernährung; HE: hypokalorische Ernährung; ITS: Intensivstation; KHS: Krankenhaus; LOS: Aufenthaltsdauer; PE: parenterale Ernährung; RRT: mechanische Nierenersatztherapie; VFD: Zahl der Tage ohne Beatmung							

einer weitgehend isokalorischen und mäßig hypokalorischen Ernährung [107]. Drei Metaanalysen fanden einen U-förmigen Zusammenhang zwischen der Höhe der Kalorienzufuhr und der Mortalität (Minimum bei 33,3–66,6% des Ziels bzw. bei einer moderat hypokalorischen Ernährung) [56–58].

In Bezug auf die Morbidität zeigte eine Metaanalyse (Leitlinie der ESICM zur enteralen Ernährung [3]), dass eine leicht hypokalorische im Vergleich zu einer schwer hypokalorischen Ernährung die Rate an neuen nosokomialen Infektionen senkte; allerdings bestand aufgrund der Studienlage (Studien mit sehr kleiner Fallzahl) ein hoher Bias. Die anderen Metaanalysen konnten entweder keinen Zusammenhang zwischen der Höhe der Kalorienzufuhr und der Rate an neuen nosokomialen Infektionen oder der Verweildauer auf der Intensivstation bzw. im Krankenhaus feststellen [4, 56, 58, 107] oder fanden, dass – im Vergleich zu einer mäßig hypokalorischen Ernährung – eine leicht hypokalorische Ernährung mit einer erhöhten Rate an positiven Blutkulturen [102] bzw. einer längeren Beatmungsdauer [103, 105] oder mit einer längeren Verweildauer im Krankenhaus [103] verbunden war. In 3 Metaanalysen konnte der negative Effekt einer leicht hypokalorischen Ernährung auf die Beatmungsdauer nicht nachgewiesen werden [56, 58, 104].

Nur 4 randomisierte Studien (► Tab. 5) untersuchten gezielt die Wertigkeit einer weitgehend isokalorischen Ernährung (ca. 25 kcal/kg und Tag bzw. gesteuert nach indirekter Kalorimetrie) in der Akutphase bei kritisch kranken Patienten mit ausgeprägter Organdysfunktion; im Vergleich zu einer moderaten hypokalorischen Ernährung fanden 2 der 4 Studien eine erhöhte Morbidität (Rate an nosokomialen Infektionen) [68, 108]; die Mortalität stieg entweder an [108], fiel ab [68] oder blieb unverändert [69, 109].

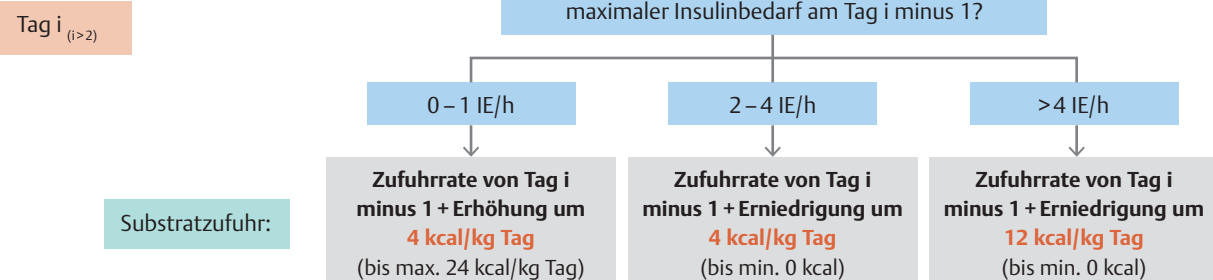
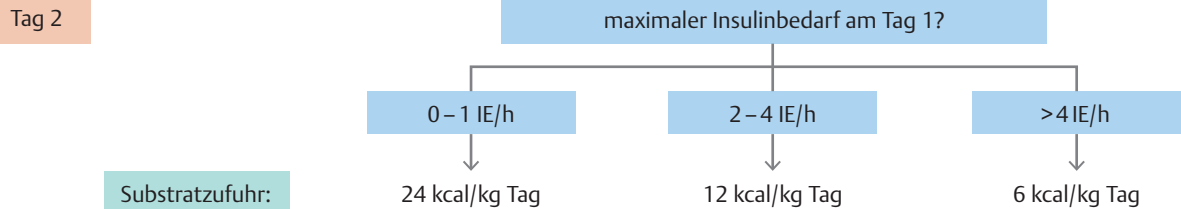
Da der genaue Verlauf in der Akutphase nicht vorhersagbar ist, erscheint es sinnvoll, die exogene Kalorien- und damit Substratzufuhr individuell an die metabolische Toleranz anzupassen. Die Kalorienzufuhr sollte mit 75% des gemessenen oder geschätzten Energieumsatzes (also des Kalorienziels) beginnen, und sollte entsprechend der individuellen metabolischen Toleranz so gesteigert werden, dass bis zum Ende der Akutphase (4–7 Tage nach Beginn der kritischen Erkrankung) 100% des Kalorienziels erreicht werden. Bei eindeutigen Zeichen einer individuellen metabolischen Intoleranz (verursacht durch eine nicht unterdrückbare endogene Substratproduktion) sollte die exogene Kalorien-/Makronährstoffzufuhr so weit reduziert werden, bis eine Toleranz erreicht ist bzw. keine Phosphatsupplementierung mehr notwendig ist (vgl. Kap. 6.2.3). Obwohl bisher nur eine einzige Studie zur individuellen metabolischen Intoleranz vorliegt, hält die Leitliniengruppe eine „sollte“-Empfehlung für gerechtfertigt.

Die Leitlinien der SSC bzw. ASPEN (Empfehlung C2) [2, 4] empfehlen für Patienten mit Sepsis, septischem Schock, ARDS/ALI oder einer erwarteten Dauer der mechanischen Beatmung ≥ 72 h, in der Akutphase entweder eine hypokalorische oder eine komplette enterale Ernährung durchzuführen. Die bisher vorliegenden 11 Metaanalysen (Vergleich zwischen leicht hypokalorischer/isokalorischer und mäßig hypokalorischer Ernährung, ► Tab. 6) untermauern die Gleichwertigkeit dieser Alternativen nicht durchgehend: so war unter leicht hypokalori-

Individuelle Steuerung der Substratzufuhr anhand des Ausmaßes der Insulinresistenz

Tag 0 Substratzufuhr: 0

Tag 1 Substratzufuhr: 75 % des Ziels (16 kcal/kg Tag; davon 0,75 g Protein/kg Tag $\approx$ 3 kcal/kg Tag)



► **Abb. 3** Das Ziel ist die Aufrechterhaltung einer Blutzuckerkonzentration <180 mg/dl. Der Tag 0 bezieht sich auf den Tag der Homöostasestörung.

scher/isokalorischer Ernährung die Mortalität in 8 Analysen unverändert, in 3 jedoch erhöht; die Morbidität war in 6 Analysen unverändert, in 3 erhöht, und nur in einer erniedrigt [3] (wobei letztere Metaanalyse aufgrund der sehr geringen Fallzahl der eingeschlossenen Studien einen hohen Bias aufweist). Zusammen betrachtet würde man somit eher zu dem Schluss kommen, dass eine mäßig hypokalorische Ernährung in der Akutphase wohl die größte Wahrscheinlichkeit besitzt, mit der günstigsten Prognose assoziiert zu sein.

Die **Empfehlungen 9 a–c** gelten gleichermaßen für kritisch kranke Patienten mit oder ohne vorbestehenden Diabetes mellitus.

6.2.3 Individuelle Therapiesteuerung der Kalorienzufuhr in der Akutphase

Kommt es in der Akutphase zu einem exzessiven Insulinbedarf (>4 IE/h zur Aufrechterhaltung einer Blutglukosekonzentration <180 mg/dl, so sollte im Einklang mit der DGEM-S3-Leitlinie „Besonderheiten der Überwachung bei künstlicher Ernährung“ eine Reduktion der aktuell praktizierten exogenen Substratzufuhr durchgeführt werden [110]. Die optimale Schwelle ist nicht bekannt, die angegebenen Empfehlungen orientieren sich an den Beobachtungen in der Praxis (speziell am durchschnittlichen Insulinbedarf). Bei nicht beherrschbarer Intoleranz (vgl. **Empfehlung 9b**) kann eine komplette Unterbrechung

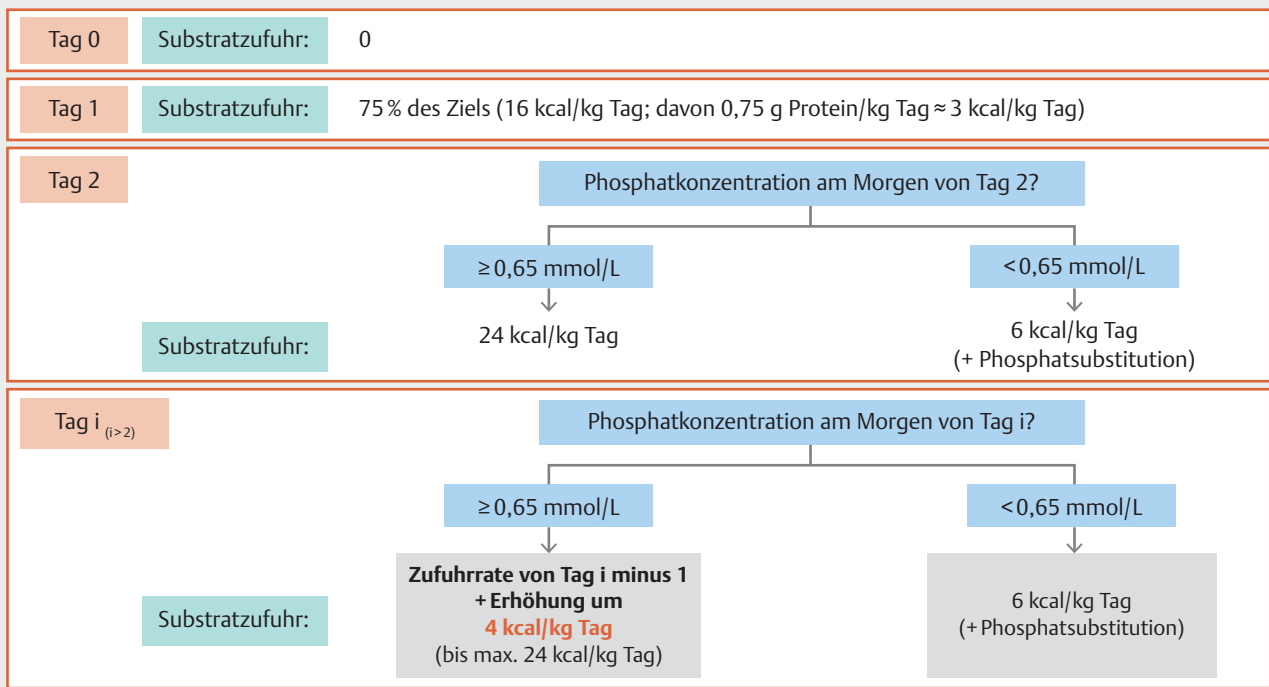
der Kalorienzufuhr bzw. auch eine dann notwendige weitere Steigerung der Insulinzufuhr zur Blutzuckerkontrolle nötig sein.

Ein praxisorientiertes Konzept zur individuellen Steuerung der Substratzufuhr anhand des maximal täglichen Insulinbedarfs zeigt ► **Abb. 3**.

Das Ziel ist die Aufrechterhaltung einer Blutzuckerkonzentration <180 mg/dl. Der Tag 0 bezieht sich auf den Tag der Homöostasestörung.

Die Ergebnisse einer randomisierten multizentrischen Studie legen es ferner nahe, bei Auftreten einer Hypophosphatämie (<0,65 mmol/l) als Surrogatmarker eines Refeeding-Syndroms unter klinischer Ernährung ebenfalls eine Reduktion der vorbestehenden Kalorienzufuhr auf ein Minimum (5–6 kcal/kg aktuelles KG/Tag) vorzunehmen. Erst bei nicht mehr substituierungspflichtigen Phosphatkonzentrationen sollte die Kalorienzufuhr schrittweise täglich wieder gesteigert werden [111]. Ein praxisorientiertes Konzept zur individuellen Steuerung der Substratzufuhr anhand des Phosphatspiegels findet sich in ► **Abb. 4**. Die Steuerung anhand des Phosphatspiegels ist bei Patienten unter Nierenersatztherapie nicht möglich. Sind sowohl der Insulinbedarf erhöht als auch die Phosphatkonzentration erniedrigt, so dominiert die Steuerung der Substratzufuhr anhand des Parameters, welcher die stärkste absolute Veränderung der Zufuhr rate erfordert. Bei normaler Phosphatkonzentration dominiert die Steuerung der Substratzufuhr anhand des Insulinbedarfs.

Individuelle Steuerung der Substratzufuhr anhand der Phosphatkonzentration



► **Abb. 4** Dieses Schema ist nicht anwendbar bei Patienten unter Nierenersatztherapie. Der Tag 0 bezieht sich auf den Tag der Homöostase-störung.

Abschließend muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass die Algorithmen in ► **Abb. 3** und ► **Abb. 4** nicht validiert sind, und nur eine Expertenmeinung auf der Basis der verfügbaren Sekundärliteratur darstellen.

Dieses Schema ist nicht anwendbar bei Patienten unter Nierenersatztherapie. Der Tag 0 bezieht sich auf den Tag der Homöostasestörung.

6.2.4 Kalorienzufuhr in der Postakutphase (Rekonvaleszenz/Rehabilitationsphase)

Frage: Wie hoch soll die Kalorienzufuhr in der anabolen Erholungsphase (Rekonvaleszenz/Rehabilitation) sein?

EMPFEHLUNG 10

In der anabolen Erholungsphase (Rekonvaleszenz/Rehabilitation) sollte die Kalorienzufuhr mindestens 100 % des gemessenen/geschätzten Energieumsatzes (also des Kalorienziels) betragen (unter Beachtung der individuellen metabolischen Toleranz).

Starker Konsens (100%)

Kommentar: Nach Verschwinden der katabolen Signale und Resolution des Organversagens sollte eine isokalorische Ernährung bzw. eine Ernährung unter Zufuhr von > 100 % des Energieumsatzes erfolgen. Diese Empfehlung orientiert sich an den Empfehlungen zur Sarkopenieprävention bei Betagten

[112, 113]. Die ASPEN empfiehlt in ihrer Leitlinie als Expertenmeinung für die Postakutphase eine minimale Energiezufuhr von > 60 %. Sollte dieses Ziel nicht enteral erreicht werden können, wird eine parenterale Supplementierung empfohlen (Empfehlung G3) [2].

Da der Energieumsatz in der Rekonvaleszenzphase steigt und die Störung der Verwertung exogener Substrate abnimmt, würden wir in der Rekonvaleszenzphase für ein höheres Ziel (> 100 %, bis zu 36 kcal/kg/d [75]) plädieren (unter Beachtung der individuellen metabolischen Toleranz). Obwohl qualitativ hochwertige Studien zur konkreten Beantwortung der Frage für die Zielpopulation fehlen, hält die Leitliniengruppe eine „sollte“-Empfehlung für gerechtfertigt.

6.2.5 Kalorienzufuhr in der chronischen Phase

Frage: Wie hoch soll die Kalorienzufuhr in der chronischen Phase sein?

EMPFEHLUNG 11

In der chronischen Phase sollte eine isokalorische Ernährung (100 % des gemessenen/geschätzten Energieumsatzes) angestrebt werden (unter Beachtung der individuellen metabolischen Toleranz).

Starker Konsens (97%)

Kommentar: Für die „chronische Phase“ (persistierende Organdysfunktion ohne akute inflammatorische/infektiöse Exazerbation) existieren bislang keine großen prospektiven Studien bei kritisch kranken Patienten [114, 115]. Zur weitestmöglichen Konservierung des Muskeleiweißbestands und zur Unterstützung reparativer/immunologischer Prozesse bei diesen Langzeitpatienten ist eine kontinuierliche Ernährungstherapie erforderlich, die sich am sinnvollsten am gemessenen/geschätzten Energieumsatz orientiert (isokalorische Ernährung, 100%). Dabei sollte erneut eine Individualisierung (Anpassung der Höhe der Substratzufuhr an das Ausmaß der Insulinresistenz/Hyperglykämie) erfolgen. Eine protrahierte hypokalorische Ernährung sollte über den gesamten Krankheitsverlauf vermieden werden.

Obwohl qualitativ hochwertige Studien zur konkreten Beantwortung der Frage fehlen, hält die Leitliniengruppe eine „sollte“-Empfehlung für gerechtfertigt.

6.2.6 Kalorienzufuhr bei vorbestehender Mangelernährung

Frage: Wie hoch soll die Kalorienzufuhr bei Patienten mit vorbestehender Mangelernährung sein?

EMPFEHLUNG 12

Bei Patienten mit vorbestehender Mangelernährung können die gleichen, an die individuelle metabolische Toleranz und die Phasen der Erkrankung angepassten Kalorienzufuhrdaten bzw. das gleiche Kalorienziel verwendet werden wie bei Patienten ohne vorbestehende Mangelernährung.

Konsens (85 %)

Kommentar: Die aktuelle Definition der Mangelernährung und die Beurteilung des Ernährungszustands/-risikos sind in **Kap. 4** aufgeführt.

In mehreren Metaanalysen konnte bei kritisch kranken Patienten keine Abhängigkeit der Effizienz einer bestimmten Ernährungstherapie vom BMI (als Surrogatparameter für den Ernährungszustand) gefunden werden [56, 103, 105]. Allerdings waren Patienten, die bereits vor der Homöostasestörung schwer mangelernährt waren (BMI < 18 kg/m²), von den Studien ausgeschlossen.

Eine Post-hoc-Analyse der PermiT („Permissive Underfeeding versus Target Enteral Feeding in Adult Critically Ill Patients“-Studie untersuchte, ob die Höhe der Präalbuminkonzentration vor Homöostasestörung die Effizienz der Kalorienzufuhr (Kohlenhydrate/Fette) beeinflusste [39]. Eine Mangelernährung wurde unterhalb einer Prä-Albumin-Konzentration von 0,1 g/L angenommen. Es zeigte sich im Sinne einer Hypothesengenerierung, dass unter diesen Umständen eine Steigerung der Kohlenhydrat-/Fettzufuhr von 45 % auf 70 % des Kalorienziels mit einem signifikanten Anstieg der 90-Tage-Mortalität und der Notwendigkeit einer mechanischen Nierenersatztherapie verbunden war. Bei schwer mangelernährten nicht kritisch kranken Individuen (Gewichtsverlust > 25 %) wurde in einer alten Studie beobachtet, dass parallel zum raschen oralen

isokalorischen Kostaufbau die Infektionsrate von 5 % (vor Ernährungsbeginn) auf 30 % (nach 2 Wochen) anstieg [117].

Somit scheint es vernünftig zu sein, auch bei schwer mangelernährten Patienten eine aggressive Ernährungstherapie zu vermeiden. Speziell auch bei dieser Patientengruppe kann in der Akutphase der Beginn einer klinischen Ernährungstherapie frühzeitig innerhalb der ersten 24 h erfolgen. Dabei kann eine Kalorienzufuhr praktiziert werden, die sich an der empfohlenen Kalorienzufuhr nicht mangelernährter Patienten orientiert (s. **Kap. 6.2.2**) und die ganz besonders individuelle Intoleranzen bzw. Nebenwirkungen („Refeeding-Syndrom“) berücksichtigt [118]. Zur Steuerung der Ernährungstherapie entsprechend den Veränderungen der Phosphatkonzentration (Vermeidung eines Refeeding-Syndroms) wird auf **Kap. 6.2.3** verwiesen.

Mit dieser Empfehlung grenzt sich die Leitliniengruppe von den Empfehlungen der ASPEN-Leitlinie 2016 ab [2]. In der amerikanischen Leitlinie wird auf Basis einer Expertenmeinung empfohlen, dass der Aufbau der klinischen Ernährungstherapie (sowohl enteral als auch parenteral) bei mangelernährten Patienten bzw. bei Patienten mit hohem Ernährungsrisiko schneller (Erreichen des Kalorien- und Proteinziels innerhalb der ersten 48 h nach Krankheitsbeginn) erfolgen sollte (Empfehlungen C3 und H2, beides niedrige Evidenz). Nur 2 Studien, die die Grundlage der Empfehlung C3 war, waren kontrollierte Studien: die Studie von Jie et al. [119], die den Nutzen einer präoperativen Ernährungstherapie bei mangelernährten/nicht mangelernährten, allgemein chirurgischen Patienten untersuchte, und die Studie von Taylor et al. [120], die wiederum Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma ohne Stratifizierung entsprechend des Ernährungszustands vor Trauma untersuchte. Beide Studien trugen im Sinne der Fragestellung (Steuerung der Ernährungstherapie entsprechend dem Ausgangsernährungszustand bei kritisch kranken Patienten) nicht zur Formulierung einer Empfehlung bei. Als weitere Grundlage für die ASPEN-Empfehlungen dienten die Ergebnisse einer Beobachtungsstudie (mit den bekannten Design-immanenten Limitationen, s. **Kap. 1.4.2**) zur Effizienz einer aggressiven Ernährungstherapie bei kritisch kranken Patienten mit niedrigem/hohem NUTRIC-Score [35].

Bei mangelernährten Patienten, die nur parenteral ernährt werden können, empfiehlt die ASPEN ferner mit niedriger Evidenz eine hypokalorische (< 80 % des Umsatzes), aminosäurenreiche (1,4 g AS/kg Tag) Ernährung in der Akutphase. Der Empfehlung H2 der ASPEN liegt eine eigene Metaanalyse von 4 kontrollierten Studien zugrunde, in denen alle Patienten ausschließlich parenteral ernährt wurden. Diese Metaanalyse zeigte keine schädlichen Wirkungen einer hypokalorischen Ernährung. Zur Effizienz einer aminosäurenreichen Ernährung unter diesen besonderen Umständen wurden keine Angaben gemacht. Die Ergebnisse dieser Metaanalyse sind jedoch sehr fraglich, da in den einzelnen Studien jeweils weniger als 60 Patienten eingeschlossen wurden. Zwei der 4 Studien untersuchten ferner ausschließlich oder überwiegend nicht kritisch kranke Patienten, eine weitere Studie nur Adipöse (BMI 34); eine der 4 Studien verglich 14 vs. 18 kcal/kg Tag, eine weitere Studie 26 vs. 37 kcal/kg Tag, und eine Studie verglich nur eine komplette parenterale Ernährung (mit linolsäurereichen Fettlösungen, 4

kcal/kg Tag) mit einer inkompletten parenteralen Ernährung (ohne parenterales Fett) [2].

6.3 Festlegung des Proteinziels und der Proteinzufuhr

6.3.1 Bezugsgröße für das Proteinziel

Frage: Was ist die Bezugsgröße für das Proteinziel?

EMPFEHLUNG 13

Bei nicht adipösen Patienten ($\text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$) sollte als Bezugsgröße für das Proteinziel in der Regel das aktuelle Körpergewicht verwendet werden.

Starker Konsens (100%)

Kommentar: Das Protein-/Aminosäureziel wird durch 2 Variablen bestimmt: die Größe des Proteinpools im Körper und die Krankheitsintensität, die das Ausmaß der Proteindegradation bzw. -synthese bestimmt. Da der Pool, das Gesamtkörperprotein, nur aufwendig zu bestimmen ist, richtet sich die Protein- bzw. Aminosäurezufuhr idealerweise nach der Körpermagermasse, da diese am ehesten dem Gesamtkörperprotein entspricht [121]. Die Magermasse kann mithilfe einer CT, MRT, Bioimpedanzanalyse oder muskelsonografischen Untersuchung quantifiziert werden. Die Anwendbarkeit dieser Methoden in der intensivmedizinischen Routine ist jedoch aufgrund zahlreicher Limitationen (s. auch Kap. 4) nicht bzw. nur eingeschränkt möglich.

In nur einer einzigen Studie (Metaanalyse von Tian et al. [58]) wurde das Protein-/Aminosäureziel auf das Idealgewicht bezogen, wobei die Autoren erst nachträglich das Idealgewicht berechnet hatten. Das Idealgewicht lässt sich wie folgt definieren [122]: $\text{Idealgewicht} = \text{Gewicht (kg)} = 48,4 + 77,0 \times (\text{Körpergröße} - 1,50 \text{ m})$. Nachteilig hierbei ist, dass keine weiteren Studien diese Variable als Bezugsgröße der Proteinzufuhr verwendet haben, und somit keine weitere Evidenz hinsichtlich des klinischen Nutzens dieser Bezugsgröße existiert.

Aus Sicht der Leitliniengruppe scheint es somit klinisch am praktikabelsten, bei nicht adipösen Patienten als Bezugsgröße für das Proteinziel das aktuelle KG heranzuziehen, welches vor Homöostasestörung vorlag. Bei bereits hyperhydrierten Patienten („capillary leak“, Herzinsuffizienz) müssen klinisch evidente sekundäre Ödeme/Aszites/Ergüsse berücksichtigt und vom aktuellen Gewicht abgezogen werden. Epidemiologisch liegt das durchschnittliche aktuelle (Normal-)Gewicht der deutschen Bevölkerung etwa 20–25% über dem Idealgewicht [123].

Obwohl qualitativ hochwertige Studien zur konkreten Beantwortung der Frage fehlen, hält die Leitliniengruppe eine „sollte“-Empfehlung für gerechtfertigt.

Für die Empfehlung zum Proteinziel bei adipösen Patienten wird auf Kap. 11.2 verwiesen.

6.3.2 Proteinziel und Proteinzufuhr in der Akutphase

Frage: Wie ist das Proteinziel definiert?

EMPFEHLUNG 14A

In der Regel sollte für die Akutphase als Ziel der Proteinzufuhr 1,0 bzw. als Ziel der Aminosäurezufuhr 1,2 g pro kg aktuellem Körpergewicht und Tag zugrunde gelegt werden.

Konsens (87,5%)

Frage: Wie hoch soll die Proteinzufuhr in der Akutphase sein?

EMPFEHLUNG 14B

Die Protein-/Aminosäurezufuhr sollte mit 75% des Proteinziels beginnen, und sollte entsprechend der individuellen metabolischen Toleranz so gesteigert werden, dass bis zum Ende der Akutphase (4–7 Tage nach Beginn der kritischen Erkrankung) 100% des Proteinziels erreicht werden.

Konsens (82%)

EMPFEHLUNG 14C

Bei eindeutigen Zeichen einer individuellen metabolischen Intoleranz ($> 4 \text{ IE/h}$ zur Aufrechterhaltung einer Blutglukosekonzentration $< 180 \text{ mg/dl}$, Plasma-Phosphat-Konzentration $< 0,65 \text{ mmol/l}$) kann die Protein-/Aminosäurezufuhr proportional zur Gesamtkalorienzufuhr reduziert werden.

Konsens (80%)

Kommentar: Grundsätzlich ist zu berücksichtigen, dass für die Zufuhr von parenteralen Aminosäurelösungen ein Multiplikator notwendig ist, da – bezogen auf die Gewichtseinheit – Lösungen mit freien Aminosäuren etwa 17% weniger Proteinäquivalent enthalten als geformtes Protein [124].

Für ein allgemein verbindliches Proteinziel gibt es aus Sicht der Leitliniengruppe z. Zt. keine eindeutige Evidenz; der Proteinbedarf kritisch Kranker in Abhängigkeit von Krankheitsursache und -stadium sowie eine genaue Dosis-Wirkungs-Beziehung bzw. der Einfluss einer hohen Proteinzufuhr auf die Prognose sind nach wie vor unklar und Gegenstand aktueller Diskussion [125]. Dennoch hat die Leitliniengruppe hier ein Proteinziel bzw. Proteinzufuhr festgelegt, um dem Anwender eine Orientierung anzubieten und um zu vermeiden, dass von diesem Proteinziel bzw. Proteinzufuhr ungewollt deutlich abgewichen wird.

Das Ziel der exogenen Proteinzufuhr ist es, die endogene Aminosäureproduktion zu minimieren und die klinischen Folgen der Stresskatabolie einzudämmen, ohne dass aus der Summe von endogener und exogener Aminosäurezufuhr eine Aminosäureüberlastung resultiert. Allerdings unterdrückt in der

► **Tab. 7** Beobachtungsstudien (n > 300) zur Assoziation einer unterschiedlichen Protein-/Aminosäurezufuhr mit der Prognose kritisch kranker Patienten.

Studie	Zahl der Patienten	Design	Einschlusskriterien	interessierende Variable	primäre abhängige Variable (I)	sekundäre abhängige Variable (II)	Ergebnis
Alberda et al. 2009 [96]	2772	retrospektiv multizentrisch	MV, ITS-LOS > 3 Tage	Proteinzufuhr (EE/PE) zwischen Tag 1 und 12 (MW) (pro Δ 30 g/Tag)	60-Tages-KHS-Mortalität	VFD	sign. negative (I) Assoziation nur falls BMI < 25 oder $\geq$ 35; keine Assoziation mit (II)
Kutsogiannis et al. 2011 [100]	2920	retrospektiv multizentrisch	MV, frühe EE, ITS-LOS > 3 Tage	EE + PE vor oder nach Tag 2 (80 % Protein Target) vs. EE (59 % Ziel)	60-Tages-KHS-Mortalität		sign. positive Assoziation mit (I)
Weijs et al. 2012 [71]	886	prospektiv monozentrisch	vorhergesagte Dauer der MV > 4 Tage	Protein- und Kalorienzufuhr (EE/PE) während MV; Protein/Kalorienziel/Tag erreicht (ja/nein)	28-Tages-Mortalität		sign. negative Assoziation mit (I)
Bellomo et al. 2014 [126]	1457	retrospektiv multizentrisch Post-hoc-RCT	akutes Nierenversagen	A. Proteinkalorien während ITS-Aufenthalt (max. 28 Tage) (MW) B. > 1 g Protein/kg Tag vs. $\leq$ 1 g/kg Tag	A. 90-Tages-Mortalität B. 28-Tages-Mortalität	Tage ohne RRT/Aufenthalt auf ITS	keine Assoziation mit (I) und (II) für A und B
Elke et al. 2014 [95]	2270	retrospektiv multizentrisch	MV, ITS-LOS > 3 Tage	Proteinzufuhr (EE) zwischen Tag 1 und 12 (MW) (pro Δ 30 g/Tag)	60-Tages-KHS-Mortalität	VFD	sign. negative (I) bzw. positive (II) lineare Assoziation
Weijs et al. 2014 [72]	843	retrospektiv monozentrisch	vorhergesagte Dauer der MV > 4 Tage	Proteinzufuhr (EE/PE) am Tag 4: 0,8 vs. 1,0 vs. 1,2 g/kg Tag	KHS-Mortalität		sign. negative Assoziation mit (I) (> 1,2 g/kg Tag), falls keine Sepsis; keine Assoziation mit (I) bei Sepsis
Nicolo et al. 2016 [37]	2828	retrospektiv multizentrisch	MV, ITS-LOS > 3 Tage	Proteinzufuhr (EE/PE, nicht oral) zwischen Tag 1 und 12 (MW von % Ziel/Tag): $\geq$ 80 % Ziel vs. < 80 %; Dauer der EE/PE $\geq$ 4 Tage	60-Tages-KHS-Mortalität	Zeit bis zur KHS-Entlassung (Überlebende Patienten)	sign. negative Assoziation mit (I), keine Assoziation mit (II)
Zusman et al. 2016 [73]	1171	retrospektiv monozentrisch	ITS LOS > 4 Tage	Proteinzufuhr (EE/PE) während ITS-Aufenthalt: MW von % Ziel/Tag	60-Tages-Mortalität		sign. negative Assoziation mit (I)
Compher et al. 2017 [36]	2853	prospektiv multizentrisch	MV > 3 Tage, niedriger vs. hoher NUTRIC-Score	Proteinzufuhr (EE/PE) zwischen Tag 1 und 12 (MW) (pro Δ 10 % des Ziel)	60-Tages-KHS-Mortalität	Zeit bis zur KHS-Entlassung (Überlebende Patienten)	sign. negative lineare Assoziation mit (I) nur bei hohem NUTRIC-Score; keine Assoziation mit (II)
Koekkoek et al. 2018 [127]	455	retrospektiv monozentrisch	MV > 6 Tage	Proteinzufuhr (EE/PE) zwischen Tag 1 und 3, Tag 4 und 7, Tag 1 und 7 (MW): > 0,8 g/kg Tag vs. < 0,8 g/kg Tag	6-Monate-Mortalität	Dauer der Beatmung und der RRT, ITS-LOS	sign. positive Assoziation mit (I) für Tag 1 – 3; sign. negative Assoziation mit (I) für Tag 1 – 7; keine Assoziation mit (II)

EE: enterale Ernährung; PE: parenterale Ernährung; ITS: Intensivstation; KHS: Krankenhaus; LOS: Aufenthaltsdauer; MV: mechanische Beatmung; MW: Mittelwert; RRT: mechanische Nierenersatztherapie; VFD: Zahl der Tage ohne Beatmung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

► **Tab. 8** Kontrollierte Studien zum Effekt einer unterschiedlichen Protein-/Aminosäurezufuhr auf die Prognose kritisch kranker Patienten.

Autor	Zahl der Patienten	Design	Zufuhr	isokalo- risch	ITS/KHS- Verweildauer	Morbidi- tät	Mortalität
Mesejo et al. 2003 [129]	50	enteral für 14 Tage	1,14 g Protein/kg und Tag vs. 1,25 g/kg und Tag	ja	Ø	Ø	Ø
Rugeles et al. 2013 [131]	115	enteral für 7 Tage	0,8 g Protein/kg und Tag vs. 1,4 g/kg und Tag	ja	Ø	↓ [§] (ΔSOFA 48 h)	keine Angaben
Doig et al. 2015 [132]	474	parenterales Supplement bis ITS Entlassung	0,75 g Aminosäuren/kg und Tag vs. 1,75 g/kg und Tag	nein	Ø*	Ø*	Ø*
Ferrie et al. 2016 [130]	119	parenteral für 10 Tage	0,9 g Aminosäuren/kg und Tag vs. 1,1 g/kg und Tag	ja	Ø [§]	Ø [§]	Ø

Ø: kein Effekt; ITS: Intensivstation; KHS: Krankenhaus; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

[§] keine Intention-to-treat-Analyse

* Tertiäre Zielvariable

[§] Intention-to-treat Analyse

Akutphase eine aggressive enterale/parenterale Ernährung die endogene Aminosäurefreisetzung bzw. Eiweißkatabolie nicht komplett; somit ist bei hoher exogener Aminosäurezufuhr und starker Katabolie ein Exzess praktisch immer möglich [86, 87, 89].

► **Tab. 7** gibt einen Überblick über Beobachtungsstudien mit größerer Fallzahl (n>300) zur Assoziation zwischen unterschiedlichen Proteinzufuhraten und der Prognose kritisch kranker Patienten. Die Studien können eingeteilt werden in solche,

- bei denen sich eine quasilineare Beziehung zwischen einer höheren Proteinzufuhr und einer niedrigeren Mortalität bei nicht selektionierten Patienten zeigte: pro Δ 30 g/Tag unter enteraler Ernährung [95]; pro % des Ziels/Tag unter parenteraler/enteraler Ernährung [73],
- bei denen sich nur eine erniedrigte Mortalität fand, wenn ein Dosis-schwellenwert überschritten wurde: bei gleichzeitigem Erreichen des Protein- und des Kalorienziels unter parenteraler/enteraler Ernährung [71]; bei Gabe von mehr als 1,2 g Protein/kg Tag unter parenteraler/enteraler Ernährung [72]; bei Gabe von mindestens 80 % des Proteinziels unter parenteraler/enteraler Ernährung [37],
- bei denen sich eine Assoziation zwischen der Höhe der Protein-/Aminosäurezufuhr und einer erniedrigten Mortalität nur bei bestimmten Patientensubgruppen zeigte: bei hohem NUTRIC-Score unter parenteraler/enteraler Ernährung [36]; bei BMI <25 oder ≥35 [96]; bei nicht septischen Patienten [72],
- bei denen sich keine Assoziation zwischen der Höhe der Protein-/Aminosäurezufuhr und der Mortalität zeigen ließ: Patienten mit akutem Nierenversagen [126],
- bei denen eine höhere Protein-/Aminosäurezufuhr mit einer erhöhten Mortalität verbunden war: 80 % vs. 59 % des Proteinziels unter parenteraler/enteraler Ernährung [100];

>0,8 g Protein/kg Tag vs. <0,8 g Protein/kg Tag in der Akutphase [127].

Entsprechend widersprüchlich sind die Ergebnisse der großen Beobachtungsstudien hinsichtlich der Morbidität (u. a. „ventilator-free days“ [VFD] oder Zeit bis zur Krankenhausentlassung bei den Überlebenden), welche sich unter vermehrter Protein-/Aminosäurezufuhr bis auf eine Studie (geringere VFD, [95]) nicht veränderte [36, 37, 96, 126]. Kleine Beobachtungsstudien fanden sogar, dass eine höhere Proteinzufuhr mit einem beschleunigten Verlust von Muskelprotein [49] bzw. mit einer erhöhten Krankenhausmortalität [128] verbunden war. Diese Ergebnisse können wegen ihrer Heterogenität und den unter **Kap. 1.4.2** genannten Limitationen von Beobachtungsstudien nicht alleine zur Formulierung von Empfehlungen verwendet werden. Auch weil in diesen Studien die Protein-/Aminosäurezufuhr nie isoliert variierte, sondern praktisch immer auch mit einer Erhöhung der Kalorienzufuhr verbunden war (und somit entsprechende Assoziationen nicht genau getrennt werden können), wird die Ableitung von Handlungsempfehlungen erschwert.

Leider existieren bis heute auch keine aussagekräftigen randomisierten Studien, die zu konkreten Empfehlungen hinsichtlich der Höhe der Protein-/Aminosäurezufuhr in der Akutphase führen könnten. Vier Studien (► **Tab. 8**) untersuchten bei kritisch kranken Patienten, inwieweit eine gesteigerte Protein-/Aminosäurezufuhr (bei gleichbleibender oder kompensatorisch reduzierter Kohlenhydrat-/Fettzufuhr) Morbidität und Mortalität beeinflusste; eine klinisch relevante Wirkung konnte nicht gezeigt werden. Problematisch ist dabei jedoch entweder die zu kleine Fallzahl (n≤50, [129]), die kleinen Dosisunterschiede zwischen den Studienarmen [129, 130], eine fragwürdige Morbiditätsvariable (Δ SOFA in den ersten 48 h nach Aufnahme auf die Intensivstation) in Verbindung mit einer fehlen-

► **Tab. 9** Metaanalyse zum Effekt einer unterschiedlichen Proteinzufuhr auf die Prognose kritisch kranker Patienten.

Autor	Zahl der Studien	Zahl der Patienten	Proteinvergleich	Endpunkt für Mortalität	Effekt auf Mortalität	Effekt auf Morbidität	Besonderheiten
Davies et al. 2017 [133]	14	3238	0,67 g Protein/kg und Tag vs. 1,02 g/kg und Tag (mittlere Proteinzufuhr über alle Studien)	Gesamt-mortalität	Ø	Ø	unabhängig von - Anzahl der Tage mit Ernährungstherapie - APACHE-II-Score - Geschlecht - Art der Proteinzufuhr - Höhe der Kalorienzufuhr

Die thematisch ähnlichen Metaanalysen von Tian et al. [58] und Parikh et al. [105] sind in ► **Tab. 6** aufgeführt. APACHE: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation

den „Intention-to-Treat“-Analyse [131], oder das nicht isokalorische Design in Verbindung mit nachrangigen (tertiären) Prognosevariablen [132].

Trotz methodischer Limitationen wurden zuletzt in mehreren Metaanalysen randomisierte Studien zur Kalorienzufuhr auch hinsichtlich der Effizienz der zeitgleichen Protein-/Aminosäurezufuhr ausgewertet [58, 105, 133] (► **Tab. 9**). Übereinstimmendes Ergebnis war, dass eine erhöhte Protein-/Aminosäurezufuhr nicht zu einer Verbesserung der Mortalität führte. Allerdings konnten nur relativ geringe Dosisunterschiede (z. B. 0,7 vs. 1,0 g Protein/kg und Tag) miteinander verglichen werden. Die Metaanalyse von Tian et al. [58] zeigte, dass eine Zufuhr von mehr als 0,85 g Protein/kg Idealgewicht und Tag in der Akutphase zu einer geringeren Infekthäufigkeit führte (im Vergleich zu einer Zufuhr von <0,65 g Protein/kg Idealgewicht und Tag), wobei dieser Zusammenhang unabhängig von der Kalorienzufuhr war. Somit sollte laut dieser Studie in der Akutphase eine mittlere Zufuhr von etwa 0,85 g Protein/kg Idealgewicht und Tag nicht unterschritten werden. Diese Empfehlung deckt sich weitgehend mit dem Proteinziel in **Empfehlung 14a**, die sich auf das aktuelle Körpergewicht bezieht, das durchschnittlich etwa 20–25 % höher liegt als das Idealgewicht [123].

Die hypothesengenerierenden Ergebnisse der Post-hoc-Analysen der sog. EPaNIC- und der PepaNIC-Studie lassen vermuten, dass speziell die kumulativ zugeführte Protein-/Aminosäuremenge in der Akutphase mit einer erhöhten Morbidität verbunden war [134, 135]. Allerdings wurde die PepaNIC-Studie nicht in der Zielpopulation dieser Leitlinie durchgeführt, sondern bei kritisch kranken Kindern [134, 135].

Die ASPEN-Leitlinie empfiehlt trotz der sehr niedrigen Evidenz (Empfehlung C4), in der Akutphase hohe Mengen an Protein zuzuführen, da der Proteinbedarf kritisch Kranker sehr wahrscheinlich in einem Bereich von 1,2–2,0 g/kg aktuelles KG und Tag läge, und ggf. noch höher bei Verbrennungs- und Polytraumapatienten. Diese Empfehlungen berücksichtigten nicht die seit Ende der für die ASPEN-Leitlinie durchgeführten Literaturrecherche (Dezember 2013) publizierten Studien, insbesondere die in ► **Tab. 7** aufgeführte Studie von Doig et al. [132], die

sog. EAT-ICU-Studie [69] und die aktuelle Metaanalyse zum Thema [133] (► **Tab. 8**). Die Rationale der ASPEN-Expertenmeinung fußt lediglich auf den Ergebnissen von Beobachtungsstudien, u. a. von Weijs et al. [71] bzw. Allingstrup et al. [136], die aufgrund des Studiendesigns lediglich eine Assoziation, jedoch keine Kausalität zulassen. Ferner wird ignoriert, dass a) selbst unter extremen Umständen die physiologische Freisetzung von Aminosäuren aus der Muskulatur nie über 1,5 g/kg Tag liegt, und dass b) eine medizinische Ernährungstherapie die endogene Aminosäurefreisetzung bzw. Eiweißkatabolie niemals komplett unterdrückt (die residuale Freisetzung von Aminosäuren aus der Muskulatur beträgt in der Sepsis selbst unter aggressiver Ernährung nie weniger als 0,5 g/kg Tag); somit ist bei hoher exogener Aminosäurezufuhr und starker Katabolie ein Exzess praktisch immer möglich [86, 87, 89].

Obwohl qualitativ hochwertige Studien zur konkreten Beantwortung der Frage fehlen, hält die Leitliniengruppe eine „sollte“-Empfehlung für gerechtfertigt. Um unter Verwendung kommerzieller Produkte 100 % des Proteinziels von 1,0 g/kg aktuellem KG und Tag erreichen zu können (und um gleichzeitig eine vermehrte Zufuhr von Nicht-Protein-Kalorien zu vermeiden), ist es jedoch erforderlich, zusätzlich Proteine in Form von entsprechenden Konzentraten zu supplementieren (entsprechendes gilt für die Zufuhr von Aminosäuren).

Wie die Abstimmungsergebnisse andeuten, gab es einzelne Mitglieder der Leitliniengruppe, die die mehrheitliche Auffassung, die in den Empfehlungen 14a–c zum Ausdruck kommt, nicht teilten. Eine von diesen einzelnen Mitgliedern vertretene therapeutische Alternative war es, die Proteinzufuhr in der Akutphase so zu gestalten, dass eine sukzessiv zu steigende Protein-/Aminosäuredosis, beginnend mit <0,8 g/kg aktuelles KG und Tag an Tag 1 und dann $\geq 1,2$ g/kg aktuelles KG und Tag bis zum Ende der Akutphase (Tag 4–7) zur Anwendung kommen sollte (bei gleichzeitiger Begrenzung der Energiezufuhr auf 80–90 % des gemessenen oder geschätzten Energieumsatzes) [36, 72, 127]. Für Patienten mit Sepsis wäre jedoch eine insgesamt zurückhaltendere Dosis angezeigt [72]. Da dieses Vorgehen keinen generellen Konsens fand und nur auf selektierten Beobachtungsstudien beruhte, wurde es nicht in die

Empfehlungen aufgenommen. Aufgrund der auch international kontrovers diskutierten Studienlage wird dieser Vorschlag hier jedoch erwähnt.

Individuelle Therapiesteuerung der Proteinzufuhr in der Akutphase

Es gibt bis heute keine bettseitige Methode, das individuelle Verhalten der endogenen Aminosäurenproduktion unter exogener Protein-/Aminosäurezufuhr zu überwachen. Da jedoch eine enge Korrelation zwischen der endogenen Aktivierung des Kohlenhydrat- und des Aminosäuren-/Proteinstoffwechsels besteht [82], erscheint es sinnvoll, das Ausmaß der klinisch leicht bestimmbaren Insulinresistenz bzw. Hypophosphatämie auch als Indikator für Verwertungsstörungen im Aminosäurenstoffwechsel zu verwenden. Daraus ergibt sich die Empfehlung, bei ausgeprägter Glukoseintoleranz (Insulinbedarf >4 IE/h)/Hypophosphatämie (s. auch Kap. 6.2.3) nicht nur die exogene Kohlenhydratzufuhr zu reduzieren, sondern – auf pragmatische Weise – parallel dazu auch eine proportionale Reduktion der Eiweiß-/Aminosäurezufuhr zu praktizieren (s. ►Abb. 3 und ►Abb. 4). Dieses Konzept beruht jedoch auf einer Expertenmeinung der Leitliniengruppe, die eine Homogenisierung der Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißzufuhr für sinnvoll hält.

6.3.3 Proteinzufuhr in der Postakutphase (Rekonvaleszenz/Rehabilitationsphase)

Frage: Wie hoch soll die Proteinzufuhr in der Postakutphase (Rekonvaleszenz/Rehabilitationsphase) sein?

EMPFEHLUNG 15

In der anabolen Erholungsphase (Rekonvaleszenz) sollte die Protein-/Aminosäurezufuhr bei 100% des Ziels in der Akutphase (1,0 g Protein bzw. 1,2 g Aminosäuren pro kg aktuellem Körpergewicht und Tag) oder sogar darüber liegen.

Konsens (88%)

Kommentar: Nach Verschwinden der katabolen Signale und Resolution des Organversagens sollte im Rahmen der anabolen Erholungsphase (Rekonvaleszenz) die Protein-/Aminosäurezufuhr bei 100% (1 g Protein bzw. 1,2 g Aminosäuren pro kg aktuellem Körpergewicht und Tag entsprechend dem Protein/Aminosäureziel in der Akutphase) oder sogar darüber liegen. Diese Empfehlung orientiert sich an den Empfehlungen zur Sarkopenieprävention bei Betagten [82, 112, 113, 137]. Darüber hinaus konnte anhand sportphysiologischer Untersuchungen bei gesunden Individuen gezeigt werden, dass – in Kombination mit einem intensiven Widerstandstraining – das Optimum des Muskeleiweißzuwachses bei einer gleichzeitigen Zufuhr von 1,6 g Protein/kg aktuellem KG und Tag erreicht wird [138].

Obwohl qualitativ hochwertige Studien zur konkreten Beantwortung der Frage in der Zielpopulation fehlen, hält die Leitliniengruppe eine „sollte“-Empfehlung für gerechtfertigt.

6.3.4 Proteinzufuhr in der chronischen Phase

Frage: Wie hoch soll die Proteinzufuhr in der chronischen Phase sein?

EMPFEHLUNG 16

In der chronischen Phase sollte die Protein-/Aminosäurezufuhr bei 100% des Ziels in der Akutphase (1,0 g Protein bzw. 1,2 g Aminosäuren pro kg aktuellem Körpergewicht und Tag) liegen.

Starker Konsens (91%)

Kommentar: Prospektive Studien mit angemessener Fallzahl zur Ernährungstherapie in der „chronischen Phase“ (persistierende Organdysfunktion ohne akute inflammatorische/infektiöse Exazerbation) sind nicht vorhanden. Zur weitestmöglichen Konservierung des Eiweißbestands und zur Unterstützung reparativer/immunologischer Prozesse ist bei diesen Langzeitpatienten eine kontinuierliche Eiweißzufuhr aus Expertensicht erforderlich [114, 115]. Wolfe u. Mitarbeiter [139] führten eine prospektive mechanistische Studie an 6 Patienten ca. einen Monat nach Verbrennungstrauma durch; die Patienten wurden hyperkalorisch gemischt enteral-parenteral ernährt (41 kcal/kg Tag), wobei von diesen Kalorien entweder 1,4 g oder 2,2 g Protein/kg Tag enteral über 3 Tage zugeführt wurden (isokalorische Gruppen, entsprechend 1,7 g oder 2,7 g Aminosäuren/kg und Tag). Kontrolluntersuchungen fanden nach Übernachtsfasten statt. Im Vergleich zum Fastenzustand minimierte die Kalorienzufuhr den Netto-Eiweiß-Verlust (gezeigt anhand von Isotopenstudien). Im direkten Vergleich untereinander waren die unterschiedlichen Raten der isokalorischen Eiweißzufuhr jedoch nicht mit unterschiedlichen Netto-Eiweißverlusten verbunden, sodass zumindest aus Sicht dieses Surrogatparameters die optimale Zufuhr in der „chronischen Phase“ bei 1,4 g Protein/kg aktuellem KG und Tag zu liegen scheint. In der ASPEN-Leitlinie [2] wird auf der Basis einer Expertenmeinung (Empfehlung P1) allgemein empfohlen, dass chronisch kritisch kranke Patienten (definiert als persistierende Organdysfunktion mit der Notwendigkeit einer Intensivtherapie >21 Tage) eine aggressive proteinreiche enterale Ernährung und wenn möglich ein spezielles Trainingsprogramm (Physiotherapie, endokrine Therapie) erhalten sollten.

Für den Fall des Eintretens der chronischen Phase sollte aus Sicht unserer Leitliniengruppe mindestens das Proteinziel (100%) erreicht werden. Dabei sollte die Proteinzufuhr – wie in der Akutphase – idealerweise individualisiert werden (Anpassung der Höhe der Proteinzufuhr an das Ausmaß der Insulinresistenz/Hyperglykämie).

Obwohl qualitativ hochwertige Studien zur konkreten Beantwortung der Frage fehlen, hält die Leitliniengruppe eine „sollte“-Empfehlung für gerechtfertigt.

6.3.5 Proteinzufuhr bei vorbestehender Mangelernährung

Frage: Wie hoch soll die Proteinzufuhr bei Patienten mit vorbestehender Mangelernährung sein?

EMPFEHLUNG 17

Bei kritisch kranken Patienten mit vorbestehender Mangelernährung können die gleichen, an die individuelle metabolische Toleranz und die Phasen der Erkrankung angepassten Protein-/Aminosäurezufuhrraten bzw. das gleiche Protein-/Aminosäureziel verwendet werden wie bei Patienten ohne vorbestehende Mangelernährung.

Konsens (85 %)

Kommentar: Bezüglich dieser Fragestellung existieren keine kontrollierten Studien. In mehreren Metaanalysen konnte bei kritisch kranken Patienten keine Abhängigkeit der Effizienz einer bestimmten Kalorien- bzw. Eiweißzufuhr vom BMI (als Surrogatparameter für den Ernährungszustand) gefunden werden [56, 103, 105]. Allerdings waren Patienten, die bereits vor der Homöostasestörung schwer mangelernährt waren (BMI < 18 kg/m²), von den Studien ausgeschlossen, und die Auswirkungen einer exklusiv erhöhten Proteinzufuhr wurden nicht untersucht.

Bei schwer mangelernährten nicht kritisch kranken Patienten (Kwashiorkor, BMI ≈ 13) zeigte sich unter weitgehend isokalorischer Ernährung, dass eine erhöhte Eiweißzufuhr (relativer Eiweißanteil 16,4% [entsprechend etwa 0,8–1,0 g/kg und Tag] vs. 8,5%) die 1-Monats-Letalität verdoppelte (51,9% vs. 25,9%) und eine Gewichtszunahme verhinderte [140]. Inwieweit diese negativen Auswirkungen auch bei mangelernährten kritisch kranken Patienten auftreten würden, ist jedoch nicht bekannt. Aus Sicherheitsgründen haben wir uns – in Analogie zu den Empfehlungen für nicht mangelernährte kritisch kranke Patienten – für eine zurückhaltende Protein-/Aminosäurezufuhr entschieden.

Die Proteinzufuhr sollte sich (ähnlich wie die Kalorienzufuhr) dabei erneut an der individuellen Toleranz („Refeeding-Syndrom“ unter Beachtung der Phosphatkonzentration) orientieren (vgl. Kap. 6.2.3).

Die Empfehlungen zum Proteinziel sind prinzipiell unabhängig vom Applikationsweg der klinischen Ernährung (enteral bzw. parenteral). Details hierzu finden sich in Kap. 7.1.

6.3.6 Proteinzufuhr unter mechanischer Nierenersatztherapie

Frage: Wie hoch soll die Proteinzufuhr bei kritisch kranken Patienten unter kontinuierlicher/intermittierender Nierenersatztherapie sein?

EMPFEHLUNG 18

Bei kritisch kranken Patienten unter kontinuierlicher/intermittierender Nierenersatztherapie können die gleichen, an die individuelle metabolische Toleranz und die

Phasen der Erkrankung angepassten Protein-/Aminosäurezufuhrraten bzw. das gleiche Protein-/Aminosäureziel verwendet werden wie bei Patienten ohne Nierenersatztherapie. Bezüglich des zusätzlichen Ausgleichs von Verlusten während der Nierenersatztherapie (vgl. **Empfehlung 19**).

Starker Konsens (93,75 %)

Kommentar: Die Empfehlungen zur Gesamthöhe der Proteinzufuhr bei kritisch kranken Patienten unter kontinuierlicher Nierenersatztherapie sind umstritten. In der ASPEN-Leitlinie wird empfohlen, dass aufgrund der erhöhten Katabolierate die tägliche Proteinzufuhr auf ein Maximum von 2,5 g/kg gesteigert werden sollte (Empfehlung J2, sehr schwache Evidenz) [2].

Die Empfehlung beruht auf einer kontrollierten Studie (n = 60), welche bei entsprechenden Patienten unterschiedliche Proteinzufuhrraten untersuchte [141]. Die Studie zeigte, dass erst bei einer Zufuhr von 2,5 g Protein/kg KG und Tag eine ausgeglichene Stickstoffbilanz erreicht werden konnte. In einer weiteren Studie von Bellomo et al. [142] kam es unter kontinuierlicher Nierenersatztherapie und Zufuhr von 2,5 g/kg KG und Tag Aminosäuren zu einer leicht negativen Stickstoffbilanz. Da aber bekannt ist, dass speziell bei hohen Proteinzufuhrraten positive Stickstoffbilanzen nicht nur mit einer tatsächlichen Zunahme von Körpereiwissmasse einhergehen (sondern auch durch Substratverschiebungen bzw. Ausweitungen des Harnstoffpools entstehen können) [143], ist die Stickstoffbilanz kaum als Surrogatvariable für günstige klinische Wirkungen geeignet.

Aus diesem Grund hat die DGEM in ihrer S1-Leitlinie „Enterale und parenterale Ernährung von Patienten mit Niereninsuffizienz“ aus dem Jahr 2015 empfohlen, dass akut kranke Patienten mit akutem Nierenversagen, akut- auf chronischem Nierenversagen oder chronischer Niereninsuffizienz unter Nierenersatztherapie je nach individueller metabolischer Toleranz als Basistherapie nur 1,2–1,6 (max. 1,8 g) g/kg KG und Tag an Protein/Aminosäuren erhalten sollten, wobei sich diese Zufuhr an den unter solchen Bedingungen gemessenen Stickstoffbilanzen orientierte [144]. Die Studie von Doig et al. [132] konnte bei kritisch kranken Patienten mit einem hohen Risiko, ein Nierenversagen zu entwickeln, jedoch keinen klinischen Vorteil zeigen, wenn die Aminosäurezufuhr von 0,75 g Aminosäuren/kg und Tag auf 1,75 g/kg und Tag erhöht wurde. Somit würden wir als Basistherapie ein niedrigeres Proteinziel empfehlen als in der älteren S1-Leitlinie [144].

Angesichts der inzwischen veränderten Studienlage empfehlen wir für die Akutphase also eine relativ niedrigere Protein-/Aminosäurezufuhr bzw. ein niedrigeres Protein-/Aminosäureziel (entsprechend den Proteinzufuhrraten/dem Proteinziel für Patienten ohne mechanische Nierenersatztherapie, s. **Empfehlung 14**), wobei jedoch zusätzlich Verluste durch die Nierenersatztherapie ausgeglichen werden sollten (s. **Empfehlung 19**). Für die Rekonvaleszenzphase empfehlen wir in Analogie zu der Empfehlung für Patienten ohne mechanische Nierenersatztherapie (s. **Empfehlung 15**) eine höhere Protein- bzw.

Aminosäurezufuhr (bis zu 1,6 g Protein [1,9 g Aminosäuren]/kg aktuellem KG und Tag).

Frage: Ist ein Verlust an Aminosäuren unter kontinuierlicher/intermittierender Nierenersatztherapie auszugleichen?

EMPFEHLUNG 19

Bei Patienten unter kontinuierlicher/intermittierender Nierenersatztherapie sollte der Verlust an Aminosäuren mittels entsprechender kontinuierlicher Aminosäurezufuhr zusätzlich zur Kalorien-/Protein-/Aminosäurezufuhr (entsprechend der Phase der Erkrankung und der individuellen metabolischen Toleranz) kompensiert werden.

Konsens (85%)

Kommentar: Die bei kritisch kranken Patienten typischerweise zum Einsatz kommenden intermittierenden oder kontinuierlichen Nierenersatzverfahren üben einen grundlegenden Einfluss auf Stoffwechsel und Nährstoffbilanzen aus. In Bezug auf den Proteinmetabolismus kommt es zu einer zytokinvermittelten Proteolyse aufgrund der Exposition gegenüber einer biokompatiblen Membran sowie zu einem Verlust von Aminosäuren über das Dialysat [145]. Insgesamt kann so der Einsatz eines mechanischen Nierenersatzverfahrens die bereits durch die kritische Erkrankung vorliegende negative Proteinbilanz (Katabolie > Synthese) aggravierend („Dialyseassoziierte Katabolie“). Der während einer Hämodialyse auftretende Aminosäureverlust kann approximativ mit ca. 2 g/h (u. a. abhängig von der Dialyседosis), bei kontinuierlichen Nierenersatzverfahren mit ca. 0,2 g/L Filtrat bzw. Dialysat (kontinuierliche venovenöse Hämodifiltration, CVVH) bzw. 0,6 g/h (kontinuierliche venovenöse Hämodialyse, CVVHD) angenommen werden [144, 146, 147]. Somit sollte der entsprechende Verlust der Aminosäuremenge periprozedural zusätzlich zur Kalorien-/Protein-/Aminosäurezufuhr (entsprechend der Phase der Erkrankung und der individuellen metabolischen Toleranz) kompensiert werden.

Unter Einsatz einer „Sustained low efficiency dialysis (SLED)“ liegt der Verlust an Aminosäuren laut einer Untersuchung in derselben Größenordnung wie bei kontinuierlichen Nierenersatzverfahren [148]. In Abhängigkeit von der Art der eingesetzten Filtermembranen kann es jedoch zu einem unterschiedlich hohen Verlust spezifischer Aminosäuren kommen [149].

In Übereinstimmung mit unseren Empfehlungen wird in einer Expertenübersicht [150] und in der ASPEN-Leitlinie (Empfehlung J2, sehr schwache Evidenz) [2] ebenfalls empfohlen, den Verlust an Aminosäuren in gleicher Menge zu ersetzen.

Obwohl qualitativ hochwertige Studien zur konkreten Beantwortung der Frage fehlen, hält die Leitliniengruppe eine „sollte“-Empfehlung für gerechtfertigt.

7 Techniken der klinischen Ernährung

7.1 Applikationswege der klinischen Ernährung

7.1.1 Applikationsweg in der Akutphase

Frage: Welcher Applikationsweg der klinischen Ernährung (enteral oder parenteral) sollte in der Akutphase kritisch kranker Patienten eingesetzt werden?

EMPFEHLUNG 20

In allen Krankheitsphasen sollte bei nicht zielgerechter oraler Ernährung eine enterale Ernährung bevorzugt eingesetzt werden.

Starker Konsens (97%)

Kommentar: Auf der Basis von Tierexperimenten an kleinen Nagern, und von randomisierten humanbiologischen Studien mit kleiner Fallzahl wurde in der Vergangenheit postuliert, dass eine frühe enterale Ernährung, auch nur in geringer Dosis, einer parenteralen Ernährung überlegen wäre („Zottennahrung“). Hier wurden günstige Auswirkungen auf die Mortalität sowie die Häufigkeit entzündlicher Sekundärkomplikationen beschrieben. In der Folge wurden diese Empfehlungen in zahlreiche Leitlinien implementiert. Dem steht die Tatsache entgegen, dass auch eine parenterale Substratzufuhr intestinal wirksam ist [151]: So kann eine parenterale Ernährung die intestinale Zellerneuerungsrate bzw. Proteinsyntheserate steigern und die Apoptoserate verringern (bevorzugte Substratversorgung der Krypten unter parenteraler Substratzufuhr). Ferner sind auch unter mehrwöchiger, ausschließlich parenteraler Ernährung am Menschen keine signifikanten Veränderungen des intestinalen Proteingehalts, der Enterozytenproliferation oder der Mikrovillus-Morphologie zu beobachten. Andererseits kann eine (aggressive) enterale Ernährung (in Abwesenheit von parenteraler Substratzufuhr) bei kritisch kranken Patienten weder eine signifikante Zunahme des Leberfettgehalts noch eine Persistenz der Eiweißkatabolie verhindern [84, 152].

Anhand zweier großer randomisierter Studien konnte für kritisch kranke Patienten eindeutig gezeigt werden, dass bei vergleichbarer Ausgangssituation (speziell regelrechte Funktion des Intestinaltrakts und gleiche Kalorienzufuhr) und unter moderat-hypokalorischer (18–20 kcal/kg Tag), eiweißarmer (0,7 g Protein/kg und Tag) Substratzufuhr eine rein enterale Ernährung im Vergleich zu einer äquivalenten rein parenteralen Ernährung in der Akutphase (Interventionszeitraum erste 5 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation) entweder keinen klinischen Vorteil bietet [153], oder bei ausgeprägtem Kreislaufversagen sogar die Rate schwerer intestinaler Komplikationen (Ischämie/Obstruktion) signifikant erhöht [154].

In der aktuellsten Metaanalyse (18 Studien, n=3347 kritisch kranke Patienten) zum Vergleich beider Routen der klinischen Ernährung zeigte sich kein Mortalitätsunterschied, aber eine signifikante Reduktion infektiöser Komplikationen unter rein enteraler Ernährung [155]. Diese war jedoch am ehesten auf eine reduzierte Makronährstoffzufuhr unter enteraler Ernährung zurückzuführen bei gleichzeitig signifikantem Publika-

tionsbias der kontrollierten Studien. Ein Nachteil für die parenterale Ernährung ergab sich nur, wenn gleichzeitig auch mehr Kalorien zugeführt worden waren. In 3 weiteren Metaanalysen zeigte sich, dass die Assoziation zwischen Mortalität und Höhe der Kalorienzufuhr unabhängig davon war, ob die Kalorien ausschließlich enteral oder gemischt enteral-parenteral zugeführt worden waren [103, 105, 107].

Die aktuelle ESICM-Leitlinie Enterale Ernährung [3] empfiehlt aufgrund einer Metaanalyse (8 Studien) wegen geringerer Morbidität (Infektionen) die enterale Ernährung („Question 1A“). Diese Metaanalyse ist aus Sicht der Leitliniengruppe methodisch limitiert, da a) mindestens 3 der eingeschlossenen Studien im parenteralen Arm mehr Kalorien zuführten – somit kein isokalisches Design vorlag – und b) ein signifikantes Risiko für die Effektüberschätzung bestand (fehlende Verblindung und $n < 100$ in 7 der 8 Studien).

Die gleichen Limitierungen gelten im Prinzip für die ähnlichen Empfehlungen der ASPEN-Leitlinie [2] und der SSC-Leitlinie [4], die zu diesem Thema ebenfalls eigene Metaanalysen durchführten. Die Metaanalyse der ASPEN [2] analysierte 9 kontrollierte Studien, und fand unter enteraler Ernährung weniger Infektionen und eine kürzere Verweildauer auf der Intensivstation; 5 der 9 kontrollierten Studien hatten jedoch kein isokalisches Design (mehr Kalorien unter parenteraler Ernährung), eine Studie gab die Höhe der Kalorienzufuhr nicht an, ferner wurde die sog. „CALORIES“-Studie [153] nicht berücksichtigt. Die Metaanalyse der SSC analysierte 10 kontrollierte Studien, und fand unter enteraler Ernährung fraglich (95%-Konfidenzintervall 0,38–1,42) eine kürzere Verweildauer auf der Intensivstation; 2 der 10 kontrollierten Studien hatten jedoch kein isokalisches Design, 2 weitere gaben die Höhe der Kalorienzufuhr nicht an. Sowohl die Metaanalysen der ASPEN, der ESICM wie auch der SSC berücksichtigten alle nicht die o.g. „NUTRIREA2“-Studie [154].

Es konnte jedoch gezeigt werden, dass bei regelrechter Funktion des Intestinaltrakts und bei gleicher Kalorienzufuhr eine moderat-hypokalorische eiweißarme enterale Ernährung ökonomischer ist (Kosten pro QUALY) als eine entsprechende parenterale Ernährung [156]. Somit ist unter diesen speziellen Bedingungen die enterale Ernährung zu bevorzugen.

Es ist jedoch unbekannt, welche Modalität überlegen wäre, falls auf beiden Zugangswegen mehr Proteine/Aminosäuren bzw. mehr oder weniger Kalorien appliziert würden. Auch bei speziellen Patientengruppen (Polytraumapatienten) ist die Wertigkeit einer enteralen Ernährung unsicher, da entsprechende randomisierte Studien methodische Schwächen aufweisen und große multizentrische randomisierte Studien bis heute fehlen.

Zusammenfassend sollte aus Sicht der Leitliniengruppe in der Akutphase eine klinische Ernährung (aus ökonomischen Gründen) nach wie vor bevorzugt über den enteralen Applikationsweg erfolgen, unter der Voraussetzung eines individuellen Monitorings der metabolischen und gastrointestinalen Toleranz (s. auch Kap. 6.2.3, 6.3.2 und Kap. 10). Im Hinblick auf die Prognose des Patienten scheint in der Akutphase der enterale mit dem parenteralen Applikationsweg vergleichbar zu sein.

Eine (ggf. supplementäre bzw. exklusive) parenterale Ernährung kommt zum Einsatz, wenn das Kalorien- und Proteinziel über die enterale Ernährung nicht oder nur unzureichend erreicht wird (s. auch Kap. 7.4.1).

7.1.2 Applikationsweg der Ernährung in der Postakutphase (Rekonvaleszenz/Rehabilitationsphase) bzw. chronischen Phase

Frage: Welcher Applikationsweg der klinischen Ernährung (enteral oder parenteral) sollte in der Postakutphase (Rekonvaleszenz/Rehabilitationsphase) bzw. chronischen Phase eingesetzt werden?

EMPFEHLUNG 21

In der Postakutphase bzw. chronischen Phase sollte der orale Zugangsweg bevorzugt werden. Ist eine zielgerechte orale Ernährung nicht möglich, sollte eine (ggf. supplementäre bzw. exklusive) enterale Ernährung erfolgen.

Starker Konsens (94 %)

Kommentar: Bislang liegen keine prospektiv-randomisierten Daten zur Ernährungstherapie und somit auch den Vor- und Nachteilen des Applikationswegs auf die Prognose speziell bei Patienten in der chronischen Phase der kritischen Erkrankung vor [114, 115]. In der Rekonvaleszenzphase ist – alleine aus Gründen der Physiologie – primär der orale Zugangsweg zu bevorzugen. Bei nicht ausreichender oraler Kalorien- bzw. Substratzufuhr, anatomischen Einschränkungen bzw. mechanischer Beatmung erfolgt aus Kostengründen eine supplementäre bzw. eine komplette enterale Ernährung.

Obwohl qualitativ hochwertige Studien zur konkreten Beantwortung der Frage fehlen, hält die Leitliniengruppe eine „sollte“-Empfehlung für gerechtfertigt.

Eine (ggf. supplementäre bzw. exklusive) parenterale Ernährung kommt zum Einsatz, wenn das Kalorien- und Proteinziel über die enterale Ernährung nicht oder nur unzureichend erreicht wird (s. auch Kap. 7.4.1).

7.1.3 Applikationsweg der Ernährung bei vorbestehender Mangelernährung

Frage: Welcher Applikationsweg der klinischen Ernährung (enteral oder parenteral) sollte bei vorbestehender Mangelernährung eingesetzt werden?

EMPFEHLUNG 22

Bei vorbestehender Mangelernährung kann in der Akutphase frühzeitig eine ggf. supplementäre parenterale Ernährung zum Erreichen des Kalorien- und Proteinziels entsprechend der individuellen metabolischen Toleranz erfolgen.

Starker Konsens (91 %)

Kommentar: Bereits beim Gesunden findet sich eine physiologische Eiweißretention im Darm, die dadurch zustande kommt,

dass zur Verdauung wichtige, zu sezernierende Proteine in der Mukosa synthetisiert werden müssen. Die postabsorptive Beschleunigung der intestinalen Proteinsynthese kann bis zu 50 % der luminalen Eiweißzufuhr in Anspruch nehmen (bis zu 100 % für Glutamat/Aspartat) [117, 140]. Ferner ist – auf der Basis enterozytärer Funktionsstörungen [157] – nach Trauma, Schock und Sepsis die intestinale Aminosäurenabsorption vermindert [158, 159]. Ebenfalls betroffen ist die Kohlenhydrat- und Triglyzeridabsorption (Erniedrigung um bis zu 50 %) [160, 161]. Diese Veränderungen werden durch eine gleichzeitig vorbestehende Mangelernährung weiter verschärft, da bereits eine Mangelernährung für sich mit Mukosafunktionsstörungen und einem veränderten Mikrobiom assoziiert ist [162].

Dementsprechend zeigten bereits Daten älterer Studien sowie einer aktuellen Post-hoc-Untersuchung der sog. PerMIT-Studie, dass eine aggressive enterale Ernährung bei vorbestehender Mangelernährung mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert ist [39, 117, 140] (s. auch **Kap. 4** und **6.2.6**).

Somit scheint es – zumindest in der Akutphase nach einer schweren Homöostasestörung – vernünftig zu sein, bei gleichzeitig vorbestehender Mangelernährung initial die Substratversorgung des Organismus entsprechend des Kalorienziels nur sehr vorsichtig über eine enterale Applikation sicherzustellen (unter striktem Monitoring der individuellen metabolischen Toleranz, also der Phosphatkonzentration und des Insulinbedarfs). Bei gastrointestinalen Intoleranzen/Resorptionsstörungen sollte das Kalorienziel entsprechend **Kap. 7.4.1, Empfehlung 38c** auf parenteralem Weg sichergestellt werden. Bezüglich der Vermeidung eines Refeeding-Syndroms wird auf die **Kap. 6.2.3** und **6.3.2** verwiesen.

7.2 Techniken der enteralen Ernährung

7.2.1 Kontraindikationen

Frage: Unter welchen Umständen sollte eine enterale Ernährung nicht durchgeführt werden?

EMPFEHLUNG 23

Bei schwerer intestinaler Dysfunktion soll eine enterale Ernährungstherapie nicht durchgeführt werden, sondern der Patient soll parenteral ernährt werden, um das jeweilige Kalorien- und Proteinziel unter Beachtung der individuellen metabolischen Toleranz zu erreichen.

Starker Konsens (91 %)

Kommentar: In der aktuellen ESICM-Leitlinie 2017 [3] gelten als Kontraindikationen für eine enterale Ernährung unkontrollierter Schock, metabolische Entgleisung mit unkontrollierter Hypoxämie und Azidose, unkontrollierte obere Gastrointestinalblutung, gastrales Residualvolumen >500 ml/6 h, mesenteriale Ischämie, Darmobstruktion, Kompartmentsyndrom, High-Output-Fistel ohne distalen Zugang zur Ernährung. In einer aktuellen Übersichtsarbeit werden ähnlich als absolute Kontraindikationen für die enterale Ernährung schwere Einschränkungen der intestinalen Motilität (paralytischer/mecha-

nischer Dünndarmileus, Pseudoobstruktion des Kolons), schwere anatomische Störungen (z.B. Dünndarmleckage), schwere entzündliche Veränderungen des Dickdarms (nekrotisierende Clostridiencolitis), intestinale Ischämie sowie schwere Absorptionsstörungen (tgl. Stuhlgewicht >350 g/Tag) genannt [161]. Isolierte Magenentleerungsstörungen/Oberbauchatonien stellen aufgrund ihrer vergleichsweise leichten Überbrückbarkeit dagegen per se keine Kontraindikation dar.

Prinzipiell ist es möglich, dass ein erhöhtes Stuhlgewicht nicht nur durch eine Absorptionsstörung, sondern auch durch einen erhöhten Anteil an Makronährstoffen im Fäzes zustande kommen kann (vermehrter Verlust von normalerweise bakteriell fermentierbaren Makromolekülen aus Nahrung und Zellschilferung). Leider ist bei Durchfällen in der klinischen Routine die Abklärung dieser Differenzialdiagnose nicht einfach möglich. Um im Falle einer Resorptionsstörung eine schwer hypokalorische Ernährung auf jeden Fall zu vermeiden, würden wir bei schweren anhaltenden Durchfällen immer für eine parenterale Ernährung plädieren, und keine enterale Ernährung mehr durchführen (auch um nicht im Falle eines ausschließlichen Verlustes von Makromolekülen eine Hyperalimentation zu erzeugen).

Bei enteraler Ernährung, insbesondere bei frühzeitig hohen Zufuhraten, ist in Kasuistiken immer wieder über die Gefahr eines Strangulationsileus oder einer ischämischen Darmnekrose berichtet worden, wobei die ischämische nicht okklusive Darmnekrose eine lebensbedrohliche Komplikation darstellt und mit einer Mortalität von bis zu 70 % assoziiert ist [163–166]. Die Pathophysiologie der ischämischen Darmnekrose ist nicht geklärt. Bei gastrointestinaler Dysfunktion dürfte die enterale Zufuhr direkt in das Jejunum bei gleichzeitig inadäquat hoher Zufuhrate problematisch sein. Neben der Dysmotilität werden auch metabolischer Stress und bakterielle Kolonisierung diskutiert [167]. Obwohl qualitativ hochwertige Studien zur konkreten Beantwortung der Frage fehlen, hält die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung für gerechtfertigt.

Frage: Ist eine hämodynamische Instabilität/Therapie mit vasoaktiven Medikamenten eine Kontraindikation für enterale Ernährung?

EMPFEHLUNG 24

Bei Patienten mit hämodynamischer Instabilität (hohe oder steigende Dosen an vasoaktiven Medikamenten, persistierende oder progrediente Zeichen einer Organminderperfusion) sollte keine enterale Ernährungstherapie durchgeführt werden, sondern es sollte gesteuert nach der Phase der Erkrankung und der individuellen metabolischen Toleranz eine parenterale Ernährung erfolgen.

Konsens (86 %)

Kommentar: Die Intensität der Ernährungstherapie orientiert sich prinzipiell und unabhängig vom Applikationsweg an Ausmaß und Anzahl der Organdysfunktionen. Bei Patienten mit schwerem Multiorganversagen werden exogene Substrate nur

sehr eingeschränkt vom Körper verwertet, und eine hohe exogene Zufuhr in Relation zur endogenen Substratproduktion erhöht die Gefahr einer Hyperalimentation mit nachteiligen Auswirkungen auf die Prognose [82, 168].

Auch bei Patienten mit hämodynamischer Instabilität (hohe oder steigende Dosen an vasoaktiven Medikamenten [z. B. Noradrenalin $\geq 0,5 \mu\text{g/kg/min}$], persistierende oder progrediente Zeichen einer Organminderperfusion [z. B. erhöhte oder steigende Laktat- oder Myoglobinkonzentrationen]) sollte eine enterale Ernährungstherapie zunächst nicht durchgeführt werden. Erst nach Stabilisierung der hämodynamischen Situation (z. B. bei Reduktion bzw. konstanter Dosis an vasoaktiven Medikamenten, bzw. bei regredienten Zeichen einer Organminderperfusion, z. B. Laktat als biochemischer Marker) erfolgt dann eine enterale Ernährungstherapie mit minimaler Zufuhr ($< 25 \text{ kcal/h}$). Im Zweifelsfall ist eine parenterale Ernährung gesteuert nach der Phase der Erkrankung und der individuellen metabolischen Toleranz zu bevorzugen.

Mehrere Beobachtungsstudien an Patienten mit therapiepflichtigem Kreislaufversagen fanden trotz dieser Organdysfunktion entweder eine Assoziation zwischen einer frühzeitigen minimalen enteralen Ernährung und einer besseren Prognose [52, 53, 169, 170], oder zumindest keine Assoziation zwischen einer hypokalorischen enteralen Ernährung und einer schlechteren Prognose [171]. Allerdings kann aufgrund des Studiendesigns eine Kausalität nicht abgeleitet werden.

Es besteht Expertenkonsens, dass grundsätzlich eine enterale Ernährung auch unter Katecholamintherapie durchführbar und sicher ist [167, 172]. Dies gilt insbesondere bei Verfügbarkeit eines lokal erprobten und gut etablierten Ernährungsprotokolls [19, 23, 163, 173]. Unklar ist, bis zu welcher Kalorienzufuhr bzw. bis zu welchem Ausmaß der Kreislaufunterstützungspflichtigkeit eine enterale Ernährung noch erfolgen sollte. Die Ergebnisse der NUTRIREA-2-Studie [154] zeigten in einer RCT bei 2410 beatmeten internistischen Patienten mit gleichzeitig deutlicher medikamentöser Kreislaufunterstützungspflichtigkeit (Noradrenalin im Mittel $0,5 \mu\text{g/kg min}$), dass – im Vergleich zu einer praktisch gleichwertigen parenteralen Ernährung – eine enterale Ernährung in der Größenordnung von etwa $18\text{--}20 \text{ kcal/kg}$ und Tag und $0,7 \text{ g Protein/kg}$ und Tag mit einer leicht, jedoch signifikant erhöhten Rate an Darmischämien (2% vs. 0.4%) bzw. Pseudoobstruktionen des Kolons (1% vs. 0.3%) verbunden war (bei ansonsten gleichwertigem Outcome). Ob derartig unerwünschte Nebenwirkungen auch bei geringerem medikamentösen Unterstützungsbedarf bzw. geringerer Kalorienzufuhr oder in chirurgischen Kollektiven auftreten würden, ist nicht bekannt. Somit kann eine präzise Obergrenze der Katecholamindosierung, ab der eine enterale Ernährung vermieden werden sollte, nicht vorgegeben werden.

Unsere Empfehlung entspricht der auf Expertenmeinung basierenden Empfehlung der ASPEN-Leitlinie (Empfehlung B5) [2], dass eine enterale Ernährung bei hämodynamischer Instabilität (definiert als arterieller Mitteldruck $< 50 \text{ mmHg}$ und/oder Beginn bzw. Intensivierung einer Katecholamintherapie) nicht durchgeführt bzw. pausiert werden sollte. Der (Wieder-)Beginn der enteralen Ernährung bei Patienten mit stabiler Katecholamindosierung oder nach Beendigung derselben erfolgt –

wie bereits oben erwähnt – bei engmaschigem Monitoring der individuellen metabolischen Toleranz (vgl. Kap. 6.2.3, Empfehlungen 9b und 9c, und Kap. 6.3.2).

Ebenso empfiehlt die ESICM-Leitliniengruppe [3], dass eine enterale Ernährung bei unkontrolliertem Schock bzw. solange hämodynamische Zielparame-ter oder Parameter der Gewebep-erfusion nicht erreicht sind, verzögert werden sollte. Eine minimale enterale Ernährung sollte dann begonnen werden, wenn der Schock durch Volumengabe und Katecholamintherapie kontrolliert ist (Expertenmeinung, Grad 2D). Grundlage für letztere Empfehlung war die Beobachtungsstudie von Khalid et al. [53], in der bei über 1000 Patienten trotz Gabe multipler Vasopressoren eine enterale Ernährung mit einer besseren Prognose verbunden war (vs. keine enterale Ernährung). Eine Kausalität lässt sich jedoch aufgrund des Studiendesigns nicht ableiten.

Obwohl qualitativ hochwertige Studien zur konkreten Beantwortung der Frage fehlen, hält die Leitliniengruppe eine „sollte“-Empfehlung für gerechtfertigt.

7.2.2 Zugangswege der enteralen Ernährung

Frage: Welcher Zugangsweg sollte für die enterale Ernährungstherapie eingesetzt werden?

EMPFEHLUNG 25

Der gastrale Zugangsweg sollte gegenüber dem jejunalen Zugangsweg bevorzugt werden, wobei bei hohem Aspirationsrisiko/hohem gastralem Reflux und geringem technischen Aufwand (Sondenanlage) ein jejunaler Zugang verwendet werden kann.

Starker Konsens (97 %)

Kommentar: Ergebnisse einer aktuellen Cochrane-Metaanalyse (14 Studien, 1109 Patienten) [174] und 4 weiterer Metaanalysen von Li et al. [175] (8 Studien, 835 Patienten), Deane et al. [176] (15 Studien, 1178 Patienten), Wang et al. [177] (SHT, 5 Studien, 325 Patienten) und Alhazzani et al. [178] (19 Studien, 1394 Patienten) zeigten, dass – im Vergleich zur gastralen Applikation – die jejunale Ernährung mit einer geringeren Rate an beatmungsassoziierten Pneumonien verbunden war (bis zu – 30%); darüber hinaus zeigte sich kein Effekt auf Mortalität, Aufenthaltssdauer und Dauer der Beatmung. Die Autoren empfehlen eine jejunale Nahrungszufuhr speziell bei den Patienten, bei denen die dazu notwendige Jejunalsonde leicht und ohne großen Aufwand eingebracht werden kann. Allerdings besteht bei allen Metaanalysen ein signifikanter Bias bzgl. der Effektüberschätzung (Analyse von Studien mit durchwegs sehr kleinen Patientenzahlen) sowie bzgl. des Auftretens einer beatmungsassoziierten Pneumonie (diagnostische Unsicherheiten), so dass die Qualität der Evidenz nur als moderat eingestuft werden kann.

Für einen gastralen Zugang sprechen die fehlenden Bedenken wegen einer ungeklärten jejunalen Medikamentenabsorption sowie die deutlich leichtere Anlage bzw. das deutlich niedrigere Verstopfungsrisiko der gastralen Sonden (größerer Son-

dendurchmesser). Ferner ist die Medikamentenapplikation leichter über gastrale als über jejunale Ernährungs sonden durchführbar [179].

In Anlehnung an die Empfehlungen der ASPEN-Leitlinie (Empfehlungen B4a und b, moderate bis hohe Evidenz) [2] ist es akzeptabel, bei den meisten kritisch kranken Patienten eine enterale Ernährung über den gastralen Zugangsweg zu beginnen. Bei Patienten mit hohem Aspirationsrisiko oder gastral er Intoleranz kann eine jejunale Ernährung durchgeführt werden (s. auch **Kap. 7.2.2**). Grundlage für die Empfehlung in der ASPEN-Leitlinie war eine eigene Metaanalyse (12 kontrollierte Studien, n=976 Patienten), die ergab, dass eine jejunale Ernährung (im Vergleich zu einer gastral en Ernährung) die Pneumoni erate signifikant reduzierte [2].

Unsere Empfehlung deckt sich auch mit der Empfehlung der SSC-Leitlinie für septische Patienten; in einer eigenen Metaanalyse (21 Studien) konnte erneut gezeigt werden, dass unter jejunaler Ernährung weniger Pneumonien auftraten (bei ansonsten unveränderter Mortalität/Morbidität) [4].

7.2.3 Bolusgesteuerte vs. kontinuierliche Substratzufuhr bei gastral er Ernährung

Frage: Soll die gastrale Ernährung per Bolus oder kontinuierlich erfolgen?

EMPFEHLUNG 26

Eine gastrale Ernährung kann kontinuierlich oder als Bolusgabe erfolgen.

Starker Konsens (91 %)

Kommentar: Die verschiedenen Applikationsformen der gastral en Ernährung im Bolusverfahren oder als kontinuierliche Gabe (über Pumpe) sind Gegenstand wissenschaftlicher Diskussion. Die ASPEN-Leitlinie empfiehlt auf Grundlage von 6 kontrollierten Studien mit insgesamt geringen Fallzahlen, dass die Bolusapplikation primär möglich ist, bei Unverträglichkeit (z. B. erhöhtes gastrales Residualvolumen) aber frühzeitig auf eine kontinuierliche Gabe zu wechseln ist (Empfehlung D4b) [2]. Eine Studie fand unter kontinuierlicher Ernährung einen Trend zu einer geringeren Mortalität, 5 kleinere kontrollierte Studien fanden unter kontinuierlicher Ernährung, dass höhere Volumina applizierbar sind, ohne dass sich jedoch die Prognose veränderte [2].

Im Hinblick auf die Prognose konnte bisher kein Unterschied zwischen Bolus- und kontinuierlicher Nahrungsapplikation gezeigt werden. Jedoch besteht dazu eine hohe Unsicherheit, da nur Studien mit sehr kleiner Fallzahl verfügbar sind. Ein möglicher Vorteil der Bolusapplikation besteht im schnelleren Erreichen des kalorischen Ziels [180–182] und in der niedrigeren Obstipationsrate [183].

Ferner gibt es eine Vielzahl an Argumenten auf hormoneller, endokrinologischer und mechanischer (properistaltische Magenüberdehnung unter Bolusapplikation) Ebene, die für die Bolusapplikation sprechen [184]. Neben der Frage der gastrointestinal en Verträglichkeit stellt sich auch die Frage nach der

metabolischen Stabilität, z. B. im Hinblick auf die Blutzuckereinstellung. Ob durch das gewählte Verfahren die Blutzuckervariabilität beeinflusst wird, wurde in einer prospektiven, randomisierten Pilotstudie untersucht [185]. In dieser Studie mit wiederum kleiner Fallzahl wurde die Verträglichkeit bei kritisch kranken Patienten nach Anlage einer PEG in Bezug auf gastrointestinal e Probleme und die Blutzuckerstabilität sowie die notwendigen Insulindosierungen untersucht. Über den gesamten Verlauf konnte hier kein Unterschied zwischen den Verfahren hinsichtlich der Zielparameter gesehen werden. Allerdings wurden nicht speziell Patienten mit schwerem Diabetes/Insulinresistenz untersucht, bei denen eine kontinuierliche Applikation von Vorteil sein könnte.

Es kommen somit beide Verfahren auch für die Anwendung beim kritisch Kranken infrage. Nach Stabilisierung stellt die Bolusapplikation ein alternatives und sicheres Verfahren zur enteralen Ernährung auf der Intensivstation dar [186].

Frage: Soll die jejunale Ernährung als Bolus oder kontinuierlich appliziert werden?

EMPFEHLUNG 27

Die jejunale Ernährung soll mittels kontinuierlicher Applikation durchgeführt werden.

Starker Konsens (94 %)

Kommentar: Bislang existieren keine Studien zu dieser Fragestellung. Die Physiologie spricht für eine kontinuierliche Applikation. Die Nahrung wird im Magen in einer ersten Phase mit dem Magensaft vermischt und auf eine Partikelgröße von 1–2 mm zerkleinert. Anschließend erfolgt mit linearem Geschwindigkeitsanstieg die schrittweise Passage des Pylorus. Bei hohem Nährstoffangebot im Duodenum wird die Magenentleerung verlangsamt („duodenal brake“), um in dieser Phase eine konstante Konzentration von Nährstoffen im Dünndarm sicherzustellen [187, 188]. Deshalb wird für die intestinale Ernährung eine kontinuierliche Applikation möglichst über Pumpe empfohlen.

Obwohl qualitativ hochwertige Studien zur konkreten Beantwortung der Frage fehlen, hält die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung für gerechtfertigt.

7.2.4 Tageszeitabhängige Unterbrechung der Substratzufuhr

Frage: Soll die enterale Ernährung entsprechend dem Tag-Nacht-Rhythmus unterbrochen werden?

EMPFEHLUNG 28

Die enterale Ernährung kann ohne Berücksichtigung des Tag-Nacht-Rhythmus (kontinuierlich oder in Bolusform über 24 h) durchgeführt werden.

Starker Konsens (97 %)

Kommentar: Zwei randomisierte Studien [189, 190] und eine Vorher-Nachher-Beobachtungsstudie [191] konnten hinsichtlich des Magen-pHs, der Kolonisierungsrate und der Häufigkeit von VAP bei kritisch kranken Patienten keine relevanten Unterschiede zwischen der 24-stündigen und der über Nacht unterbrochenen gastral-nahrungszufuhr finden. Allerdings erfordern einige Medikamente zur optimalen Resorption einen sauren Magen-pH (z. B. Thyroxin). Deswegen wird vor Applikation die enterale Ernährung über mehrere Stunden pausiert.

Bezüglich der Praxis der enteralen/gastralen Nahrungszufuhr wird auf die noch gültige S3-Leitlinie „Besonderheiten der Überwachung bei künstlicher Ernährung“ der Fachgesellschaften der DGEM, GESKES und AKE verwiesen [110].

7.2.5 Ernährung bei Bauchlage oder offenem Abdomen

Frage: Soll die enterale Ernährung bei Bauchlage oder offenem Abdomen nicht durchgeführt werden?

EMPFEHLUNG 29

Bei funktionierendem Gastrointestinaltrakt kann eine enterale Ernährung auch bei Bauchlage oder offenem Abdomen durchgeführt werden.

Starker Konsens (100 %)

Kommentar: Die Bauchlage bzw. 135°-Lagerung ist ein wesentlicher Bestandteil der Behandlung beim ARDS [192, 193]. Die Frage, ob auch in dieser Position eine enterale Ernährungstherapie gestartet oder fortgesetzt werden kann, ergibt sich aus der Vorstellung, dass sowohl die gastrointestinale Motilität wie auch die viszerale Perfusion durch die Lagerung und den damit verbundenen potenziell erhöhten intraabdominellen Druck negativ beeinflusst werden. Die sich möglicherweise daraus ergebenden Transport- und Resorptionsstörungen könnten einen Einfluss auf die Ernährungstherapie haben. Die vorhandene Datenlage hat keine hohe Evidenz, zeigt aber, dass die Ernährungstherapie in diesem Setting wahrscheinlich sicher ist [194–198].

Für die Praxis lässt sich folgendes Vorgehen vorschlagen: bei einer enteralen Nahrungszufuhr in der Bauchlage wird, wenn die Kreislaufstabilität es zulässt, das gesamte Bett in Oberkörperhochlage gebracht. Hinweise auf eine Regurgitation (Nahrung im Mundraum) werden bei intensiver Mundpflege aktiv gesucht. Bei vorbestehenden Hinweisen auf eine verzögerte Magenentleerung wird frühzeitig eine jejunale Platzierung der Ernährungs-sonde initiiert. Auch wenn die Datenlage keine Hinweise auf eine relevante Resorptionsstörung in der Bauchlage liefert, empfiehlt es sich, in der Frühphase nach dem Lagerungswechsel, insbesondere bei Insulinzufuhr eine engmaschige Blutzuckerkontrolle durchzuführen.

Der Erfolg der chirurgischen Therapie wird häufig mit dem Zeitpunkt bis zum Wundverschluss gemessen. In einer retrospektiven multizentrischen Analyse wurde bei 597 Traumapatienten mit einem offenen Abdomen in 39 % der Fälle eine enterale Ernährung appliziert. In einer logistischen Regressionsanalyse war bei 307 Patienten, die keine Verletzung des Darmes

aufwiesen, die enterale Ernährung signifikant mit einer Reduktion der Zeit bis zum Wundverschluss, der Pneumonierate und der Mortalität assoziiert [199]. In einer weiteren retrospektiven Analyse fand sich zwar keine Assoziation zwischen einem frühzeitigen Beginn der enteralen Ernährung (<4 Tage versus >4 Tage) und der Letalität, die Zeit bis zum Wundverschluss sowie die Fistelbildung waren aber bei frühem Ernährungsbeginn signifikant reduziert [200].

In der aktuellen ASPEN-Leitlinie [2] wird – auf der Basis einer Expertenmeinung – bei offenem Abdomen (ohne gleichzeitige Darmverletzung) der frühzeitige Beginn (24–48 Stunden) einer enteralen Substratzufuhr empfohlen (Empfehlung M3a). In der aktuellen ESICM-Leitlinie [3] wird empfohlen, dass der frühzeitige Beginn (24–48 Stunden) einer enteralen Substratzufuhr nicht allein aufgrund einer Bauchlagerung oder bei offenem Abdomen verzögert werden sollte. Begründet wird die Empfehlung vorwiegend durch ein lageunabhängiges gastrales Residualvolumen [198].

Die spezielle Empfehlung der ESICM zur enteralen Ernährung bei offenem Abdomen (mit der Ausnahme einer zusätzlichen Darmverletzung) beruht auf der schwachen Evidenz von 7 Beobachtungsstudien, die eine geringere Morbidität bei früher enteraler Ernährung (vs. keine enterale Ernährung) zeigten [3]. Limitierend ist hier jedoch erneut der hohe „Indication bias“ (vgl. Kap. 1.4.2).

Frage: Sollen Eiweißverluste über Drainagen/Verbände bei offenem Abdomen ausgeglichen werden?

EMPFEHLUNG 30

Eiweißverluste über Drainagen/Verbände sollten bei offenem Abdomen ausgeglichen werden.

Starker Konsens (91 %)

Kommentar: Bei offenem Abdomen kann der Eiweißverlust über Vakuumverbände/Drainagen 15–30 g/l Exsudat betragen (Übersicht bei [2]). In Übereinstimmung mit der ASPEN-Leitlinie [2] (Empfehlung M3b) empfehlen wir ebenfalls, dass entsprechende Verluste ausgeglichen werden sollten.

Die optimale Art dieses Ausgleichs ist umstritten. Die ASPEN-Leitlinie [2] empfiehlt als Expertenmeinung eine pauschale enterale Proteinsupplementierung in oben angegebener Höhe. Denkbar ist jedoch auch – in Analogie zur Behandlung von Patienten, die an einer Leberzirrhose leiden und sich einer Parazentese (Aszitesdrainage) unterziehen müssen – eine intravenöse Albuminsupplementierung. Zur Verringerung der Mortalität empfiehlt die „European Association for the Study of the Liver“ und die American Association for the Study of Liver Diseases“, bei solchen Patienten pro Liter abgelassenem Aszites 6–8 g Albumin i. v. zuzuführen [201]. Wir verweisen dazu auch auf die organspezifische Leitlinie der DGEM „Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 1) – Leber“ [202].

Obwohl qualitativ hochwertige Studien zur konkreten Beantwortung der Frage fehlen, hält die Leitliniengruppe eine „sollte“-Empfehlung für gerechtfertigt.

7.2.6 Ernährung unter mechanischer, nicht invasiver Beatmung (NIV)

Frage: Soll die enterale Ernährung bei Indikation für mechanische NIV durchgeführt werden?

EMPFEHLUNG 31

Bei Patienten mit nicht invasiver Beatmung (NIV) und Indikation für eine klinische Ernährungstherapie kann eine enterale Ernährung bei bestehenden Schutzreflexen und funktionierendem Gastrointestinaltrakt durchgeführt werden.

Starker Konsens (100%)

Kommentar: Die nicht invasive Beatmung (NIV) ist bei der Behandlung des akuten respiratorischen Versagens als Alternative zur Intubation von großer Bedeutung [203]. Es gibt jedoch nur wenige Studien, die sich mit Unterschieden bzgl. der Komplikationsrate bei enteraler Ernährung unter NIV beschäftigen. Es konnte in einer retrospektiven Analyse gezeigt werden, dass bei Patienten unter einer NIV-Therapie in Kombination mit einer enteralen Ernährung pulmonale Komplikationen signifikant häufiger sowie die Beatmungsdauer signifikant verlängert waren [204, 205]. Es gibt neuere Hinweise, dass beim Einsatz eines Helmes statt einer Full-Face-Maske die Komplikationsrate insgesamt und speziell unter enteraler Ernährung signifikant gesenkt werden kann [206]. In einer multizentrischen Beobachtungsstudie an 1075 kritisch kranken Patienten mit einer Indikation für NIV ≥ 2 Tage zeigte sich, dass eine enterale Ernährung (vs. keine Ernährung) mit einer erhöhten 28-Tage-Mortalität und einer niedrigeren Rate an beatmungsfreien Tagen assoziiert war [207].

Bei Patienten, die intermittierend eine NIV benötigen und hierbei keine Bewusstseinsveränderung und/oder Schluckstörungen aufweisen, kann eine enterale Ernährung begonnen bzw. fortgesetzt werden. Bei der akuten Anwendung einer NIV, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Vigilanz (aufgrund milder Sedierung zur Toleranz der NIV) und/oder Schluckstörungen kann es jedoch aus klinischer Sicht erforderlich sein, während der meist zeitlich begrenzten Intervention auf eine enterale Sondenernährung zu verzichten. Dabei scheint die Verwendung eines Helmes im Hinblick auf die mit der enteralen Ernährung assoziierten Komplikationen (in erster Linie die Aspiration) das vorteilhaftere Verfahren zu sein. Entsprechend der S2e-Leitlinie „Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen“ der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin stellt die Oberkörperhochlagerung von 20–45°, vorzugsweise $\geq 30^\circ$, die bevorzugte grundsätzliche Lagerungsform dar (Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad B) [192]. Die aktuellen ASPEN- und ESICM-Leitlinien geben zu diesem Thema keine speziellen Empfehlungen [2, 3].

7.2.7 Indikation für die Anlage eines perkutanen enteralen Zugangs

Frage: Wann sollte die Anlage eines perkutan-enteralen Zugangswegs erfolgen?

EMPFEHLUNG 32

Bei kritisch kranken Patienten mit einer Indikation für eine enterale Ernährungstherapie voraussichtlich für länger als 4 Wochen kann die Anlage einer PEG (perkutane endoskopische Gastrostomie)/PEJ (perkutane endoskopische Jejunostomie) erfolgen.

Starker Konsens (94%)

Kommentar: Ein sicherer perkutaner enteraler Zugang (perkutane endoskopische Gastrostomie [PEG], perkutane endoskopische Jejunostomie [PEJ]) mit deutlich niedrigerem Risiko der Dislokation kommt für Patienten mit voraussichtlicher Indikation für eine mehrwöchige enterale Ernährung (in der Regel > 4 Wochen) in Betracht. Dies gilt vor allem für neurologische/neurochirurgische kritisch kranke Patienten unter Verweis auf die S3-Leitlinien der DGEM „Klinische Ernährung in der Chirurgie“ [208] und „Klinische Ernährung in der Neurologie“ [209], wobei die Indikation je nach Grunderkrankung und Prognose bzw. voraussichtlichem Behandlungsverlauf individuell gestellt wird (Frage frühere vs. spätere Anlage). Bei kritisch kranken Patienten mit Indikation zur Laparotomie z.B. bei nekrotisierender Pankreatitis kann während eines Eingriffs die Implantation einer Feinnadelkatheterjejunostomie (FKJ) erfolgen, ohne dass dies zu einer Erhöhung des Risikos führt [210].

7.2.9 Motilitätsstörungen

Frage: Wann ist eine prokinetische Therapie bei enteral ernährten kritisch kranken Patienten indiziert?

EMPFEHLUNG 33

Prokinetika können bei enteral ernährten kritisch kranken Patienten mit gastrointestinaler Dysmotilität durch Magenatonie und/oder intestinale Paralyse eingesetzt werden.

Starker Konsens (97%)

Frage: Welche Prokinetika sollen eingesetzt werden?

EMPFEHLUNG 34A

Bei kritisch kranken Patienten mit paralytischer gastral Motilitätsstörung können Prokinetika wie Metoclopramid und/oder Erythromycin mit strenger zeitlicher Begrenzung getrennt voneinander oder kombiniert eingesetzt werden.

Starker Konsens (100%)

EMPFEHLUNG 34B

Bei kritisch kranken Patienten mit paralytischer intestinaler Motilitätsstörung können Prokinetika wie Neostigmin, Distigmin oder Sincalid, Weichmacher wie Paraffinöl, oder osmotisch wirkende Substanzen wie Macrogol oder Amidotrizoesäure unter Beachtung der jeweiligen Kontraindikationen zur Anwendung kommen.

Starker Konsens (97%)

Kommentar: Eine paralytische gastrointestinale Motilitätsstörung ist die häufigste Ursache für eine eingeschränkte enterale Substratzufuhr. Die zugrunde liegenden Mechanismen für derartige Störungen der gastrointestinalen Motilität sind nur zum Teil bekannt und resultieren bei kritisch kranken Patienten auch aus einer verminderten Splanchnikusperfusion durch Sepsis (Peritonitis) und Multiorgandysfunktion [161, 211]. Ferner sind zahlreiche supportive Therapien (Katecholamine, Opiate, Beta-2-Mimetika, Sedativa) antiperistaltisch wirksam.

Die medikamentösen Optionen zur Therapie paralytischer gastrointestinaler Motilitätsstörungen sind begrenzt. Aufgrund neurologischer Nebenwirkungen mit Dyskinesien und Konvulsionen hat die „European Medicines Agency“ 2013 die Zulassung für Metoclopramid eingeschränkt: bis zu 30 mg/d oder 0,5 mg/kg KG für maximal 5 Tage unabhängig von der Art der Applikation. Als „off-label“-Alternative stellt Erythromycin die intravenöse Alternative in einer Dosierung von bis zu 3 × 250 mg für maximal 3 Tage dar. Beide Medikamente können sowohl enteral als auch parenteral appliziert werden. Mögliche Nachteile von Erythromycin sind eine Tachyphylaxie und bakterielle Resistenzbildung. Beide Medikamente sind mit einer QT-Zeit-Verlängerung und proarrhythmogenen Wirkungen assoziiert [161, 211, 212].

In der ESICM-Leitlinie „Frühe enterale Ernährung“ und dem Konsensus-Papier der ESICM-Arbeitsgruppe „Abdominal Problems“ wird der protokollbasierte Einsatz von Prokinetika bzw. der Wechsel auf eine jejunale Ernährung bei Patienten mit gastraler Entleerungsstörung ohne andere klinisch-abdominelle Symptome empfohlen [3, 213]. In der SSC-Leitlinie wird für Patienten mit Sepsis/septischem Schock ebenso der Einsatz von Prokinetika auf Basis einer Expertenmeinung empfohlen (schwache Empfehlung, geringe Qualität der Evidenz), ein adäquates klinisches Monitoring für potenzielle Nebenwirkungen der eingesetzten Pharmaka vorausgesetzt [4].

In der ASPEN-Leitlinie wird empfohlen, Prokinetika (Metoclopramid, Erythromycin) bei Patienten mit hohem Aspirationsrisiko einzusetzen (Empfehlung D4c, Expertenmeinung) [2]. Für diese Empfehlung wurden insgesamt 8 Studien (7 kontrollierte Studien mit alleiniger Metoclopramid-Gabe als Intervention und eine kontrollierte Studie mit einer Kombination aus Metoclopramid und Erythromycin) in einer Metaanalyse zusammengefasst. Hierbei zeigte sich kein Effekt der prokinetischen Therapie auf Mortalität und Infektionen, aber geringere gastrale Residualvolumina im Vergleich zur Kontrollgruppe. Erythromycin wurde in Dosen von 3–7 mg/kg/d, Metoclopramid 10 mg bis 4-mal täglich appliziert. Im Vergleich zu Metoclopramid

zeigte sich in einer kontrollierten Studie mit sehr geringer Fallzahl Erythromycin als effektiver hinsichtlich der Förderung der Magenmotilität [214]. Die Kombinationstherapie aus Metoclopramid und Erythromycin war in einer kontrollierten Studie an 75 beatmeten Patienten noch effektiver (Senkung des gastralen Residualvolumens); Unterschiede bzgl. Morbidität und Mortalität bestanden nicht [215]. In einer aktuellen Pilotstudie bei 50 beatmeten Patienten, die trotz prokinetischer Therapie mit Metoclopramid einen Reflux > 250 ml hatten, war eine nasojejunale Ernährung verglichen mit einer fortgeführten nasogastralen Ernährung und prokinetischen Kombinationstherapie (Metoclopramid und Erythromycin) mit einer höheren enteralen Nahrungszufuhr assoziiert. Auswirkungen auf die Prognose wurden nicht untersucht [216].

In der aktuellsten Metaanalyse (13 kontrollierte Studien, n = 1341 Patienten) führte der Einsatz von Prokinetika (Erythromycin, Metoclopramid oder Domperidon) zu einer signifikanten Verbesserung der enteralen Nahrungstoleranz, zu weniger Reflux und zu einer höheren Erfolgsrate bzgl. der Anlage postpylorischer Sonden; Morbidität, Intensivverweildauer und Mortalität blieben jedoch unverändert [217]. Zusätzlich scheint die Ansprechbarkeit auf diese Substanzen interindividuell unterschiedlich zu sein. Tritt nach kurzer Zeit keine Wirkung ein, so liegt ein Therapieversagen vor und die Behandlung wird beendet.

Für die neueren Substanzen wie den Opioidantagonisten Alvimopan und den Motilinagonisten Mitemincal liegen bislang noch zu wenig klinische Daten für die Zielpopulation dieser Leitlinie vor.

Bei proximaler oder distaler intestinaler Paralyse wird zunächst überprüft, ob eine antiperistaltisch wirksame Komedikation (vgl. oben) im Sinne einer Schaden-/Nutzen-Abwägung reduziert oder terminiert werden kann. Darüber hinaus können Paraffinöl (Rizinusöl), das Cholezystokin-Analog Sincalid bzw. die Acetylcholinesterasehemmer Pyridostigmin (Kalymin®), Neostigmin (Prostigmin®) u. a., oder osmotisch wirkende Substanzen wie Macrogol (Polyethylenglykol mit einem Molekulargewicht von 3350–4000) oder das wasserlösliche Röntgenkontrastmittel Amidotrizoesäure (Gastrografin®) unter Beachtung der Kontraindikationen als „Off-label use“ (Amidotrizoesäure) zur Anwendung kommen. Amidotrizoesäure wirkt stark abführend, ist aber nur im Rahmen einer radiologischen Diagnostik zugelassen.

In einer kleinen kontrollierten Studie an 50 beatmeten kritisch kranken Patienten mit einem gastralen Residualvolumen > 120 ml war die 2-malige intravenöse Gabe von Neostigmin (2,5 mg) im Vergleich zu 10 mg Metoclopramid mit einer verbesserten Magenentleerung assoziiert. Auch in dieser Studie wurden keine prognostischen Parameter untersucht [218].

Frage: Wann soll eine enterale Ernährungstherapie bei Diarrhö unterbrochen werden?

EMPFEHLUNG 35

Bei therapierefraktärer schwerer Diarrhö sollte die enterale Ernährungstherapie unterbrochen werden.

Konsens (88%)

Kommentar: Eine Diarrhö wird häufig als eine gesteigerte Stuhlfrequenz ≥ 3 ungeformte Stühle pro Tag definiert [219], wenngleich diese Definition eher vage und willkürlich ist. Die Vielzahl weiterer verwendeter Definitionen für Diarrhö basiert im Wesentlichen auf Konsistenz (ungeformt, flüssig), Stuhlgewicht (> 200 g, > 300 g), Dauer der Diarrhö (> 1 Tag, > 48 h) und einer Kombination dieser Variablen. Als weiteres Monitoring-Tool wird in der klinischen Praxis bei kritisch kranken Patienten häufig auch die sog. Bristol Stuhl-Skala (BSS), eigentlich entwickelt für gesunde Probanden, verwendet [220].

Diarrhö ist mit einer Prävalenz von 15–38% bei kritisch kranken Patienten häufig, sie ist mit einer verlängerten Verweildauer auf der Intensivstation und höherem Personal- und Kostenaufwand assoziiert und häufig nicht mit einer Clostridieninfektion vergesellschaftet [221, 222]. In einer Beobachtungsstudie an 278 kontinuierlich enteral ernährten kritisch kranken Patienten haben Thibault et al. 2013 bei 14% der Patienten während der ersten 14 Tage mindestens 1 Tag mit Diarrhö beobachtet [223]. Hierbei dauerten 89% der Diarrhöepisodes 4 Tage oder weniger. Für das Auftreten einer Diarrhö war die enterale Ernährung per se kein unabhängiger Risikofaktor. Signifikant und unabhängig mit Diarrhöen assoziiert waren eine Zufuhr von mehr als 60% des Energiebedarfs sowie die simultane Gabe von Antibiotika oder Fungiziden.

Die ASPEN-Leitlinie empfiehlt, eine enterale Ernährung bei Diarrhö nicht automatisch zu unterbrechen und stattdessen die Ätiologie der Diarrhö zu eruieren, um eine gezielte Therapie einleiten zu können (Expertenmeinung bei Fehlen von kontrollierten Studien, Empfehlung D6) [2]. Weiterhin wird in der amerikanischen Leitlinie empfohlen, dass der Einsatz von Oligopeptidlösungen zur enteralen Ernährung nur bei Patienten mit persistierender Diarrhö, vermuteter Malabsorption oder fehlendem Ansprechen auf ballaststoffhaltige Nährlösungen erwogen werden kann (Empfehlung E4b). Die ESICM-Leitlinie [3] empfiehlt den Einsatz einer frühen enteralen Ernährung auch bei Patienten mit Diarrhö. Diese Empfehlung basiert auf den Ergebnissen von Beobachtungsstudien, die bei Fortführung einer enteralen Ernährung und protokollbasierten Maßnahmen (Ausschluss Clostridieninfektion, selektive Darmdekontamination etc.) eine Kontrolle der Diarrhö zeigen konnten [224, 225].

Die klinische Beurteilung einer Diarrhö beinhaltet die abdominelle Untersuchung, Quantifizierung des Stuhls, mikrobiologische Analyse einer Stuhlprobe auf Clostridium difficile (inklusive Bestimmung des Clostridium difficile-Toxins A und B), Elektrolytstatus, und den Ausschluss einer medikamentös-induzierten Nebenwirkung (antimikrobielle Therapie). Auch wird zwischen infektiöser (=sekretorischer) und osmotischer Diarrhö

unterschieden, wobei letztere nach Nahrungskarenz sistiert.

Wir schließen uns den Empfehlungen der ASPEN/ESICM an. Demnach sollte bei therapierefraktärer schwerer Diarrhö die enterale Zufuhr rate reduziert bzw. unterbrochen werden. Aus klinischer Sicht erscheint es ratsam, bei Sistieren der Diarrhö die enterale Ernährung mit niedriger Zufuhr rate wieder aufgenommen und entsprechend der gastrointestinalen Toleranz gesteigert werden. Laut einer retrospektiven Untersuchung könnte der Einsatz enteraler Nährlösungen, die frei sind von fermentierbaren Oligosacchariden, Disacchariden, Monosacchariden und Polyolen, auch „FODMAPS“ genannt) einen protektiven Effekt auf die Inzidenz von Diarrhöen unter enteraler Ernährung haben [226]. In der sog. Spirit-Studie führte der Einsatz einer enteralen Diät mit hydrolysiertem Protein verglichen mit einer polymeren Standardsondenkost nicht zu einer Verringerung diarrhöfreier Tage [227]. Zum Einsatz von Ballaststoffen wird auf Kap. 7.3.1 verwiesen.

Obwohl qualitativ hochwertige Studien zur konkreten Beantwortung der Frage fehlen, hält die Leitliniengruppe eine „sollte“-Empfehlung für gerechtfertigt.

7.3 Supplemente der enteralen Ernährung

7.3.1 Ballaststoffe

Frage: Soll eine mit Ballaststoffen angereicherte enterale Sonden-nahrung routinemäßig eingesetzt werden?

EMPFEHLUNG 36A

Ballaststoffhaltige bzw. mit Ballaststoffen („fiber“) angereicherte enterale Nährlösungen („Standardnahrung“) sollten in der Akutphase, speziell bei einem hohen Risiko für Darmischämie, nicht zum Einsatz kommen.

Starker Konsens (93,75%)

EMPFEHLUNG 36B

Ballaststoffhaltige bzw. mit Ballaststoffen („fiber“) angereicherte enterale Nährlösungen („Standardnahrung“) können nach der Akutphase und bei einem niedrigen Risiko für Darmischämie, und insbesondere bei Diarrhöen, zum Einsatz kommen.

Starker Konsens (100%)

EMPFEHLUNG 36C

Bei Einsatz von Ballaststoffen können fermentierbare Fasern (Fruktooligosaccharide, Pektin, Inulin etc.) verwendet werden.

Starker Konsens (93,75%)

Kommentar: Generell empfiehlt die ASPEN-Leitlinie im Sinne einer Expertenmeinung die Verwendung einer „polymerischen Standardformel“ (d.h. nährstoffdefinierte Sondenkost) mit

einer Kaloriendichte von 1–1,5 kcal/ml zur enteralen Ernährung [2]. Diese Sondenkost kann kleine Mengen an Ballaststoffen enthalten. Daneben gibt es nährstoffdefinierte Sondenkost, die mit Ballaststoffen supplementiert wird. Diese wird bei nicht kritisch Kranken als Standard empfohlen [208, 228]. Bei kritisch kranken Patienten ist dies differenzierter zu betrachten.

Nutritive Diarrhöprophylaxe

Unter Einschluss von Studien mit nicht kritisch Kranken hat eine Metaanalyse von 7 Studien mit 400 Patienten keine klaren Vorteile für den Einsatz von Ballaststoffen in der enteralen Ernährung gezeigt [229]. In der aktuellsten Metaanalyse, in der 8 kontrollierte Studien bei kritisch kranken Patienten (n=376) berücksichtigt wurden, gab es ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen einer ballaststoffhaltigen und ballaststofffreien enteralen Ernährung im Hinblick auf die Inzidenz von Diarrhöen [230]. Da bei Hochrisikopatienten (Darmschämie, Paralyse) eine Assoziation zwischen der Zufuhr ballaststoffhaltiger Nährlösungen (speziell mit nicht fermentierbaren Ballaststoffen) und der Rate an Darmverschlüssen gefunden wurde, empfehlen wir in Übereinstimmung mit der ASPEN-Leitlinie (Empfehlung E4a) [2] für die Akutphase somit keinen routinemäßigen Einsatz solcher Nährlösungen. Ebenfalls empfehlen wir ballaststoffhaltige Nährlösungen nicht bei Ileostoma, Kurzdarmsyndrom oder neu angelegten Kolonanastomosen.

Bei bestimmten Krankheitsbildern (z.B. septische Patienten unter Breitspektrum-Antibiotikatherapie) kann eine Nährlösung mit zugesetzten fermentierbaren bzw. nicht fermentierbaren Ballaststoffen jedoch die Intensität von Durchfällen verringern [231, 232]. Ursächlich ist wohl eine verbesserte Verträglichkeit der Sondenkost beim Einsatz von Ballaststoffen. Drei von insgesamt 4 kontrollierten Studien bei kritisch kranken Patienten (ausgenommen Patienten mit Pankreatitis), die den Einfluss fermentierbarer Fasern auf die Inzidenz von Diarrhöen untersuchten, zeigten dabei zwar eine signifikant niedrigere Rate an Diarrhöen, es fand sich jedoch kein Einfluss auf sekundäre klinische Endpunkte wie Beatmungs- oder Verweildauer [232–235]. Insgesamt wurden in diesen 4 kontrollierten Studien allerdings nur 167 Patienten untersucht.

Nutritive Diarrhötherapie

Bei persistierender Diarrhö empfehlen wir – ebenfalls in Übereinstimmung mit der ASPEN-Leitlinie (Empfehlung E4b) [2] – die Verwendung einer ballaststoffhaltigen (fermentierbare Ballaststoffe), enteralen Nährlösung auf der Basis der Ergebnisse von 5 kleineren randomisierten Studien (vgl. [2]); in diesen Studien war unter ballaststoffangereicherter Ernährung ein signifikanter Rückgang der Intensität und Zahl von Durchfällen zu beobachten.

Dosierung der supplementären fermentierbaren Fasern

Für präbiotische Additive empfiehlt die ASPEN-Leitlinie, dass bei hämodynamisch stabilen kritisch kranken Patienten unter enteraler Ernährung ein Supplement von 10–20 g fermentierbare Fasern (Fruktooligosaccharide, Pektin, Inulin) aufgeteilt auf mehrere Dosen über 24 h als additive Therapie bei Diarrhö erwogen werden kann (Empfehlung F1, schwache Evidenz).

Diese Empfehlung stützt sich auf die Ergebnisse einer Beobachtungsstudie an 63 kritisch kranken Patienten [236]. In dieser Studie war ein derartiger Einsatz von Präbiotika mit einer höheren Dichte kommensaler Darmbakterien, mit einer geringeren Rate an Bakteriämien und mit einer niedrigeren Mortalität assoziiert.

7.3.2 Probiotika

Frage: Sollen Probiotika im Rahmen der enteralen Ernährungstherapie eingesetzt werden?

EMPFEHLUNG 37

Lactobacillus plantarum, Lactobacillus GG können bei kritisch kranken Patienten nach Lebertransplantation bzw. Polytrauma eingesetzt werden.

Starker Konsens (90 %)

Kommentar: Laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) werden Probiotika als lebende Mikroorganismen, die dem Wirtsorganismus einen gesundheitlichen Nutzen bringen, falls sie in ausreichender Menge verabreicht werden, definiert [237]. Als Mikroorganismen beinhalten kommerziell verfügbare Produkte hauptsächlich Bakterien (lyophilisierte Bakterien, die in den Darm gelangen und sich dort revitalisieren und vermehren können oder auch Produkte mit abgetöteten Mikroorganismen, ihren Bestandteilen und Metaboliten, z.B. Enterokokken, Lactobacilli, Bifidobakterien, Propionibakterien, Escherichia coli oder Saccharomyces boulardii bzw. cerevisiae. Vorteilhaft Effekte sind für den Einsatz von Probiotika bei kritisch kranken Patienten beschrieben, wie Modifikation des Mikrobioms durch Induktion zellulärer antimikrobieller Peptide, Suppression der Immunzellproliferation und Inhibition der epithelialen NF-kappa-B-Aktivierung, Stimulation der Mukus- und IgA-Produktion sowie der antioxidativen Kapazität [238].

Bei kritisch kranken Patienten wurde der Effekt von Probiotika auf verschiedene klinische Endpunkte wie Prävention von beatmungsassoziierten Pneumonien, Reduktion gastrointestinaler Intoleranzen (Diarrhö) und Mortalität in mehreren Studien und Metaanalysen untersucht. Für Traumapatienten zeigte eine Metaanalyse von 5 Studien mit 281 Patienten signifikante Vorteile bzgl. einer Reduktion der Rate an nosokomialen Infektionen, der Rate an beatmungsassoziierten Pneumonien (3 Studien) und der Intensivliegedauer (2 Studien) [239]. Ein Einfluss auf die Mortalität bestand nicht. Die Autoren wiesen auf die auch hier bestehende erhebliche Heterogenität der Studiendesigns hin. Für Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma konnten in einer prospektiven randomisierten kontrollierten Studie signifikante Vorteile bei Gabe einer Formel mit Glutamin und Probiotika im Hinblick auf die Infektionsrate und die Verweildauer auf der Intensivstation gezeigt werden [240].

In einer weiteren Metaanalyse, die insgesamt 30 kontrollierte Studien an 2972 kritisch kranken Patienten inkludierte, führte der Einsatz von Probiotika zu einer geringeren Infektions- und Pneumonierate. Anhand von Subgruppenanalysen konnte gezeigt werden, dass diese günstigen Wirkungen besonders

dann zu erwarten waren, wenn *Lactobacillus plantarum* jedoch nicht *Lactobacillus rhamnosus* GG bzw. gleichzeitig Ballaststoffe verabreicht worden waren. Allerdings wiesen auch hier die Autoren auf den Einfluss von Studien mit geringer methodischer Qualität und einen möglichen Publikationsbias der Studien hin [241].

In der aktuellsten Metaanalyse (13 Studien, n = 1969 beatmete Patienten) war der Einsatz unterschiedlicher Probiotika insgesamt mit einer signifikanten geringeren Rate an beatmungsassoziierten Pneumonien verbunden [242]. Dieser Effekt wurde auch in einer sog. „Trial-Sequential“-Analyse bestätigt. Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich im Hinblick auf die klinischen Endpunkte Mortalität, Verweildauer und Diarrhö sowie interessanterweise auch Beatmungsdauer.

In der ASPEN-Leitlinie wird keine generelle Empfehlung für den Einsatz von Probiotika gegeben, allerdings sollten im Sinne einer Expertenmeinung bestimmte Probiotikaspezies in ausgewählten internistischen und chirurgischen Patientenpopulationen (Lebertransplantation, Trauma, Pankreatektomie) verwendet werden [2]. Für diese Empfehlung (Empfehlung F2) wird eine Cochrane-Analyse angeführt, die einen positiven Effekt vorwiegend von *Lactobacillus* GG hinsichtlich der Häufigkeit infektiöser Komplikationen und von beatmungsassoziierten Pneumonien zeigte [243]. Die methodologische Qualität der inkludierten Studien (8 Studien, n = 1083 Patienten) in dieser Cochrane-Analyse wurde jedoch als niedrig eingestuft.

Schlussfolgerung

Die Frage der am besten geeigneten Probiotika ist aufgrund der heterogenen Datenlage und der unterschiedlichen Spezies bzw. Dosierungen nicht eindeutig geklärt. Bei bestimmten Krankheitsbildern (Patienten mit Pankreatitis) wurden auch nachteilige Wirkungen beschrieben [244, 245], wobei diese auf die in der Studie verwendete spezielle Applikationsform mit bis dato klinisch kaum getesteten Bakterienstämmen zurückzuführen sind. Aufgrund der derzeitigen Studienlage können vorteilhafte Wirkungen für spezielle Bakterienstämme (*Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus* GG) bei bestimmten Krankheitsbildern nicht ausgeschlossen werden. Deswegen halten wir es derzeit für gerechtfertigt, eine offene Empfehlung für die Verabreichung dieser Probiotika auszusprechen.

7.4 Techniken der parenteralen Ernährung

7.4.1 Indikationen

Frage: Wann besteht eine Indikation für parenterale Ernährung?

EMPFEHLUNG 38A

Eine parenterale Ernährung soll bei Kontraindikationen für eine enterale Ernährung (s. **Kap. 7.2.1, Empfehlungen 23 und 24**) durchgeführt werden, um die an die Phase der Erkrankung und an die individuelle metabolische Toleranz angepasste Kalorien- bzw. Proteinzufuhr zu erreichen.

Starker Konsens (97%)

EMPFEHLUNG 38B

Eine parenterale Ernährung kann bei mangelernährten Patienten (s. **Kap. 7.1.3, Empfehlung 22**) durchgeführt werden, um die an die Phase der Erkrankung und an die individuelle metabolische Toleranz angepasste Kalorien- bzw. Proteinzufuhr zu erreichen.

Starker Konsens (97%)

EMPFEHLUNG 38C

Eine kombinierte enteral-parenterale Ernährungstherapie sollte durchgeführt werden, wenn die an die Phase der Erkrankung und an die individuelle metabolische Toleranz angepasste Kalorien- bzw. Proteinzufuhr (s. **Kap. 6.2 und 6.3**) nicht durch eine enterale Ernährung erreicht werden kann.

Starker Konsens (97%)

Kommentar: Unsere Empfehlungen unterscheiden sich klar von den entsprechenden Empfehlungen der SSC-Leitlinie und der ASPEN-Leitlinie. Die SSC-Leitlinie empfiehlt, bei septischen Patienten, die in den ersten 7 Tagen nicht enteral ernährt werden können, keine parenterale Ernährung durchzuführen (starke Empfehlung, mäßige Qualität der Evidenz) [4]. Die ASPEN-Leitlinie empfiehlt, dass nur Patienten mit einem hohen ernährungsmedizinischen Risiko (Mangelernährung, NRS 2002 ≤ 3 oder NUTRIC score ≤ 5), die in der Akutphase nicht oral/enteral ernährt werden können, bis zum Tag 7 nach Aufnahme eine supplementäre parenterale Ernährung erhalten sollten (Empfehlung G2) [2]. Patienten mit einem niedrigen ernährungsmedizinischen Risiko sollten unter solchen Umständen in der ersten Woche nicht zusätzlich parenteral ernährt werden (Empfehlung G1, sehr niedrige Qualität der Evidenz). Patienten, die in dieser Krankheitsphase eine gewisse Menge an enteraler Nahrung tolerieren, sollten – genauso wie alle Patienten mit Sepsis oder septischen Schock – ebenfalls nicht zusätzlich parenteral ernährt werden (Empfehlung G3 und N2, mäßige bzw. sehr niedrige Qualität der Evidenz). Somit würden diese Empfehlungen bei bestimmten Patienten auf die Akzeptanz einer schwer hypokalorischen Ernährung in der Akutphase hinauslaufen.

Zur Begründung dieser Empfehlungen wurde eine Reihe von Argumenten angeführt, die jedoch aus unserer Sicht alle kritisch-würdig sind und somit die Empfehlungen nicht begründen können (► **Tab. 10**). Im Zusammenhang mit dieser Empfehlung diskutierte die ASPEN auch die sog. SPN-Studie [246]; die Ergebnisse der SPN-Studie, die an sich für eine supplementäre parenterale Ernährung sprechen würden, wurden von der ASPEN jedoch nicht akzeptiert, da in dieser Studie die Zielvariable (neue Infektionen) erst ab dem 5. Tag nach Beginn der parenteralen Ernährung ausgewertet wurde.

Andererseits berücksichtigt die ASPEN-LL die 3 später publizierten Metaanalysen [56–58] nicht, die zeigen, dass $<33\%$ Zielkalorien (im Vgl. zu $>33\%$) in der Akutphase mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind (s. auch ► **Tab. 5**); in der Me-

► **Tab. 10** Argumente der ASPEN und der SSC gegen den Einsatz einer supplementären parenteralen Ernährung in der Akutphase.

Begründung der Leitlinien-Empfehlung der ASPEN [2] und der SSC [4]	Kritik der Begründung
negative Ergebnisse der Metaanalysen von Heyland et al. 1998 [247] und Braunschweig et al. 2001 [248]	- Vergleich totale (iso-/hyperkalorische) parenterale Ernährung vs. hypokalorische Standardtherapie - an Intensivpatienten durchgeführte und in die Metaanalyse inkludierte kontrollierte Studien: - Heyland et al.: 2 von 26 - Braunschweig et al.: 0 von 8
negative Ergebnisse der Beobachtungsstudien von Kutsogiannis et al. [100] und Elke et al. [99, 249]	hoher „Indication Bias“ in den Beobachtungsstudien: - parenterale Ernährung ↑ → Prognose ↓ vs. - Krankheitsschweregrad ↑ (→ Prognose ↓) → Toleranz einer enteralen Ernährung ↓ → parenteralen Ernährung ↑
negative Ergebnisse der EPaNIC-Studie [250]	- keine schwer hypokalorische Kontrollgruppe (durchschnittliche Zufuhr von 22 vs. 13 kcal/kg Tag in der Akutphase) - kohlenhydratbasierte parenterale Ernährung im Interventionsarm - Patienten mit nur mäßiger Organdysfunktion (Mortalität ca. 10 %)
marginale Ergebnisse der „Early PN“-Studie [251]	keine schwer hypokalorische Kontrollgruppe (durchschnittliche Zufuhr von 15 vs. 11 kcal/kg Tag in der Akutphase in der „Early PN“-Studie)

Metaanalyse von Choi u. Mitarbeitern [56] war dieser Effekt auch unabhängig vom BMI.

Schlussfolgerung

Unter Berücksichtigung der methodischen Schwächen der in der ASPEN- bzw. SSC-Leitlinie angeführten Studien, und unter Einbeziehung der aktuellen Metaanalysen sollte – falls keine ausreichende enterale Ernährung möglich ist – bei allen Patienten eine supplementäre parenterale Ernährung in empfohlener Zusammensetzung durchgeführt werden, um die an die Phase der Erkrankung und an die individuelle metabolische Toleranz angepassten Kalorien- bzw. Proteinzufuhr zu erreichen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass für die äquivalente Zufuhr von parenteralen Aminosäurenlösungen ein Multiplikator von 1,2 notwendig ist, da – bezogen auf die Gewichtseinheit – Lösungen mit freien Aminosäuren etwa 17 % weniger Proteinäquivalent enthalten als geformtes Protein [124].

7.4.2 Zugangswege

Frage: Welcher Zugangsweg sollte für eine parenterale Ernährungstherapie verwendet werden?

EMPFEHLUNG 39A

Ein zentraler Venenweg soll bei Einsatz von hochosmolaren (>900 mosmol/l) parenteralen Nährlösungen verwendet werden.

Starker Konsens (100 %)

EMPFEHLUNG 39B

Eine (supplementäre) parenterale Ernährung (≤900 mosmol/l) kann periphervenös verabreicht werden.

Starker Konsens (97 %)

Kommentar: In der Regel ist zur intensivmedizinischen Therapie der in dieser Leitlinie definierten Zielpopulation ein zentraler Venenkatheter etabliert, über den sich somit auch sicher die zentralvenöse Infusion hochosmolarer parenteraler Nährlösungen durchführen lässt. Zentrale, großlumige Venen haben üblicherweise eine gute Toleranz gegenüber hyperosmolaren Lösungen (>900 mosmol/l). Alternativ können parenterale Ernährungslösungen auch periphervenös appliziert werden. Die periphervenöse Applikation ist jedoch aufgrund der schlechteren Toleranz gegenüber hyperosmolaren Lösungen und aufgrund niedrigerer Flussraten mit konsekutiver Gefahr einer Thrombophlebitis limitiert. Dabei tragen insbesondere Glukose- und Aminosäurenlösungen zur Osmolarität bei, die wiederum durch gleichzeitige Gabe anderer Medikamente wie Heparin oder Glukokortikoide weiter erhöht werden kann mit dem Risiko einer erhöhten Inzidenz von Phlebitiden.

Alternativ kann eine (supplementäre) parenterale Ernährung mit Lösungen niedrigerer Osmolarität (≤900 mosmol/l) periphervenös durchgeführt werden, ebenso ist die alleinige Applikation von 10–20%igen Lipidlösungen (270–345 mosmol/l bei 10% Lipidemulsionen, 270–410 mosmol/l bei 20% Lipidemulsionen) möglich. In der aktuellen ASPEN-Leitlinie „Parenteral Nutrition Ordering, Order Review, Compounding, Labeling, and Dispensing“ wird eine schwache Empfehlung dahingehend gegeben, dass die Applikation parenteraler Nährlösungen mit einer maximalen Osmolarität von bis zu 900 mosmol/l periphervenös sicher durchgeführt werden kann [252]. Die nur schwache Empfehlung resultiert aus der systematischen Betrachtung von insgesamt 8 Studien zur periphervenösen Toleranz unterschiedlich hoch konzentrierter, parenteralen Nährlösungen, wobei diese Studien überwiegend aufgrund des beobachtenden Designs und der niedrigen Fallzahl limitiert waren.

Vor jeder periphervenösen Applikation parenteraler Nährlösungen ist auf die in der jeweiligen Fachinformation angegebene Osmolarität zu achten. Ferner ist zu berücksichtigen, dass a) periphervenöse Zugänge aus hygienischer Hinsicht bedenklich sind, b) die Infusionsrate nicht gesichert ist, da Infusionspumpen nicht verwendet werden sollten, und c) eine exklusive peri-

phervenöse Applikation parenteraler Nährlösungen es in der Regel nicht erlaubt, die an die Phase der Erkrankung und an die individuelle metabolische Toleranz angepasste Kalorien-/Proteinzufuhr zu erreichen.

Obwohl qualitativ hochwertige Studien zur konkreten Beantwortung der Frage fehlen, hält die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung für gerechtfertigt.

7.4.3 Dreikammerbeutel vs. Einzelkomponenten

Frage: Sollten Dreikammerbeutel oder Einzelkomponenten verwendet werden?

EMPFEHLUNG 40

Bei parenteraler Ernährungstherapie können Dreikammerbeutel bevorzugt eingesetzt werden.

Starker Konsens (94 %)

Kommentar: Die Datenlage zum Vergleich einer parenteralen Ernährung mit Dreikammerbeutel vs. Einzelkomponenten in der Zielpopulation kritisch kranker Patienten ist sehr limitiert und basiert überwiegend auf retrospektiven Analysen bzw. Beobachtungsstudien. Auch ist die Datenlage zu sicherheitsrelevanten Aspekten im Einsatz von Dreikammerbeuteln im Vergleich zu Einzelkomponenten nach wie vor ungenügend (siehe weiterführend auch [252, 253]). In der einzigen internationalen multizentrischen kontrollierten (EPICOS) Studie an 406 kritisch kranken Patienten war der Einsatz eines Dreikammerbeutels mit einer signifikant geringeren Rate an Bakteriämien und katheterassoziierten Infektionen assoziiert, wobei kein Einfluss auf 28-Tage-Mortalität, Organversagen und Verweildauer gefunden wurde [254]. In der bislang größten retrospektiven Analyse („IMPROVE“-Studie) einer US-Datenbank mit 68 984 hospitalisierten Patienten war die Verwendung eines Dreikammerbeutels mit signifikant weniger Sepsisepisoden assoziiert [255]. Ähnliche Ergebnisse konnten in einer weiteren retrospektiven Analyse gezeigt werden [256]. In einer neueren chinesischen multizentrischen kontrollierten Studie an 240 postchirurgischen nicht intensivpflichtigen Patienten (Mindestdauer der parenteralen Ernährung 6 Tage) zeigten sich keine Unterschiede bzgl. der klinischen Endpunkte zwischen der Verwendung von Einzelkomponenten und Dreikammerbeutel, aber eine Reduktion des „Workloads“ bei Verwendung von Dreikammerbeuteln [257]. Basierend auf der Studie von Pontes-Arruda et al. [254] führt die ASPEN-Leitlinie dagegen an, dass der Einsatz von parenteralen Dreikammerbeuteln vs. Einzelpräparaten keinen Vorteil im Hinblick auf die Prognose von kritisch kranken Patienten bietet (Empfehlung H4) [2].

Vor dem Hintergrund der schwachen Evidenzlage in der Zielpopulation der Leitlinie kommt die Leitliniengruppe zu dem Schluss, dass bei parenteraler Ernährung Dreikammerbeutel zum Einsatz kommen können, wobei diese aufgrund ihres vorgegebenen Kalorien- und Aminosäuregehalts implizit nicht die Kalorien- und Proteinzufuhr des Patienten bestimmen bzw. vorgeben (s. auch Kap. 6.2 und 6.3).

Dabei ist strikt auf die seitens der Hersteller vorgegebene maximale Infusionsdauer von 12–14 h (abhängig vom Produkt und Körpergewicht) zu achten (entsprechend der produktspezifischen Fachinformationen und gemäß der Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention [KRINKO] zur Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen [258]).

8 Makronährstoffzufuhr

8.1 Immunonutrition

Frage: Soll eine enterale Immunonutrition bei kritisch kranken Patienten eingesetzt werden?

EMPFEHLUNG 41

Immunmodulierende enterale Nährlösungen sollten bei kritisch kranken Patienten nicht eingesetzt werden.

Konsens (83 %)

Kommentar: Bei den immunmodulierenden enteralen Nährlösungen handelt es sich vor allem um pharmakologische „Cocktails“. Die „Cocktails“ bestehen im Wesentlichen aus den bedingt essenziellen Aminosäuren Arginin und Glutamin, Omega-3-Fettsäuren, Ribonukleotiden, Gamma-Linolensäure, Butyrat und den Antioxidanzien Vitamin E, Caroten, Selen und Zink. Bezüglich des Nutzens isoliert zugeführter Omega-3-Fettsäuren wird auf Kap. 8.3.2 verwiesen.

Problem bei der Evidenzbewertung der „Cocktails“ ist die erhebliche Heterogenität der in Metaanalysen einbezogenen Studien aufgrund der unterschiedlichen Zusammensetzung der eingesetzten Produkte, der unterschiedlichen Applikation (enteral, parenteral, kombiniert) sowie der uneinheitlichen Dosierung [259]. Zu diskutieren sind auch mögliche Interaktionen der kombiniert verabreichten Substrate. Tierexperimentell sind antagonistische Effekte zwischen Arginin und Omega-3-Fettsäuren sowohl für die Bildung der Entzündungsmediatoren Interleukin-6 und TNF-alpha als auch der NO-Synthetase gezeigt worden [260].

8.1.1 Mit Arginin angereicherte immunmodulierende Ernährungslösungen

Für den Einsatz einer Pharmakokombinationstherapie von Arginin, Omega-3-Fettsäuren und Ribonukleotiden liegt eine große Zahl an kontrollierten Studien vor, in die jedoch weniger die Zielpopulation der Leitlinie, sondern vor allem elektive chirurgische Patienten mit großen abdominalen Operationen und nachfolgender intensivmedizinischer Behandlung eingeschlossen wurden. Für den Einsatz einer perioperativen enteralen Immunonutrition bei elektiv chirurgischen Patienten wird auf die aktuellen Leitlinien der DGEM und ESPEN verwiesen [208, 228].

In einer der ersten multizentrischen kontrollierten Studien an internistischen kritisch kranken Patienten mit Sepsis fand sich bei Einsatz einer Immunonutrition ein signifikant besseres Überleben in der Gruppe mit APACHE-Scorewerten zwischen

10–15, während bei höheren APACHE-Scorewerten die Mortalität gegenüber der Kontrollgruppe zunahm [261].

Zur Überprüfung der Wertigkeit einer enteralen Immunonutrition bei kritisch kranken Patienten schloss dann eine erste Metaanalyse von Heyland et al. 13 Studien (hierbei mehrere an Traumapatienten) ein [262]; hier zeigte sich ein Trend zu einer erhöhten Mortalität unter enteraler Immunonutrition. Eine folgende Metaanalyse von Montejo et al. zeigte anhand von 26 Studien signifikante Vorteile hinsichtlich der Morbidität, wobei jedoch kritisch kranke und nicht kritisch kranke Patienten zusammen ausgewertet worden waren [263]. In einer anschließenden Metaanalyse von 24 Studien (3013 ausschließlich kritisch kranke Patienten) zeigten sich für die argininhaltigen Lösungen mit oder ohne Glutamin bzw. Fischöl dann keine Vorteile mehr [264].

Die aktuelle ASPEN-Leitlinie [2] empfiehlt auf Basis ihrer Metaanalyse (20 kontrollierte Studien) mit mäßiger bis niedriger Evidenz (Empfehlung E2), dass lediglich bei perioperativen Patienten auf der Intensivstation und bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma und Indikation zur enteralen Ernährung der Einsatz von immunmodulierenden Diäten angereichert mit Arginin und Omega-3-Fettsäuren erwogen werden sollte, jedoch sollten diese nicht standardmäßig bei internistischen kritisch kranken Patienten eingesetzt werden.

8.1.2 Nicht mit Arginin angereicherte immunmodulierende Ernährungslösungen

In einer prospektiven, randomisierten Studie an Sepsispatienten untersuchten Beale et al. eine enterale Kombination aus Glutamin, Vitamin C und E, und Butyrat [265]. In der Interventionsgruppe fand sich eine signifikante Verminderung der SOFA-Scores, jedoch ohne Auswirkung auf die Mortalität und die Länge der Krankenhausverweildauer.

In der multizentrischen Doppelblindstudie „MetaPlus“ wurde eine proteinreiche enterale Kombination mit Glutamin, Omega-3-Fettsäuren und Antioxidanzien mit einer Standardnahrung verglichen [266]. 301 kritisch kranken Patienten mit einer voraussichtlichen Beatmungszeit von mehr als 72 h und Indikation zur enteralen Ernährung wurden randomisiert. Die enterale Zufuhr wurde nach 48 h begonnen und während des Intensivaufenthalts für eine maximale Dauer von 28 Tagen fortgesetzt. Als Ergebnis fanden sich weder ein statistischer Unterschied im primären Endpunkt „neue Infektionen“ noch in den sekundären Endpunkten „Mortalität, SOFA-Score, Dauer der mechanischen Beatmung, Intensiv- und Krankenhausverweildauer. Es fand sich jedoch eine signifikant höhere adjustierte 6-Monats-Mortalität in der vorher definierten und Subgruppe internistischer Patienten.

Eine experimentelle Kombination von Omega-3-Fettsäuren, Gamma-Linolensäure und Antioxidanzien wurde randomisiert in mehreren Studien bei Patienten mit Lungenkontusion und ARDS untersucht. Gadek et al. beobachteten eine signifikant kürzere Zeit der mechanischen Beatmung und des Intensivaufenthalts [267]. Singer et al. bestätigten die Ergebnisse mit signifikant besseren Beatmungsparametern, gemessen im Horowitz-Quotienten an Tag 5 und 7 [268]. Während in dieser Studie kein Unterschied in den Überlebensraten der Patienten mit Lun-

genkontusion festgestellt werden konnte, zeigten Pontes-Arruda u. Mitarbeiter bei Patienten mit Sepsis nicht nur eine Verbesserung der respiratorischen Parameter und Verkürzung der Verweildauer auf der Intensivstation, sondern auch eine signifikant höhere Überlebensrate [269]. Diese Vorteile (signifikant niedrigere Mortalität und kürzere Dauer der mechanischen Beatmung) wurden dann auch in einer Metaanalyse der 3 Studien mit insgesamt 411 Patienten bestätigt [270]. Limitierend war dabei jedoch die kleine Zahl der randomisierten Patienten.

In einer darauffolgenden, größeren randomisierten, placebokontrollierten multizentrischen Studie wurden 272 Patienten innerhalb von 24 h nach einer akuten Lungenkontusion in die Studie eingeschlossen, an der 44 Krankenhäuser des U.S. National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network teilnahmen [271]. Es erfolgte eine Randomisierung für eine Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren, Gamma-Linolensäure und Antioxidanzien im Vergleich mit einem isokalorischen Kontrollsupplement ohne Zusatz. Beide Supplemente wurden unabhängig von der enteralen Ernährung 2-mal täglich verabreicht. Der primäre Endpunkt war erneut die Anzahl an Tagen ohne maschinelle Beatmung. Eine signifikante Erhöhung an Eicosapentaensäurespiegeln wurde in der Testgruppe beobachtet. Die Studie wurde vorzeitig beendet, da in der Omega-3-supplementierten Gruppe signifikant weniger beatmungsfreie Tage und weniger Tage ohne Intensivaufenthalt als in der Kontrollgruppe zu beobachten waren. Während die 60-Tage-Letalität in der Omega-3-Gruppe nicht signifikant höher war, hatten die Verumpatienten signifikant mehr Tage mit Diarrhö. Kritikpunkte dieser Studie waren die insgesamt niedrige Kalorienzufuhr in beiden Gruppen, die Bolusapplikation sowie eine höhere Proteinzufuhr in der Kontrollgruppe.

Die ASPEN-Leitliniengruppe sah sich auf der Basis einer Metaanalyse von 6 kontrollierten Studien nicht in der Lage, eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz einer enteralen Immunonutrition (Omega-3-Fettsäuren, Gamma-Linolensäure und Antioxidanzien) bei Patienten mit ARDS zu geben (Empfehlung E3, niedrige bis sehr niedrige Evidenz) [2]. Die in der ASPEN-Leitlinie nicht berücksichtigte Metaanalyse von Li et al. [272], welche 6 Studien zur enteralen Gabe von entsprechenden immunmodulierenden Lösungen bei Patienten mit ARDS auswertete, konnte keinen Vorteil erkennen, wobei jedoch ein Nutzen speziell für Patientenkollektive mit sehr hoher Mortalität nicht ausgeschlossen werden konnte. Die ebenfalls nicht von der ASPEN berücksichtigte Metaanalyse von Santacruz et al. [273], die 7 Studien mit 802 Patienten auswertete, konnte ebenfalls keine Verbesserung von Mortalität bzw. Morbidität nachweisen; interessant hierbei war jedoch, dass sich anhand einer Sensitivitätsanalyse unter enteraler Immunonutrition ein besseres Überleben ergab, wenn 55 % der Gesamtkalorien als Fett appliziert worden waren (und damit im Kontrollarm vergleichsweise viel Omega-6-Fettsäuren-haltigen Lipide zugeführt worden waren). Andererseits war die enterale Immunonutrition mit einem Trend zu einer höheren Mortalität verbunden, wenn der Fettanteil in beiden Studienarmen auf nur 30 Energie-% abgesenkt worden war.

Schlussfolgerung

Entsprechend der Studienlage besteht für immunmodulierende Ernährungslösungen, die mit Arginin angereichert sind, kein Nutzen bei kritisch kranken Patienten. Somit würden wir den Einsatz solcher Ernährungslösungen nicht empfehlen. Bei nicht mit Arginin angereicherten immunmodulierenden Ernährungslösungen ist die Studienlage uneinheitlich, und bei bestimmten Patientenkollektiven/Konstellationen scheinen sowohl Vorteile wie Nachteile möglich. Unter dem Aspekt des „primum nil nocere“ sprechen wir uns auch gegen eine Applikation derartiger Ernährungslösungen aus.

8.2 Kohlenhydrate

8.2.1 Art der Kohlenhydratquelle

Frage: Welche Kohlenhydrate sollten in der parenteralen Ernährung verwendet werden?

EMPFEHLUNG 42A

Ausschließlich Glukose soll als Kohlenhydratquelle verwendet werden.

Starker Konsens (97 %)

EMPFEHLUNG 42B

Zuckeraustauschstoffe sollten nicht Teil der klinischen Ernährung sein.

Starker Konsens (94 %)

Kommentar: Zum Effekt unterschiedlicher Kohlenhydratquellen im Rahmen der parenteralen Ernährung von kritisch kranken Patienten existieren keine aktuellen prospektiv-randomisierten Studien mit Prognoseparametern als Endpunkt. Ältere Studien untersuchten im Wesentlichen metabolische Auswirkungen unterschiedlicher Kohlenhydratquellen. In der aktuellen ASPEN-Leitlinie findet sich kein Verweis auf dieses Thema [2]. Im Allgemeinen wird jedoch die Gabe von Kohlenhydraten als primärer Energieträger – enteral wie parenteral – aufgrund physiologischer Erwägungen nicht infrage gestellt [274]. Kohlenhydrate sind essenzielle Makronährstoffe im Rahmen einer Ernährungstherapie. Glukose ist das Standardkohlenhydrat, da es im menschlichen Körper nicht nur als Präkursor für die Synthese von Glykoproteinen, Glykolipiden, Mucopolysacchariden etc. dient, sondern auch Energielieferant zur Aufrechterhaltung des zellulären Stoffwechsels ist, und leicht unter klinischen Bedingungen z. B. als Plasmakonzentration im Blut und in anderen Geweben gemessen werden kann. Während viele Gewebe Fette als alternative Energiequelle zur Glukose heranziehen können, benötigen einige Gewebe wie Zellen des zentralen Nervensystems (abgesehen von der Ketonkörperverwertung), immunkompetente Zellen, Erythrozyten, Tubulusepithelien und an der Wundheilung beteiligte Zellen von schnell proliferierenden Geweben Glukose obligat für ihren Energiestoffwechsel, was dieses Substrat essenziell auch für die Ernährungstherapie macht [275].

Als mögliche Alternativen zur Glukose wurden in der Vergangenheit verschiedene Zuckeraustauschstoffe wie Fruktose, Sorbit und Xylit klinisch untersucht. Problematisch bei Xylit ist, dass die fehlende Rückresorption in der Niere bei höherer Dosierung zu einer osmotischen Diurese und damit zu erheblichen Flüssigkeitsverlusten führt. Ferner wurde das Auftreten von Oxalatkristallen in einzelnen Organen beschrieben; das Monitoring ist aufwendig und Dosislimitationen sind zu beachten. Aufgrund von spezifischen Nebenwirkungen werden Zuckeraustauschstoffe schon seit Längerem nicht mehr für die klinische Ernährung empfohlen bzw. sind dafür nicht mehr zugelassen [276–278].

Obwohl qualitativ hochwertige Studien zur konkreten Beantwortung der Frage fehlen, hält die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung (Empfehlung 42a) bzw. „sollte“-Empfehlung (Empfehlung 42b) für gerechtfertigt.

8.2.2 Dosierung der parenteralen Kohlenhydratzufuhr

Frage: In welcher Menge sollten Kohlenhydrate in der parenteralen Ernährung zugeführt werden?

EMPFEHLUNG 43

Glukose sollte parenteral entsprechend der Phase der Erkrankung und der individuellen metabolischen Toleranz (vgl. **Kap. 6.2.3**) zugeführt werden, unter Beachtung einer Obergrenze von 4 g Glukose/kg Tag und des kalorischen Kohlenhydrat-/Fettverhältnisses – bzw. des kalorischen Kohlenhydrat-/Aminosäurenverhältnisses (vgl. **Kap. 8.3.4** und **Kap. 8.4.6**).

Starker Konsens (97 %)

Kommentar: Glukose ist an sich kein essenzieller Nährstoff, sondern kann unter Aufwendung von Energie in der Leber und zu einem geringeren Maß auch in der Niere synthetisiert werden. Substrate der Glukoneogenese sind Laktat und Pyruvat, die entweder aus der anaeroben Glykolyse oder aus dem Abbau glukoplastischer Aminosäuren aus der Skelettmuskulatur stammen [279, 280]. Das primäre Ziel einer exogenen Glukosezufuhr ist der Erhalt der körpereigenen Skelettmuskulatur durch Vermeidung einer ansonsten im Rahmen der kritischen Erkrankung ablaufenden erhöhten Fehlverwertung endogen freigesetzter glukoplastischer Aminosäuren in der hepatischen Glukoneogenese („proteinsparender Effekt“) [281].

Eine absolute Obergrenze für die Kohlenhydratzufuhr auf der Basis von klinischen Daten existiert nicht. Aus pathophysiologischer Sicht ist anhand kleiner experimenteller Studien bekannt, dass die – im Vergleich zum Gesunden – bei septischen Patienten um etwa 100 % erhöhte hepatische Glukoseproduktionsrate (etwa 4 g/kg Tag) unter höher dosierter Insulingabe (4–5 IE/h) in vielen Fällen weitgehend unterdrückt werden kann [282]. Auch unter noch höherer Insulinzufuhr (13–14 IE/h) gelingt es jedoch nicht, die Gesamtkörperoxidationsrate von Glukose über 4 g/kg Tag zu steigern [283]. Somit scheint eine Obergrenze für die Zufuhr von 4 g Glukose/kg Tag aus physiologischer Sicht sinnvoll – bei gleichzeitiger Vermeidung einer Hy-

perglykämie (>180 mg/dl, vgl. hierzu die aktuelle Leitlinie der DGEM „Besonderheiten der Überwachung bei künstlicher Ernährung“ [110]) – und ohne die Notwendigkeit einer Insulin-Applikation [275, 284]. Diese Obergrenze liegt leicht über der, die in der älteren DGEM-Leitlinie 2007 zur parenteralen Ernährung empfohlen wurde (3,0–3,5 g/kg Tag) [285], wobei es sich ebenso um eine Expertenmeinung handelte. Die Empfehlungen der ASPEN-Leitlinie 2004 zur Obergrenze einer Glukosezufuhr unter parenteraler Ernährung liegen noch höher (7 g/kg Tag) [286], stellten jedoch ebenfalls eine Expertenmeinung dar und wurden durch keine pathophysiologische Studie untermauert. In der aktuellen ASPEN-Leitlinie 2016 [2] finden sich keine Empfehlungen zur Menge bzw. Dosis der Kohlenhydrat-/Glukosezufuhr.

Die alte DGEM-Leitlinie 2007 zur parenteralen Ernährung [285] sowie die alte ESPEN-Leitlinie 2009 zur parenteralen Ernährung [5] empfehlen eine Untergrenze von 1–2 g/kg Tag (geschätzt am täglichen Energiebedarf der obligat glukoseabhängigen Organe Gehirn, Nebennieren und Erythrozyten). Grundlage dieser Empfehlungen ist ebenfalls nur eine Expertenmeinung, die sich am Kohlenhydratbedarf von Gesunden orientiert [287], dabei jedoch individuelle pathophysiologischen Veränderungen im Substratstoffwechsel kritisch Kranker außer Acht lässt.

Eine absolute Untergrenze für die Glukosezufuhr auf der Basis von klinischen Daten existiert ebenfalls nicht. Unter dem Aspekt der individuellen Toleranz (vgl. **Kap. 6.2.3, Empfehlungen 9b und 9c** sowie **Kap. 6.3.2**) kann es bei sehr hohem Insulinbedarf (>4 IE/h), d. h. bei sehr ausgeprägter Insulinresistenz und nicht supprimierbarer Glukoseproduktion, sogar sinnvoll sein, komplett auf eine exogene Glukosezufuhr zu verzichten. Die Substratversorgung erfolgt unter solchen Umständen ausschließlich endogen. Diese Empfehlung stellt jedoch nur eine Expertenmeinung dar, deckt sich jedoch nach wie vor mit der (Experten-)Empfehlung der DGEM-Leitlinie 2007 zur parenteralen Ernährung, die ebenfalls eine toleranzgesteuerte Absenkung der Glukosezufuhr empfiehlt [285].

Obwohl qualitativ hochwertige Studien zur konkreten Beantwortung der Frage fehlen, hält die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung für gerechtfertigt.

8.3 Lipide

8.3.1 Art der Lipidquelle

Frage: Welche Lipide sollten in der enteralen und parenteralen Ernährung verwendet werden?

EMPFEHLUNG 44A

Lipide sollen integraler Bestandteil der enteralen und parenteralen Ernährung sein.

Starker Konsens (97%)

EMPFEHLUNG 44B

Bei kritisch kranken Patienten sollen parenterale Lipid-emulsionen mit einem verminderten Gehalt an Omega-6-Fettsäuren eingesetzt werden (Fettlösungen entweder auf Olivenölbasis, oder supplementiert mit Kokos- und Fischöl, bzw. mit Kokos-, Oliven- und Fischöl).

Starker Konsens (94%)

Kommentar: Im Gegensatz zu Kohlenhydraten zeichnen sich Lipide durch ihren erhöhten Kaloriengehalt als attraktive Energiequelle aus. Der routinemäßige Einsatz von Lipiden als integrale Komponente von enteraler und parenteraler Ernährung dient der Vermeidung von Hyperglykämien, Steatosis hepatis und Mangelzuständen an essenziellen Fettsäuren, wie Linolsäure und α -Linolensäure. Zudem sind Lipidemulsionen zur Deckung des Bedarfs an essenziellen Fettsäuren notwendig und stellen Lipidkomponenten für Zellmembranen zur Verfügung. Beim kritisch Kranken kommt es im Rahmen der metabolischen Antwort zu einer endogenen Umstellung der Nährsubstrate, wobei insbesondere Hepatozyten, Myokard und Skelettmuskelzellen Lipide als bevorzugtes Substrat verstoffwechseln [288]. Neben der reinen Deckung des Energiehaushalts und des Strukturstoffwechsels der Zellen besitzen Lipide auch die Potenz der Beeinflussung der Entzündung, u. a. durch den Gehalt an Fettsäuren [289]. Mit Aktivierung der Inflammationskaskade im Rahmen einer Sepsis können Phospholipasen aus der Zellmembran leukozytärer Zellen einen großen Bestandteil der Arachidonsäure (Omega-6) freisetzen, die durch entsprechende Enzyme in proinflammatorische Eicosanoide (Prostaglandine der 2er-Serie und Leukotriene der 4er-Serie) umgewandelt werden können [290]. Die im Fischöl enthaltenen Omega-3-Fettsäuren Eicosapentaen- und Docosahexaensäure führen zu einer Verschiebung der Eicosanoid-Mediatorsynthese, sodass es zu einer vermehrten Produktion von Prostaglandinen (3er-Serie), Leukotrienen (5er-Serie) und Thromboxanen mit antiinflammatorischer bzw. geringerer inflammatorischer Aktivität kommt [291–293]. Eine neue Familie von Lipidmediatoren, sog. Resolvine, Protektine und Maresine, leitet sich von Omega-3-Fettsäuren ab und kann lokal antiinflammatorische Effekte in unterschiedlichen Zellen induzieren [294, 295]. Eine prospektiv-randomisierte Studie an 42 Probanden konnte zeigen, dass die Synthese dieser Lipidmediatoren vorteilhafte Effekte in der Behandlung von ARDS und Peritonitis haben könnte [296].

Trotz dieser (patho-)physiologischen Bedeutung von Lipiden im Rahmen der Ernährungstherapie kritisch kranker Patienten gibt es nur wenige prospektiv-randomisierte Studien mit adäquater methodologischer Qualität und Fallzahl, die eine unterschiedliche Lipidqualität auf die Prognose untersucht haben. Vor allem in der enteralen Ernährung wird die Evaluation der Lipidkomponente erheblich erschwert, weil die Veränderung der Lipidqualität nur im Zusammenhang mit der Veränderung weiterer immunmodulatorischer Komponenten (u. a. Antioxidantien und Arginin) erfolgte.

8.3.2 Lipidzufuhr

8.3.2.1 Parenterale Lipidzufuhr

8.3.2.1.1 Sojabohnenölarme Fettlösungen (supplementiert mit Kokos- und Fischöl bzw. mit Kokos-, Oliven- und Fischöl)

In einer kanadischen Metaanalyse zum Vergleich einer unterschiedlichen parenteralen Lipidzufuhr auf klinische Endpunkte wurden insgesamt 10 Studien zusammengefasst [297]. Vier Studien verglichen dabei eine Lipidzufuhr aus langkettigen Triglyzeriden (LCT) und mittelkettigen Triglyzeriden (MCT), Triglyzeriden mit rein langkettigen Triglyzeriden [298–301], 3 Studien eine fischölbasierte Lösung zusammen mit LCT oder LCT/MCT mit einer LCT- oder LCT-/MCT-Lösung [302–304], 2 Studien eine olivenölbasierte Lösung mit einer LCT-/MCT-Lösung [305, 306] sowie eine Studie 2 unterschiedliche LCT-Lösungen [307]. Zusammengefasst zeigte sich, dass der Einsatz von sojabohnenölarmen Fettlösungen nicht mit einer verbesserten Mortalität bzw. Morbidität verbunden war. Es zeigte sich nur ein Trend zu einer kürzeren Verweildauer bzw. Dauer der mechanischen Beatmung. Eine retrospektive Beobachtungsstudie (n=451) fand bei überlebenden beatmungspflichtigen Patienten eine signifikante Assoziation zwischen der Verwendung von sojabohnenölarmin Fettlösungen und einer kürzeren Dauer der mechanischen Beatmung und des Aufenthalts auf der Intensivstation [308].

Die ASPEN-Leitlinie führt (auf Basis einer Expertenmeinung) an, dass unter parenteraler Ernährung moderne balancierte Lipidemulsionen mit vermindertem Gehalt an Omega-6-Fettsäuren, und einem vermehrten Gehalt an Kokos-, Oliven- und/oder Fischöl zur Anwendung kommen können (Empfehlung H3b) [2].

8.3.2.1.2 Fettlösungen auf partieller Olivenölbasis

Eine kanadische Metaanalyse verglich auch eine Fettlösung auf partieller Olivenölbasis (80%) vs. partieller Kokosölbasis [297]; es ergab sich – mit Ausnahme einer verkürzten Dauer der mechanischen Beatmung – kein Vorteil hinsichtlich anderer Prognoseparameter.

8.3.2.1.3 Fettlösungen auf partieller Fischölbasis

In einer 2013 publizierten Metaanalyse (8 Studien, 391 Patienten) zeigte sich unter parenteraler Fischölgabe, verglichen mit „konventioneller“ parenteraler Ernährung, kein signifikanter Effekt auf klinische Endpunkte [309]. In einer Metaanalyse von 6 Studien (390 kritisch kranke Patienten) zur Nützlichkeit einer parenteralen Fischölgabe [310] zeigte sich im Vergleich zu Fettlösungen auf Sojaölbasis kein Vorteil bzgl. der Liegedauer und Infektionsrate, es fand sich lediglich ein Trend zu einer geringeren Mortalität und kürzeren Beatmungsdauer.

In einer anschließenden multizentrischen kontrollierten Studie wurde unter kompletter parenteraler Ernährung eine Fettlösung auf partieller Fischölbasis mit einer Fettlösung auf Sojaölbasis verglichen [311]. Bei 159 kritisch kranken Patienten war die Anzahl nosokomialer Infektionen als primärer Endpunkt in der mit Fischöl ernährten Gruppe signifikant geringer. Limitationen dieser Studie waren die lange Rekrutierungsdauer, das Nichterreichen der eigentlich angestrebten Fallzahl, ein Trend zu einer höheren 6-Monats-Mortalität in der Interventions-

gruppe (die kürzere Überlebenszeit in der Interventionsgruppe führt so zu einem Bias, da dadurch in der Interventionsgruppe weniger Tage zur Ausbildung einer Infektion zur Verfügung standen), und die fehlende Darstellung der 28-Tage-Mortalität.

Diese Studie wurde in eine neuere Metaanalyse (6 Studien, n=489 Patienten) aufgenommen, in der mit Fischöl angereicherte, parenterale Lipidemulsionen mit einer signifikant geringeren Infektionsrate assoziiert waren [310]. Die Studie von Grau-Carmona et al. [311] ging dabei jedoch mit einer Wichtung von 52% bei der Effektstärke in die Metaanalyse ein.

In der aktuellsten Studienübersicht (34 kontrollierte Studien) kommt die Autorengruppe um Abbasoglu zu dem Schluss, dass sehr wenige qualitativ hochwertige Studien vorliegen, die zeigen, dass die Gabe von Fettlösungen auf partieller Fischölbasis zu einer besseren Prognose führt als die Verwendung anderer Fettemulsionen [312]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam die Metaanalyse von Lu et al. [313], welche 17 Studien zur enteralen und/oder parenteralen Gabe von Fischöl bei septischen Patienten auswertete.

8.3.2.2 Enterale Lipidzufuhr (angereichert mit Fischöl)

In einer älteren Metaanalyse wurden 3 Studien zur enteralen Fischölgabe bei insgesamt 411 kritisch kranken Patienten ausgewertet; es zeigte sich eine signifikante Reduktion der Sterblichkeit, eine kürzere Beatmungs- und Liegedauer und weniger Organversagen [270]. Zwei spätere Studien ergaben Hinweise auf eine kürzere Liegezeit in der Fischölgruppe und – bei präemptiver Gabe einer enteralen Ernährung aus Fischöl und Antioxidanzien – auf eine geringere Häufigkeit eines septischen Schocks [311, 314]. Alle diese Studien wurden unter kontinuierlicher enteraler Ernährung durchgeführt. In 2 Studien mit enteraler Boluszufuhr konnten diese Ergebnisse nicht bestätigt werden [271, 315]; in der hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Studiengruppen, der Proteinzufuhr und der Applikationsweise problematischen und kritisierten [316] sog. OMEGA-Studie zeigte sich im Interventionsarm sogar eine längere Beatmungsdauer und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation [271].

Insgesamt ist die Datenlage hinsichtlich der Nutzung von Fischöl in der enteralen Ernährung nicht konklusiv, da viele der Studien Fischöl als Teil einer enteralen Immunonutrition (u. a. zusammen mit Glutamin, Arginin und Antioxidanzien) zuführten und somit einen Rückschluss auf den Effekt eines einzelnen Substrats nicht zulassen (s. auch Kap. 8.1). Die isolierte Zufuhr der einzelnen Komponenten im Rahmen einer Boluszufuhr, und somit die Abtrennung von der eigentlichen enteralen Ernährung ist ebenfalls nicht unumstritten, und führte zu negativen Ergebnissen.

Schlussfolgerung

Die SSC-Leitlinie [4] gibt eine starke Empfehlung (bei schwachem Evidenzgrad) gegen den enteralen und/oder parenteralen Einsatz von Omega-3-Fettsäuren als immunmodulierendes Supplement bei Patienten mit Sepsis/septischem Schock. Diese Empfehlung basiert auf den Ergebnissen zweier Metaanalysen zur enteralen [317] oder parenteralen [318] Supplementierung sowie auf den o. g. prognostisch ungünstigen Wirkungen bei Patienten mit ARDS in der OMEGA-Studie [271]. In der SSC-Leit-

linie wurde auch ein systematischer Review klinischer Studien durchgeführt, die Omega-3-Fettsäuren im Interventionsarm enteral oder parenteral verabreichten. Bei insgesamt 16 Studien (n = 1216 Patienten) zeigte sich unter Einsatz von Omega-3-Fettsäuren kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Mortalität, jedoch eine signifikante Reduktion der Verweildauer auf der Intensivstation (bei sehr schlechter Qualität der Evidenz). Die Empfehlung der SSC, bei septischen Patienten keine Omega-3-Fettsäuren einzusetzen, kann deshalb nur vor dem Hintergrund des „primum nil nocere“ (unter Nichtberücksichtigung der positiven Daten), und unter dem Aspekt der deutlich höheren Kosten betrachtet werden.

Insgesamt ist die Datenlage zur Zusammensetzung der Lipide uneinheitlich bzw. ungenügend. Zusammenfassend empfiehlt die Leitliniengruppe jedoch im Einklang mit aktuellen Empfehlungen der ESPEN-Expertengruppe „Lipide in der Intensivmedizin“ [319], dass Lipide grundsätzlich integraler Bestandteil auch der parenteralen Ernährung kritisch kranker Patienten sein sollen. Dabei sollen unter parenteraler Applikation sojabohnenölarme Fettlösungen (Fettlösungen entweder auf Olivenölbasis, oder supplementiert mit Kokos- und Fischöl, bzw. mit Kokos-, Oliven- und Fischöl) verwendet werden, da schädliche Wirkungen bisher nicht beschrieben wurden, und klinische sowie experimentelle Studien Vorteile suggerieren.

Obwohl qualitativ hochwertige Studien zur konkreten Beantwortung der Frage fehlen, hält die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung für gerechtfertigt.

8.3.3 Dosierung der parenteralen Lipidzufuhr

Frage: Wann und in welcher Menge und Geschwindigkeit sollten Lipide parenteral zugeführt werden?

EMPFEHLUNG 45A

Lipide sollten parenteral entsprechend der Phase der Erkrankung und der individuellen metabolischen Toleranz (vgl. **Kap. 6.2.3**) zugeführt werden unter Beachtung einer Obergrenze von 1,5 g Fett/kg und Tag.

Starker Konsens (97%)

EMPFEHLUNG 45B

Bei parenteraler Ernährung sollte eine kontinuierliche Infusion der Lipidemulsionen über 12–24 h unter Verzicht auf Bolusgaben durchgeführt werden.

Starker Konsens (100%)

EMPFEHLUNG 45C

Eine parenterale Ernährung sollte spätestens ab dem Ende der Akutphase die Zufuhr von Lipiden beinhalten.

Konsens (88%)

EMPFEHLUNG 45D

Zur Vermeidung eines Mangels an essenziellen Fettsäuren sollte die minimale Tagesdosis den Gehalt an Linolensäure und α -Linolensäure in der verwendeten Lipidlösung berücksichtigen.

Starker Konsens (97%)

Kommentar: Die Empfehlungen der zu applizierenden Menge von Lipiden beruhen im Wesentlichen auf ernährungsphysiologischen Aspekten und auf einzelnen „Sicherheitsstudien“, die nicht zwangsläufig in der Zielpopulation kritisch Kranker durchgeführt wurden [319]. Die Infusion von sojaölbasierten Lipidemulsionen mit einer Rate von bis zu 1,5 g/kg Tag konnte in einer multizentrischen kontrollierten Studie an 256 nicht intensivpflichtigen Patienten nach großer abdominalchirurgischer Operation als sicher bestätigt werden [320]. In einer prospektiv-multizentrischen Beobachtungsstudie an 661 kritisch kranken Patienten mit Indikation für eine parenterale Ernährung zeigte sich die stärkste Assoziation zwischen der parenteralen Gabe von Fett und einer geringeren Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation bzw. Infektionsrate, wenn Fischöl (10% einer kommerziellen Fettlösung) in einer Dosierung von 0,15–0,2 g/kg Tag appliziert wird [321].

Allerdings ist zu berücksichtigen, dass bei Einsatz von Dreikammerbeuteln (und fixen Verhältnissen der Substrate untereinander) eine Dosierung von 1,5 g/kg und Tag nur dann erreicht werden kann, wenn die Kalorienzufuhr insgesamt sehr hoch ist (39–40 kcal/kg und Tag).

In einer systematischen Übersichtsarbeit (n = 87 Humanstudien in pädiatrischen und adulten Kollektiven und n = 27 tierexperimentelle Studien) von Hayes et al. [322] wurde die Anwendung intravenöser Lipidemulsionen primär als Antidot bei Intoxikation mit Lokalanästhetika und bei parenteraler Ernährung < 14 Tage im Hinblick auf toxikologische und unerwünschte Ereignisse untersucht. Überwiegend anhand von Beobachtungsstudien bzw. Einzelfallberichten wurden als unerwünschte Ereignisse akutes Nierenversagen, venöse Thrombo- bzw. Fettembolien, allergische Reaktionen, Fettüberladungssyndrom, Pankreatitis, akutes Lungenversagen bzw. Ventilations-Perfusions-Missverhältnisse sowie Membranobstruktion unter extrakorporaler Zirkulation identifiziert (s. auch **Kap. 11.3.1**). Unmittelbare unerwünschte Ereignisse (< 48 h) waren dabei proportional zur Dosis und Infusionsgeschwindigkeit. Unerwünschte Ereignisse nach längerfristiger Anwendung einer parenteralen Ernährung per se bzw. von Lipidemulsionen wie Cholestase, immunologischen, pulmonalen oder hepatischen Komplikationen sowie Hypertriglyzeridämie können mittels kontinuierlicher Infusion unter Verzicht auf Bolusgaben und Anwendung höherprozentiger Lipidemulsionen minimiert werden (s. weiterführend auch [281, 286, 323, 324]).

Im Hinblick auf die tägliche Infusionsdauer konnte in 3 kleineren Studien an kritisch kranken Patienten mit ARDS und Sepsis gezeigt werden, dass die Verkürzung der Infusionsdauer unter die empfohlenen 12–24 h sowohl für Lipidemulsionen mit erhöhtem [325, 326] als auch erniedrigtem Anteil von Omega-

6-Fettsäuren (unter Einschluß von MCT) [327] zu einer weiteren Verschlechterung der Lungenfunktion und Hämodynamik führen kann.

Während die ASPEN-Leitlinie 2016 [2] keine explizite Empfehlung zu Dosierungsgrenzen bzw. zur Infusionsdauer parenteraler Lipidemulsionen gibt, stellt die ESPEN-Expertengruppe „Lipide in der Intensivmedizin“ in ihren aktuellen Empfehlungen als Expertenmeinung und in Anlehnung an die 2009 publizierte ESPEN-Leitlinie „Parenterale Ernährung in der Intensivmedizin“ [5] fest, dass Lipidemulsionen parenteral mit einer Zufuhr rate von 0,7–1,5 g/kg kontinuierlich über 12–24 h (unter Verzicht auf Bolusgaben) sicher appliziert werden können [319]. Die Empfehlungen der älteren ASPEN-Leitlinie 2004 zur Obergrenze einer Fettzufuhr unter parenteraler Ernährung liegen deutlich höher (2,5 g/kg und Tag) [286], stellten jedoch eine Expertenmeinung dar und wurden durch keine pathophysiologischen bzw. prospektiv-klinischen Studien untermauert. Die empfohlene Tagesdosis für die parenterale Gabe von Lipidemulsionen bei Erwachsenen liegt im Allgemeinen zwischen 0,7 und 1,3 g/kg und Tag.

Als Untergrenze für die Höhe der Fettzufuhr (Vermeidung eines Mangels der für Menschen essenziellen Fettsäuren, also Linolsäure und α -Linolensäure) empfiehlt die ASPEN-Leitlinie 2004 [286] mindestens 2–4 % der gesamten Kalorienzufuhr in Form von Linolsäure, und 0,25–0,5 % in Form von α -Linolensäure zuzuführen [328]. Quantitativ entspricht dies einer täglichen Zufuhr von 15–45 kcal (1,8–5,4 g) als Linolsäure und 3–7,5 kcal (0,3–0,75 g) als α -Linolensäure. Bei Verwendung von sojabasierten Lipidlösungen würde diese Mindestmenge durch die Verabreichung von 2,9–8,7 g Fett/Tag bzw. 29–87 ml Fettlösung/Tag zugeführt werden. Hier ist jedoch zu berücksichtigen, dass nur sojaölbasierte Lipidlösungen hohe Mengen an Linolsäure und α -Linolensäure beinhalten (55–60 % bzw. 3–4 %). Modernere Fettlösungen (auf Olivenöl-, Kokosöl-, Fischöl- oder Palmkernölbasis) enthalten deutlich weniger Linolsäure (z. B. nur ca. 20 % in der Lösung auf Olivenölbasis), dementsprechend muss eine proportional größere Mindestmenge täglich zugeführt werden, um einen Mangel an essenziellen Fettsäuren zu vermeiden [329].

Laut der ASPEN-Leitlinie 2016 (Empfehlung H3a, sehr niedrige Evidenz) [2] sollten auf Basis einer Expertenmeinung innerhalb der ersten Woche keine sojaölbasierten Lipidemulsionen verabreicht werden, oder – im Fall eines Defizites an essenziellen Fettsäuren – sojaölbasierte Lipidemulsionen höchstens bis zu einem Maximum von 100 g/Woche (aufgeteilt in 2 Dosen pro Woche) supplementiert werden. Inwieweit dies auch für „modernere“ Lipidlösungen (mit deutlich geringerem Gehalt an Omega-6-Fettsäuren) gilt, ist bisher nicht bekannt.

Der Zeitraum, der vergehen muss, damit unter fettfreier Ernährung ein Mangel an essenziellen Fettsäuren auftritt, ist äußerst variabel und abhängig vom Ernährungszustand, Alter und von der Grunderkrankung. Nicht-kritisch kranke Patienten entwickeln in der Regel nach etwa 4-wöchiger fettfreier Ernährung einen Mangel an essenziellen Fettsäuren. Bei Adipösen kann dies bereits nach 3 Wochen der Fall sein [286]; bei kritisch kranken Patienten wurden bereits nach einer Woche fettfreier Ernährung entsprechende Mangelzustände beschrieben

[328, 330]. Somit empfiehlt die Leitliniengruppe, dass spätestens ab dem Ende der Akutphase unter parenteraler Ernährung zusätzlich Fette appliziert werden sollten.

Unter parenteraler Fettzufuhr sollten entsprechend den Empfehlungen der DGEM-Leitlinie „Besonderheiten der Überwachung bei künstlicher Ernährung“ [110] Triglyzeridspiegel von 400 mg/dl nicht überschritten werden. Kontraindikationen für eine Lipidzufuhr sind selten und schließen angeborene Störungen des Lipidstoffwechsels und klinische Zeichen einer schweren Hypoxie ($\text{SaO}_2 < 85\%$, Laktatazidose und DIC) ein [319].

Obwohl qualitativ hochwertige Studien zur konkreten Beantwortung der Frage fehlen, hält die Leitliniengruppe eine „sollte“-Empfehlung (**Empfehlungen 45b–d**) für gerechtfertigt.

8.3.4 Parenterales kalorisches Kohlenhydrat-/Fett-Verhältnis

Frage: Welche kalorische Kohlenhydrat-/Lipid-Relation sollte in der parenteralen Ernährung verwendet werden?

EMPFEHLUNG 46

Das kalorische Kohlenhydrat-/Fett-Verhältnis kann bei 70 Energie-%:30 Energie-% bis zu 50 Energie-%:50 Energie-% liegen.

Starker Konsens (100%)

Kommentar: Das kalorische Kohlenhydrat (KH)-/Fett-Verhältnis beschreibt das Verhältnis (den relativen Anteil zueinander) der Kalorien, die im Rahmen der klinischen Ernährung mittels Fett und Kohlenhydrate zugeführt werden. Bislang existieren keine großen randomisierten Studien, die explizit den Effekt eines unterschiedlichen Kohlenhydrat-/Fett-Quotienten auf die Prognose kritisch kranker Patienten untersucht hätten. In 2 älteren Studien mit jeweils kleiner Fallzahl ($n=32$ bzw. $n=40$) wurde unter enteraler Ernährungstherapie ein KH-/Fett-Verhältnis von 28 zu 55 Energie-% (E-%) mit einem Verhältnis von 53 zu 30 E-% verglichen [331, 332]. Neben einer physiologisch erwarteten Reduktion des respiratorischen Quotienten gab es in beiden Studien keinen Mortalitätsunterschied, weitere klinische Endpunkte wurden nicht berichtet. In einer Studie von Garrel et al. an 43 Schwerverbrannten wurde eine enterale Ernährung mit niedrigem (15 E-% Fett) versus hohem Fettanteil (35 E-% Fett) verglichen, wobei die Gruppe mit niedrigem Fettanteil signifikant weniger infektiöse Komplikationen aufwies [333]. Diese randomisierten Studien wurden in einer Metaanalyse 2015 zusammengefasst, in denen keine Empfehlung zur Kohlenhydrat-Lipid-Relation aufgrund ungenügender Datenlage gegeben werden konnte [334, 335].

In einer prospektiv-multizentrischen Studie an lediglich 47 kritisch kranken Patienten und Indikation für eine parenterale Ernährung war ein Glukose:Lipid-Verhältnis von 80:20 vs. 50:50 E-% mit einem geringfügig besseren „proteinsparenden Effekt“ (gemessen anhand der täglichen Stickstoffbilanz und des 3-Methylhistidin/Kreatinin-Verhältnis im Urin) assoziiert

[336]. Eine weitere Assoziation der Ergebnisse auf klinisch relevante Endpunkte erfolgte in dieser Studie nicht. In einer neuen, kleinen kontrollierten Studie bei 42 kritisch kranken Patienten wurden 3 unterschiedliche Zusammensetzungen einer *enteralen* Ernährung untersucht: eine KH-basierte Ernährung (Protein: 20 E-%, Fett: 30 E-%, KH: 35 E-%) verglichen mit 2 unterschiedlichen Arten einer fettbasierten Ernährung (Protein: 20 E-%, Fett: 45 E-% zur Hälfte Oliven- und Sonnenblumenöl, KH: 35 E-% versus Protein: 20 E-%, Fett: 45 E-% aus Sonnenblumenöl, KH: 35 E-%) [337]. Als Variablen für den primären Endpunkt wurden die Blutglukose- und Lipidkonzentrationen untersucht. Hierbei zeigten sich zwischen den Gruppen keine Unterschiede im Verlauf der Glukosekonzentration und im Insulinbedarf, Patienten in der Gruppe der kombinierten, fettbasierten Ernährung hatten höhere HDL-Cholesterin-Konzentrationen und eine kürzere Intensivliegedauer.

Aufgrund der ungenügenden Evidenz hält die Leitliniengruppe an eine an den Stoffwechsel adaptierte Zufuhr der Komponenten Kohlenhydrate und Fette (vgl. **Kap. 6.2.3**) unter Beachtung der in den **Kap. 8.2.2, Empfehlung 43** und **Kap. 8.3.3, Empfehlung 45a** genannten jeweiligen Obergrenzen für sinnvoll. Dabei kann das Verhältnis KH- zu Fettkalorien von 70:30 bis 50:50 E-% entsprechend dem Angebot unterschiedlicher, kommerziell verfügbarer enteralen und parenteralen Produkte variieren, wobei auch das kalorische Kohlenhydrat/Aminosäuren-Verhältnis mit berücksichtigt werden sollte (s. **Kap. 8.4.6**).

Die ungenügende Evidenz rechtfertigt aus Sicht der Leitliniengruppe auch keine Empfehlung hinsichtlich der Erhöhung des Fettanteils in der Ernährung auf > 50 E-% bei speziellen Indikationen (ARDS, COPD, Sepsis).

Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass bei Einsatz von Dreikammerbeuteln das kalorische Kohlenhydrat-/Fett-Verhältnis fixiert ist.

8.4 Aminosäuren

8.4.1 Art der Aminosäurenquelle

Frage: Welche Aminosäuren sollten in der parenteralen Ernährung verwendet werden?

EMPFEHLUNG 47

Kritisch kranke Patienten sollten Aminosäuren als integralen Bestandteil der parenteralen Ernährung erhalten.

Starker Konsens (100%)

Kommentar: Eine ausreichende Aminosäurezufuhr ist zentrale Voraussetzung für eine effektive Wundheilung (Aufbau von Strukturproteinen) und Funktion des Immunsystems (Synthese von Antioxidanzien, Akutphaseproteinen, Immunglobulinen etc.). Ferner können bestimmte Aminosäuren zytoprotektiv wirken, und sind wichtige Energielieferanten für immunkompetente Zellen [82, 279]. Aminosäuren werden in kristalliner Form synthetisch hergestellt, wobei sich die Zusammensetzung der kommerziell erhältlichen Aminosäurelösungen prinzipiell am proportionalen Bedarf Gesunder orientiert [338], und in der

Vergangenheit zusätzlich noch unter dem Aspekt der Optimierung der Stickstoffbilanz modifiziert wurde [339].

Allerdings wird dieses Konzept bereits seit mehr als 30 Jahren kritisiert, da vermutlich der proportionale Bedarf an einzelnen Aminosäuren speziell in der Akutphase nach schwerer Homöostasestörung nicht mit dem proportionalen Bedarf gesunder Individuen gleichzusetzen ist (genauso wenig, wie eine ausgeglichene Stickstoffbilanz mit einer optimalen Bedarfsdeckung für reparative oder immunologische Prozesse gleichzusetzen ist) [340]. Dabei kann die Zufuhr von disproportionalen Aminosäurelösungen zusätzliche metabolische Belastungen erzeugen [341], die – wie bereits für eine exzessive Glutaminzufuhr nachgewiesen – durchaus klinisch relevant sein können [342]. Trotz dieser bis heute nicht für die restlichen Aminosäuren geklärten Problematik ist die Zufuhr von Aminosäurelösungen im Rahmen einer parenteralen Ernährung aus oben genannten Gründen insbesondere dann erforderlich, wenn im Rahmen antikataboler Konzepte die endogene Bedarfsdeckung (und damit der Verlust an Muskeleiweiß) minimiert werden soll.

Obwohl qualitativ hochwertige Studien zur konkreten Beantwortung der Frage fehlen, hält die Leitliniengruppe eine „sollte“-Empfehlung für gerechtfertigt.

8.4.2 Glutamin

Frage: Besteht eine Indikation für eine Glutaminpharmakotherapie bei klinischer Ernährung?

EMPFEHLUNG 48A

Eine enterale Glutaminpharmakotherapie sollte nicht durchgeführt werden.

Starker Konsens (94%)

EMPFEHLUNG 48B

Eine parenterale Glutaminpharmakotherapie kann bei Patienten erfolgen, die überwiegend parenteral ernährt werden müssen, und bei denen kein schweres Leber-, Nieren- oder Multiorganversagen vorliegt.

Konsens (87%)

Kommentar: Glutamin ist natürlicher Bestandteil tierischen und pflanzlichen Proteins und in nahezu allen kommerziell verfügbaren enteralen Nährlösungen in einer Dosis von 5–6 g/l enthalten, und lässt sich auch in konzentrierter Form enteral applizieren. Dagegen ist Glutamin aus galenischen Gründen nur in speziellen parenteralen Lösungen als Dipeptid enthalten, oder lässt sich parenteral als Glutamin-Dipeptid-Konzentrat zuführen.

Glutamin wird eine wesentliche Rolle für verschiedene Biosyntheseprozesse und bei der Immunantwort zugeschrieben. Zellen mit hoher proliferativer Aktivität, wie Darmepithelzellen und immunkompetente Zellen, sind auf die Verfügbarkeit von Glutamin als Energiesubstrat angewiesen. Außerdem ist Gluta-

min eine Vorstufe von Glutathion, dem quantitativ bedeutendsten endogenen Radikalfänger. Katabolie und oxidativer Stress können einen Mangel an Glutamin verursachen bzw. diesen verstärken, sodass Glutamin – normalerweise eine nicht essenzielle Aminosäure – konditionell essenziell wird [343, 344]. So konnte für kritisch Kranke gezeigt werden, dass niedrige Glutaminspiegel im Plasma invers mit der Krankheitsschwere und der Prognose korrelieren [345]. Inwiefern ein niedriger Glutaminspiegel eine adaptive oder sogar maladaptive Reaktion auf die kritische Erkrankung bedeutet, wird aktuell kontrovers diskutiert [346].

8.4.2.1 Pharmakotherapie mit enteralem Glutamin

In der bislang größten kontrollierten Studie zur Glutaminpharmakotherapie wurde in einem 2×2 faktoriellen, verblindeten und placebokontrollierten Design der Effekt von Glutamin und Antioxidanzien an 1223 kritisch kranken Patienten mit ≥2 Organversagen untersucht (REDOXS-Studie) [347]. Glutamin und Antioxidanzien wurden frühzeitig sowohl enteral als auch parenteral (Glutamin: 0,35 g/kg Tag parenteral und 30 g/Tag enteral; Antioxidanzien: 500 µg Natriumselenit parenteral sowie 300 µg Selen, 20 mg Zink, 10 mg β-Carotin, 1500 mg Vitamin C, 500 mg Vitamin E enteral) und unabhängig von der Standardernährung appliziert. Dabei wurden im Interventionsarm täglich ca. 30 g glutaminhaltige Dipeptide enteral appliziert, gleichzeitig wurden 50–60% der gesamten täglichen Stickstoffzufuhr über Glutamin abgedeckt. Bei einer Gesamtsterblichkeit von 29,8% hatte keine der Interventionen einen signifikanten Effekt auf die 28-Tages-Sterblichkeit (primärer Endpunkt). Die Gabe von Glutamin war jedoch mit einer signifikant erhöhten Krankenhaus- und 6-Monats-Mortalität als sekundäre Endpunkte assoziiert. Als Grund für diesen erstmals gezeigten nachteiligen Effekt von Glutamin wurde insbesondere die sehr hohe Gesamtdosis (bis 0,78 g/kg Tag) angeführt.

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2015 (11 kontrollierte Studien, n=1079 kritisch kranke Patienten, Patienten mit Trauma eingeschlossen) zur enteralen Glutaminsupplementierung ergab keinen eindeutigen klinischen Vorteil [348]. In den Interventionsgruppen wurde eine enterale Glutamin dosierung von 0,16–0,50 g/kg und Tag verwendet, wodurch sich lediglich die Krankenhausverweildauer reduzierte. In der Subgruppe der Patienten mit Verbrennungen war die Glutaminpharmakotherapie zwar mit einer geringeren Mortalität und Krankenhausliegedauer assoziiert. Allerdings basierten diese Ergebnisse auf nur 3 monozentrischen Studien mit jeweils 115 bzw. 118 Patienten. In der aktuellsten Metaanalyse zur enteralen Glutaminpharmakotherapie (n=10 kontrollierte Studien) zeigte sich bei insgesamt 1461 kritisch kranken Patienten kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Mortalität oder sekundären Endpunkte wie Verweildauer oder Beatmungstage [349].

In der aktuellen Leitlinie der ASPEN (Empfehlungen F4, moderate Evidenz) [2] wird auf der Basis der negativen Ergebnisse (Mortalität) einer Metaanalyse von 5 Studien (558 Patienten) empfohlen, keine enterale Glutaminpharmakotherapie durchzuführen. Auch hier wurde die REDOXS-Studie nicht berücksichtigt.

Die sog. Metaplas-Studie, die eine enterale Immunonutrition u. a. mit Glutamin bei kritisch kranken Patienten untersuchte, wird in Kap. 8.1. diskutiert.

8.4.2.2 Parenterale Glutaminpharmakotherapie

In einer kontrollierten Studie („Scandinavian Glutamine Trial“, SGT) wurde die parenterale Gabe von Glutamin (0,28 g/kg Tag) im Vergleich zu Placebo an 413 kritisch kranken Patienten untersucht [350]. Beim primären Endpunkt, der Änderung des SOFA-Scores, zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Patienten, denen Glutamin für mindestens 3 Tage verabreicht wurde (Per-Protokoll-Analyse), hatten zwar eine signifikant niedrigere Sterblichkeit auf der Intensivstation, jedoch nicht nach 6 Monaten. Dabei wurden auch kritisch kranke Patienten eingeschlossen, die gemäß Einschlusskriterien nicht zwangsläufig ein Organversagen haben mussten. Glutamin wurde ebenfalls unabhängig von der Standardernährung appliziert, wobei die Patienten überwiegend kombiniert enteral und parenteral ernährt wurden. Eine wesentliche Limitation dieser Studie war der vorzeitige Abbruch aufgrund einer ungenügenden Patientenrekrutierung.

Eine weitere multizentrische kontrollierte Studie („Scottish intensive care glutamine or selenium evaluative trial“, SIGNET-Studie) an 502 kritisch kranken Patienten zeigte keinen Effekt einer parenteralen Glutamingabe auf die untersuchten Endpunkte Infektionen, Sterblichkeit und Liegedauer [351]. Als Limitationen dieser Studie wurde die geringe Dauer der Intervention (5 Tage) angeführt. Nur bei einer Therapie über mehr als 5 Tage konnte – als Post-hoc-Analyse – eine Verringerung der Infekthäufigkeit beobachtet werden.

Es existieren insgesamt 5 neuere Metaanalysen, die Schlussfolgerungen zur parenteralen Glutaminpharmakotherapie zulassen, und die auch bereits die Ergebnisse der SIGNET- und SGT-Studie berücksichtigen. In der Metaanalyse von Pasin et al. [352] wurden Studien zur enteralen/parenteralen Glutaminpharmakotherapie zusammen analysiert; da keine Subgruppenanalyse erfolgte, können die Ergebnisse dieser Metaanalyse für die Kommentierung der Empfehlungen nicht herangezogen werden. Die Metaanalyse von Bollhalder et al. (40 Studien, 3197 Patienten) zeigte nur bei Patienten mit niedrigerer Mortalität (<20%) unter parenteraler Glutaminzufuhr eine signifikante Reduktion der Rate an Infektionen und der Krankenhausliegedauer [353]. Bei schwerer kranken Patienten (Mortalität >20%, 11 Studien, 1244 Patienten) waren keine Wirkungen identifizierbar. Kritisch diskutiert wird bei dieser Metaanalyse, dass der positive Effekt auf die Prognose nur durch ältere Studien mit kleiner Fallzahl und niedriger methodologischer Qualität hervorgerufen wurde („temporärer Effekt“) [354]. Die Metaanalyse von Wischmeyer et al. [355] untersuchte den Stellenwert einer parenteralen Glutaminpharmakotherapie anhand von 26 kontrollierten Studien mit insgesamt 2484 kritisch kranken Patienten. Hier zeigte sich eine signifikante Reduktion der Krankenhaussterblichkeit ohne signifikanten Einfluss auf die Rate infektiöser Komplikationen bzw. auf die Aufenthaltsdauer. In der 2015 publizierten Cochrane-Analyse [356] zeigte sich in der Subgruppenanalyse (Patienten mit parenteraler Glutaminpharmakotherapie, 28 Studien) im Vergleich zu Placebo ein sig-

nifikant niedrigeres Infektionsrisiko. Problematisch waren hier jedoch die fehlende Unterscheidung zwischen kritisch kranken- und nicht kritisch kranken Patienten, das hohe Risiko für einen Bias, die Heterogenität der Studien, und die Tatsache, dass bei 24 der 28 Studien weniger als 100 Patienten randomisiert worden waren. Die Metaanalysen von Oldani et al. 2015 [357] und Chen et al. 2014 [358] werteten 30 kontrollierte Studien (n = 3696 kritisch kranke Patienten) bzw. 17 kontrollierte Studien (n = 3383 kritisch kranke Patienten) zur enteralen/parenteralen Glutaminpharmakotherapie aus. Hauptbefund war, dass speziell unter parenteraler Glutaminpharmakotherapie und bei APACHE-II-Score-Werten ≤ 15 die Morbidität (Infekthäufigkeit) signifikant niedriger war (Reduktion von 55,9% auf 50,0% in der Metaanalyse von Chen et al. [358]).

Eine weitere Metaanalyse wurde zuletzt von Stehle et al. 2017 [359] durchgeführt. Ausgewertet wurden 15 Studien an 842 hoch selektiven kritisch kranken Patienten, die kein Leber- oder Nierenversagen aufweisen durften, hämodynamisch und metabolisch stabil waren, und bei denen glutaminhaltige Di-peptide in empfohlener Dosierung (0,3–0,5 g/kg und Tag, maximal 30% der gesamten Aminosäurezufuhr) in Verbindung mit einer adäquaten parenteralen Ernährung zugeführt worden waren. Es zeigte sich, dass eine solche Glutaminpharmakotherapie die Krankenhausmortalität, die Häufigkeit infektiöser Komplikationen und die Verweildauer im Krankenhaus signifikant reduzierte. Kritikpunkte dieser Metaanalyse waren die fehlende Unterscheidung zwischen monozentrischen und multizentrischen Studien sowie die sehr geringe Zahl an durchschnittlich pro Studie randomisierten Patienten (n = 56) (mit dem dadurch signifikant erhöhten Risiko einer Effektüberschätzung) [360].

In der aktuellen ASPEN-Leitlinie (Empfehlungen H6, moderate Evidenz) [2] wird eine routinemäßige parenterale Glutaminpharmakotherapie bei kritisch kranken Patienten nicht empfohlen. Wesentliche Grundlage für diese Empfehlung waren die negativen Ergebnisse a) der „SIGNET“-Studie [351], die möglicherweise Glutamin zu kurz applizierte, b) der REDOX-Studie, die jedoch auch eine enterale Glutaminpharmakotherapie testete und insgesamt eine sehr hohe Glutamindosis applizierte [347], und c) der Metaanalyse von Pasin et al. [352], die nicht zwischen Studien zur enteralen und parenteralen Glutaminpharmakotherapie unterschied. In der aktuellen Leitlinie der SSC [4] wird ebenso grundsätzlich eine Empfehlung gegen die Verabreichung von Glutamin (enteral oder parenteral) ausgesprochen (starke Empfehlung, moderate Evidenz). Eine Unterscheidung zwischen enteraler und parenteraler Pharmakotherapie wird nicht gemacht. Diese Empfehlung wurde untermauert durch a) 2 Metaanalysen von Avenell et al. aus den Jahren 2006 (8 Studien, n = 537 Patienten) [361] und 2009 (12 Studien, n = 680 Patienten) [362], die jeweils keinen Vorteil für eine enterale Pharmakotherapie zeigen konnten, wobei sich jedoch in der Analyse aus dem Jahr 2009 eine signifikante Reduktion der Infekthäufigkeit ergab, wenn Glutamin parenteral zugeführt wurde, b) eine nur auf chinesisch 2009 publizierte Metaanalyse von Jiang et al. [363], bei der sich unter enteraler Pharmakotherapie nur eine Verringerung der Infekthäufigkeit ergab (3 Studien, n = 489 Patienten), und c) eine Metaanalyse von No-

wak et al. [364] aus dem Jahr 2002 (14 Studien, n = 751 Patienten), bei der die enterale und parenterale Glutaminpharmakotherapie bzw. kritisch kranke und nicht kritisch kranke Patienten zusammen analysiert worden waren. Bis auf das Ergebnis, dass bei kritisch kranken Patienten eine enterale Glutamin-Pharmakotherapie die Infekthäufigkeit nicht beeinflusste, ergaben sich keine krankheits- oder applikationsspezifischen Ergebnisse.

Ferner wurden die negativen Ergebnisse der REDOX-Studie (Limitierungen vgl. oben), die marginalen Ergebnisse der Studie von Wernerman et al. [350], sowie die nicht überzeugenden Ergebnisse der kontrollierten Studie von Grau et al. [365] (nur Reduktion der Infekthäufigkeit unter parenteraler Glutaminpharmakotherapie) als Begründung angeführt.

Schlussfolgerung

Auf der Basis der verfügbaren Evidenz erscheint die Empfehlung gerechtfertigt, dass eine enterale Glutaminpharmakotherapie nicht durchgeführt werden sollte. Problematisch ist die Empfehlung bzgl. der parenteralen Glutaminpharmakotherapie; die positive Evidenz bei einer Subpopulation (Patienten, die überwiegend parenteral ernährt werden müssen, und bei denen kein schweres Leber-, Nieren- oder Multiorganversagen vorliegt) beruht nur auf der Aggregation vieler kleiner, überwiegend monozentrischer Studien und ist somit angreifbar. Andererseits kann – solange eine große kontrollierte Studie zu dieser speziellen Fragestellung fehlt – ein günstiger Effekt nicht ausgeschlossen werden. Kandidaten für eine parenterale Glutaminpharmakotherapie wären z.B. Patienten mit einer chronischen Infektion/Inflammation, die nur eine milde Enzephalopathie (GCS 13–14) oder nur ein mildes Kreislaufversagen (Noradrenalinbedarf $< 1 \mu\text{g/kg min}$) oder nur ein mildes respiratorisches Versagen (Weaning bei mechanischer Beatmung) aufweisen. Solche Patienten sind einerseits intensivpflichtig, zeigen aber nur eine geringe Mortalität.

Unter Berücksichtigung a) zahlreicher physiologischer und pathophysiologischer Befunde, B9 einer Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2017, in der alle bis dato publizierten Metaanalysen aggregiert wurden [366], und c) der Tatsache, dass bisher keine negativen Wirkungen für ausschließlich parenteral und in empfohlener Dosierung (0,3–0,5 g/kg und Tag, maximal 30% der gesamten Aminosäurezufuhr) verabreichtes Glutamin beschrieben wurden, halten wir es derzeit für nicht gerechtfertigt, eine parenterale Glutaminpharmakotherapie grundsätzlich abzulehnen.

8.4.3 Pharmakotherapie mit enteralem Arginin

Frage: Besteht eine Indikation für eine Pharmakotherapie mit enteralem Arginin bei klinischer Ernährung?

EMPFEHLUNG 49

Eine Pharmakotherapie mit enteralem Arginin sollte nicht durchgeführt werden.

Starker Konsens (100 %)

Kommentar: Die basische Aminosäure Arginin wird auch als „bedingt essenzielle“ Aminosäure bei kritischer Erkrankung angesehen, obwohl ähnlich wie bei Glutamin nach wie vor ungeklärt ist, ob ein Verbrauch an Arginin als eigentlich nicht essenzielle Aminosäure im Rahmen der metabolischen Stressreaktion einen adaptiven oder maladaptiven Mechanismus darstellt [367]. Arginin bewirkt eine Steigerung der Proteinsynthese, Stimulation der lymphozytären Mitogenese und der zytolytischen Aktivität der natürlichen Killerzellen und dient als Substrat für die Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) aus molekularem Sauerstoff. Durch die Stickstoffabgabe entsteht Citrullin, dessen Konzentration heute auch als ein Maß für die mukosale Integrität und Funktion des Intestinaltrakts angesehen wird. Eine multizentrische randomisierte Studie zum Effekt einer enteralen Immunonutrition mit Arginin, Nukleotiden und Omega-3-Fettsäuren bei septischen Patienten zeigte eine erhöhte Letalität bei Patienten mit APACHE-Score >20 [261]. Der Effekt einer isolierten Pharmakotherapie mit enteralem Arginin ist nach wie vor in kontrollierten Studien nicht untersucht worden; ähnlich wie in der Studie von Galban et al. wurde Arginin nur als Bestandteil einer immunmodulierenden Nährlösung eingesetzt, so auch in aktuelleren Studien [368, 369].

Pathophysiologisch erscheinen jedoch vor allem ungünstige hämodynamische Wirkungen des in der Sepsis vermehrt aus Arginin gebildeten NO wahrscheinlich. In einer sehr kleinen Studie (n=8) konnte jedoch diese negative Wirkung bei Patienten im hämodynamischen Schock nicht gezeigt werden [370]. In einer Tracer-Studie konnten Lighthart-Melis et al. [371] zeigen, dass 70% des im Körper de novo synthetisierten Arginin aus Glutamin gebildet werden [372, 373]. So ist enteral aufgenommenes Glutamin ein Präkursor für die Argininsynthese in der Niere. Aktuell wird eine enterale Arginindosis von <30 g/Tag in Kombination mit anderen Substraten auch bei hämodynamisch stabilen septischen Patienten als sicher erachtet. Dies gilt auch für die parenterale Applikation, wobei hier die Datenlage speziell im Hinblick auf verschiedene Dosierungen schwach ist [367, 374].

Aufgrund der ungenügenden Datenlage zum Effekt einer Pharmakotherapie mit enteralem Arginin, und wegen möglicherweise nachteiligen Auswirkungen auf die Prognose bei Patienten mit Sepsis empfehlen wir in Übereinstimmung mit der ASPEN-Leitlinie [2] und der SSC-Leitlinie 2016 [4], dass eine derartige Pharmakotherapie bei kritisch kranken Patienten nicht durchgeführt werden sollte.

Obwohl qualitativ hochwertige Studien zur konkreten Beantwortung der Frage fehlen, hält die Leitliniengruppe eine „sollte nicht“-Empfehlung für gerechtfertigt.

8.4.4 Verzweigtkettige Aminosäuren

Frage: Besteht eine Indikation für verzweigtkettige Aminosäuren bei parenteraler Ernährung?

EMPFEHLUNG 50

Aminosäurenlösungen angereichert mit verzweigtkettigen Aminosäuren sollten nicht routinemäßig eingesetzt werden.

Konsens (84%)

Kommentar: Als verzweigtkettige Aminosäuren bezeichnet man die proteinogenen, essenziellen Aminosäuren Valin, Leucin und Isoleucin. In insgesamt 5 älteren kontrollierten Studien mit überwiegend kleinen Fallzahlen (n<100) wurde eine mit verzweigtkettigen Aminosäuren angereicherte enterale bzw. parenterale Ernährung mit einer Standardernährung verglichen [375–379]. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf Mortalität oder infektiöse Komplikationen. Aufgrund der ungenügenden Datenlage sollten Aminosäurenlösungen angereichert mit verzweigtkettigen Aminosäuren nicht bei kritisch kranken Patienten eingesetzt werden. Wir weisen allerdings darauf hin, dass gemäß der aktuellen S3-Leitlinie der DGEM „Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 1) – Leber“ [202] der Einsatz von Ernährungslösungen mit erhöhtem Anteil verzweigtkettiger Aminosäuren sowohl in der enteralen als auch parenteralen Ernährung bei leberinsuffizienten Patienten mit (höhergradiger) Enzephalopathie empfohlen wird (Grad A Empfehlung; starker Konsens).

8.4.5 Dosierung der parenteralen Aminosäurezufuhr

Frage: Welche Aminosäuredosierung sollte in der parenteralen Ernährung verwendet werden?

EMPFEHLUNG 51

Die Höhe der Aminosäurezufuhr sollte sich nach der individuellen metabolischen Toleranz und nach der für die jeweilige Krankheitsphase empfohlenen Proteinzufuhr rate bzw. dem Proteinziel (vgl. **Kap. 6.3**) richten, wobei ein Multiplikator von 1,2 verwendet werden sollte.

Starker Konsens (100%)

Kommentar: Eine genaue Obergrenze für die Aminosäuredosierung ist aus klinischer Sicht nicht bekannt. Auf der Basis von Veränderungen der Plasmaharnstoffkonzentrationen und Stickstoffbilanzen wurden Dosierungen bis zu 3 g Aminosäuren/kg Tag als sicher empfohlen [380]. Andererseits wurde anhand einer Post-hoc-Analyse einer großen kontrollierten Studie zumindest bei kritisch kranken Kindern der Verdacht geäußert, dass bereits die Zufuhr von Standardaminosäuredosen die Prognose verschlechtern kann [135]. Ferner sind Harnstoffkonzentrationen und Stickstoffbilanzen nicht als Prognosevariablen etabliert. Somit sehen wir uns aktuell nicht in der Lage, speziell für

die Rekonvaleszenzphase, eine konkrete Obergrenze anzugeben.

Eine relative Untergrenze für die Aminosäurendosierung kann aus klinischer Sicht angegeben werden. Die Metaanalyse von Tian et al. [58] konnte zeigen, dass bei einer Zufuhr von $<0,65$ g Protein/kg Idealgewicht und Tag in der Akutphase die Infekthäufigkeit anstieg (im Vergleich zu einer Zufuhr von $>0,85$ g Protein/kg Idealgewicht und Tag), wobei dieser Zusammenhang unabhängig von der Kalorienzufuhr war. Allerdings wurde hierbei nicht die individuelle Substrattoleranz berücksichtigt. Somit sollte zumindest bei fehlenden Zeichen für eine schwere Substratverwertungsstörung (vgl. **Kap. 6.2.3**) eine mittlere Zufuhr von 1 g Aminosäuren/kg aktuellem KG und Tag nicht unterschritten werden.

Der Multiplikator ist notwendig, da – bezogen auf die Gewichtseinheit – Lösungen mit freien Aminosäuren etwa 17% weniger Proteinäquivalent enthalten als geformtes Protein [124].

Obwohl qualitativ hochwertige Studien zur konkreten Beantwortung der Frage fehlen, hält die Leitliniengruppe eine „sollte“-Empfehlung für gerechtfertigt. Empfehlungen zur Proteinzufuhr in den jeweiligen Phasen der kritischen Erkrankung finden sich im **Kap. 6.3, Empfehlungen 14–18**.

8.4.6 Parenterales kalorisches Kohlenhydrat-/Aminosäuren-Verhältnis

Frage: Welche kalorische Kohlenhydrat-/Aminosäuren-Relation sollte verwendet werden?

EMPFEHLUNG 52A

Eine unbalancierte Glukose-/Aminosäurezufuhr (Verhältnis der Glukose-/Aminosäurenkalorien $>3:1$) sollte in der Akutphase vermieden werden.

Starker Konsens (94%)

EMPFEHLUNG 52B

Eine exklusive parenterale Aminosäurezufuhr (ohne begleitende Glukosezufuhr) sollte – sofern diese nicht dem Ausgleich selektiver Verluste unter mechanischer Nierenersatztherapie dient (vgl. **Kap. 7.3.6**) – vermieden werden.

Starker Konsens (100%)

Kommentar: Eine kohlenhydratbasierte parenterale Ernährung ist nach Expertenmeinung nicht zu empfehlen. Das Verhältnis der parenteralen Kohlenhydrat- und Aminosäurenkalorien sollte (zumindest in der Akutphase und bei mäßig ausgeprägtem Organversagen) (erwartete Mortalität $<10\%$) nicht über $3:1$ liegen. Eine relativ zu hohe Kohlenhydrat- (und damit Insulin-) Zufuhr bzw. eine zu niedrige Aminosäurezufuhr bergen das Risiko, dass insbesondere bei mäßig ausgeprägter Homöostastörung durch ausgeprägte antikatabole Effekte am Skelettmuskel ein endogenes Aminosäuredefizit entsteht [381, 382].

Ursache ist die Insulinwirkung am Skelettmuskel [383]. Ein solcher Mechanismus konnte auch klinisch nachgewiesen werden [384, 385]. Im Vergleich zu einem Ernährungsregime, bei dem ein Kohlenhydrat-/Aminosäuren-Kalorienverhältnis von $<2:1$ appliziert wurde, kam es unter alleiniger Glukosezufuhr zu disproportionalen Veränderungen zwischen muskulären Proteinsynthese- und Proteinabbauraten mit konsekutivem ausgeprägten Mangel an essenziellen Aminosäuren und einem Absinken der hepatischen Eiweißsyntheserate.

Dieses Aminosäuredefizit ist auch speziell im Hinblick auf die nicht muskuläre Aminosäurenutilisation [386], und auf die Leukozytenfunktion und die damit assoziierte Infektabwehr klinisch relevant [387]. Unter standardisierten Bedingungen (große resezierende viszeralchirurgische Eingriffe) und beim Vergleich einer mäßig hypokalorischen enteralen Ernährung (ca. 15 kcal/kg Tag) mit einer leicht hypokalorischen parenteralen Ernährung (20 kcal/kg Tag) zeigte sich eine erhöhte Morbidität, wenn ein Kohlenhydrat-/Aminosäuren-Kalorienverhältnis von $3:1$ appliziert wurde [388]; die Morbidität war jedoch erniedrigt, wenn ein Kohlenhydrat-/Aminosäuren-Kalorienverhältnis von $1,5:1$ appliziert wurde [389]. Eine entsprechende Morbiditätserhöhung war auch in der EPaNIC-Studie zu beobachten, bei der im Interventionsarm ein Kohlenhydrat-/Aminosäuren-Kalorienverhältnis von etwa $4,5:1$ zur Anwendung kam [134, 250].

In allen diesen Studien waren jedoch nur Patienten mit einem vergleichsweise niedrigen Sterberisiko ($\leq 10\%$) eingeschlossen (**► Tab. 11**). Bei deutlich kränkeren Patienten (mit ausgeprägter Insulin-resistenter Katabolie) scheinen sich ungünstige Kohlenhydrat-/Aminosäuren-Kalorienverhältnisse (insbesondere auch bei einer gleichzeitig nur mäßig hypokalorischen Ernährung) klinisch nicht negativ auszuwirken [251] (**► Tab. 11**). Ein vergleichbarer Mechanismus (Missverhältnis zwischen parenteraler Kohlenhydrat-/Insulin- und Aminosäurezufuhr) könnte auch die negativen klinischen Ergebnisse erklären, die unter intensiver Insulintherapie beobachtet wurden [390, 391].

Nach Expertenmeinung ist eine exklusive parenterale Aminosäurezufuhr nicht zu empfehlen, da hier nur minimale antikatabole Effekte zu erwarten sind und somit eine höhere Gefahr für eine Überdosierung (durch die fortbestehende endogene Freisetzung von Aminosäuren) besteht [392, 393]. Obwohl qualitativ hochwertige Studien zur konkreten Beantwortung der Frage insbesondere in der Zielpopulation fehlen, hält die Leitliniengruppe eine „sollte nicht“-Empfehlung für gerechtfertigt.

Tab. 11 Kontrollierte Studien zum Effekt eines unterschiedlichen parenteralen Glukose-/Aminosäuren-Kalorienverhältnisses auf die Prognose kritisch kranker Patienten.

Autor	Zahl der Patienten	Patienten	Design	Kalorienzufuhr in der Akutphase	parenterales Glukose-/Aminosäuren-Kalorien-Verhältnis	ITS-/KHS-Verweildauer	Morbidität	Mortalität
Casaer et al. 2011 [250]	4640	überwiegend herzchirurgische ITS-Patienten (Mortalität ≈ 10 %)	SPE für 7 Tage vs. oral/enteral	22 vs. 13 kcal/kg Tag	4,5:1	↑	↑	Ø
Van Barneveld et al. 2016 [388]	123	postoperativ, Rektum-Ca (fortgeschritten/Rezidiv) (Mortalität 0 %)	PE vs. EE für 5 Tage	20 vs. 15 kcal/kg Tag	3:1	Ø	↑ (Anastomoseninsuffizienz)	Ø
Doig et al. 2013 [251]	1372	ITS-Patienten mit KI für EE (Mort. ≈ 22 %)	SPE für 7 Tage vs. Standard	15 vs. 11 kcal/kg Tag	2,8:1	Ø	Ø	Ø
Perinel et al. 2016 [389]	204	postoperativ, Pankreas-Ca (Mortalität ≈ 10 %)	PE vs. EE für 10 Tage	26 vs. 15 kcal/kg Tag	1,5:1	Ø	↓ (Pankreasfistel)	↓

Ø: kein Unterschied; ↑: erhöht bzw. verlängert; ↓: erniedrigt; EE: enterale Ernährung; ITS: Intensivstation; KI: Kontraindikation; PE: Parenterale Ernährung; SPE: supplementäre parenterale Ernährung

9 Mikronährstoffzufuhr

9.1 Deckung des Tagesbedarfs

Frage: Wann ist eine Substitution unter enteraler Ernährung notwendig?

EMPFEHLUNG 53

Vitamine und Spurenelemente sollten dann substituiert werden, wenn mit enteraler Ernährung der Tagesbedarf nicht gedeckt werden kann, und wenn eine supplementäre parenterale Ernährung notwendig ist, um entsprechend der Krankheitsphase und der individuellen metabolischen Toleranz das gewünschte Kalorien- und Proteinziel zu erreichen.

Starker Konsens (100 %)

Kommentar: Die in den enteralen Nährlösungen enthaltenen Vitamine und Spurenelemente decken den empfohlenen Tagesbedarf, sobald eine Zufuhr von 750 ml (2 kcal/ml) bzw. 1500 ml (1 kcal/ml) täglich (also entsprechend 1500 kcal) möglich ist. Daher sollte in der enteralen Aufbauphase ab dem 1. Ernährungstag eine tägliche parenterale Substitution erfolgen, bis das beschriebene Zufuhrvolumen erreicht ist. An dieser Stelle sei orientierend auf die Referenzwerte für die gesunde Normalbevölkerung der deutsch-österreichisch-schweizerischen (D-A-CH) Ernährungsgesellschaften [394] bzw. der Weltgesundheitsorganisation (WHO) [395] verwiesen.

Obwohl qualitativ hochwertige Studien zur konkreten Beantwortung der Frage fehlen, hält die Leitliniengruppe eine „sollte“-Empfehlung für gerechtfertigt.

Frage: Wann ist eine Substitution unter parenteraler Ernährung notwendig?

EMPFEHLUNG 54

Vitamine und Spurenelemente sollen bei parenteraler Ernährung immer substituiert werden.

Starker Konsens (100 %)

Kommentar: Die Schätzwerte für den Tagesbedarf an parenteral zugeführten Vitaminen und Spurenelementen unter parenteraler Ernährung bei erwachsenen kritisch kranken Patienten orientieren sich an den Empfehlungen zur oralen Ernährung gesunder, nicht mangelernährter Erwachsener [396], einheitliche Empfehlungen für die Zielpopulation dieser Leitlinie existieren aufgrund der nach wie vor ungenügenden Datenlage nicht. Es bestehen jedoch Abweichungen zwischen den amerikanischen („FDA Requirements for Marketing“) [397] und deutschsprachigen (D-A-CH) Empfehlungen [394]. Einen vermehrten Bedarf an Vitaminen und Spurenelementen in der hypermetabolischen Stoffwechselsituation (Trauma, Sepsis etc.) unterstellend, liegen die Schätzwerte für Patienten mit parenteraler Ernährung höher [396]. Dies gilt auch für Verbrennungspatienten mit ex-

sudativen Verlusten durch offene Wunden [398] sowie für Patienten mit Nierenersatztherapie, für die die Zufuhr des doppelten Tagesbedarfs an wasserlöslichen Vitaminen entsprechend der S1-Leitlinie der DGEM empfohlen wird [144].

Es sei darauf hingewiesen, dass Kombinationspräparate nicht immer Vitamin K (Kofaktor bei der Synthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X [Prothrombinkomplex], Protein C und S) enthalten. In diesen Fällen erfolgt eine Substitution in Abhängigkeit von einer gewünschten bzw. notwendigen Antikoagulation. Viele Vitamine sind licht- und sauerstoffempfindlich. Daher werden Vitaminpräparate vor Licht geschützt oder möglichst als Kurzinfusionen innerhalb von 30–60 min verabreicht [396]. Vitamin K ist auch physiologischer Bestandteil der Rohstoffe für Lipidemulsionen; da aber auch unter kompletter parenteraler Ernährung nur eine teilweise Deckung des Tagesbedarfs erfolgt, soll auch unter diesen Umständen eine zusätzliche Supplementierung erfolgen.

Obwohl qualitativ hochwertige Studien zur konkreten Beantwortung der Frage fehlen, hält die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung für gerechtfertigt.

9.2 Pharmakotherapie

Als Pharmakotherapie definiert die Leitliniengruppe die hoch dosierte enterale oder parenterale Zufuhr von Vitaminen und Spurenelementen, wobei die Zufuhraten höher sind als die Substitutionsraten, welche zur Deckung des Tagesbedarfs gesunder Erwachsener empfohlen werden (s. Kap. 9.1). Im Gegensatz zur Substitution des Tagesbedarfs von Vitaminen und Spurenelementen (zur Verhinderung bzw. Aggravierung eines Mikronährstoffmangels) ist das zusätzliche putative Ziel einer (hoch dosierten) Pharmakotherapie dieser Mikronährstoffe die Reduktion von oxidativem Stress, Verbesserung der körpereigenen immunologischen Kompetenz bzw. die Prävention von Organdysfunktionen [399].

9.2.1 Selen

Frage: Soll eine Pharmakotherapie mit Selen durchgeführt werden?

EMPFEHLUNG 55

Eine Pharmakotherapie mit Selen soll nicht durchgeführt werden.

Starker Konsens (93,75%)

Kommentar: Selen ist ein essenzielles Spurenelement und Kofaktor in über 25 immunologisch und endokrin bedeutsamen Selenoproteinen, wobei die Mehrheit dieser Moleküle antioxidative Eigenschaften aufweisen. Selenhaltige Enzyme (u.a. Glutathionperoxidase) sind Bestandteil des antioxidativen Schutzsystems, das auf zellulärer Ebene für die Neutralisierung von Sauerstoff- und Stickstoffradikalen zuständig ist. Eine niedrige Selenkonzentration im Plasma korreliert invers mit der Krankheitsschwere und dem klinischen Outcome septischer Patienten [400, 401]. Aufgrund dieser biologischen Bedeutung ist die Supplementierung von Selen in den vergangenen Jahren vielfach postuliert und schließlich durch kontrollierte Studien

an kritisch Kranken untersucht worden (sowohl enteral als auch parenteral als Monotherapie oder in Kombination mit anderen antioxidativen Mikronährstoffen).

In der multizentrischen, prospektiv-randomisierten „Selenium in intensive care“ (SIC)-Studie wurde die parenterale Gabe von 2000 µg Natriumselenit an Tag 1 plus 1000 µg/Tag für weitere 14 Tage im Vergleich zu Placebo an 249 Patienten mit schwerer Sepsis/septischem Schock untersucht [402]. In der „Intention-to-treat“-Analyse zeigte sich weder ein signifikanter Effekt auf den primären Endpunkt 28-Tage-Sterblichkeit noch auf sekundäre Endpunkte. Lediglich in der Per-Protokoll-Analyse (n = 189) zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der 28-Tage-Sterblichkeit zwischen den Gruppen (OR 0,56; 95%-KI 0,32–1,00; P = 0,049). Dabei schienen die Subgruppen mit einem APACHE-III-Score > 102 und mit ≥ 3 Organversagen am ehesten von der Selengabe zu profitieren. Die Selenkonzentrationen im Vollblut und Glutathionperoxidaseaktivität waren signifikant erhöht im Vergleich zur Placebogruppe.

Die kontrollierte Studie von Forceville et al. [403] untersuchte den Effekt einer parenteralen Selengabe an 60 Patienten mit schwerer Sepsis mit einem Dosisregime von 4000 µg am ersten Tag gefolgt von 1000 µg über maximal 9 Tage. Hier zeigte sich kein Unterschied verglichen mit Placebo in Bezug auf die untersuchten Endpunkte: Reduktion septischer Schock, Mortalität, Liegedauer und unerwünschte Ereignisse. In einer weiteren kontrollierten Studie mit kleinerer Fallzahl septischer Patienten (N = 35) zeigte sich in der Selengruppe (2000 µg/2 h Bolus am ersten Tag, gefolgt von 1600 µg/d kontinuierliche Infusion bis Tag 10) eine signifikante Reduktion des SOFA-Scores sowie signifikant weniger beatmungsassoziierte Pneumonien [404].

In der SIGNET-Studie hatte die parenterale Selengabe (500 µg/d ohne initialen Bolus) verglichen mit Placebo keinen signifikant unterschiedlichen Effekt auf die Infektionsrate und 6-Monats-Sterblichkeit bzw. weitere klinische Endpunkte wie SOFA-Score und Liegedauern (Intention-to-treat-Analyse). Die Infektionsrate war jedoch in der Subgruppe der Patienten, die Selen > 5 Tage erhielten, signifikant reduziert [351]. Die REDOX-Studie, die Natriumselenit parenteral in einer Dosierung von 500 µg/Tag ohne initialen Bolus plus Antioxidanzien enteral (u. a. 300 µg/d Selen) untersuchte, konnte keinen therapeutischen Benefit hinsichtlich der Prognose von Patienten mit Multiorganversagen im Vergleich zu Placebo nachweisen [347].

Die parenterale Monotherapie mit hoch dosiertem Selen war in 2 2013 publizierten Metaanalysen bei Patienten mit schwerer Sepsis mit einer geringeren Sterblichkeit assoziiert [405, 406]. Der günstige Therapieeffekt resultierte insbesondere aus der Verwendung einer initialen Bolusgabe, einer weiteren täglichen Dosierung ≥ 1000 µg/Tag und einer Therapiedauer ≥ 7 Tage. In einer 2015 publizierten, aktualisierten Cochrane-Analyse von 16 kontrollierten Studien (n = 2084 kritisch kranke Patienten) zeigte sich insgesamt ein hohes „Bias-Risiko“ der 13 Studien, die eine bessere Prognose unter Selen fanden (Studien mit Einsatz von Natriumselenit oder organischem Selen) [407]. Für die Endpunkte Infektionsraten, Beatmungs- und Verweildauer zeigte sich kein signifikanter Vorteil.

Die 2016 publizierte SISPCT-Studie zeigte in einem Kollektiv an 1089 Patienten mit Sepsis, dass eine Hochdosis-Selengabe

(1000 µg Bolus an Tag 1 über 30 min gefolgt von 1000 µg und 1000 µg kontinuierlich bis max Tag 21) keinen Effekt hinsichtlich des primären Endpunkts 28-Tage-Sterblichkeit sowie sekundärer klinischer Endpunkte hatte [408]. Interessanterweise war jedoch in der Selengruppe die Rate an Nierenersatztherapien geringer und die Krankenhausverweildauer kürzer. In der Untergruppe der Patienten, deren Antibiotikatherapie nicht durch die Procalcitoninkonzentration gesteuert war, zeigte sich jedoch unter der Selenpharmakotherapie eine erhöhte Mortalität.

Eine daraufhin aktualisierte Metaanalyse (21 Studien, n = 4044 Patienten) von Manzanares et al. zeigte, dass eine Pharmakotherapie mit Selen insgesamt keinen Effekt auf Sterblichkeit bzw. Morbiditätsparameter inklusive Infektionsrate hat [409]. Es fand sich auch keine Abhängigkeit von der Dosis. In einer Subgruppenanalyse von nicht septischen Patienten zeigte sich jedoch unter Pharmakotherapie mit Selen scheinbar eine signifikant geringere Rate an nosokomialen Infektionen. Allerdings wurden in diese Subgruppenanalyse auch alle Patienten aus der REDOX-Studie eingeschlossen, in der jedoch 60 % der Patienten als Ursache für das Einschlusskriterium „Schock“ eine Sepsis aufwiesen. Somit ist die „nicht septische“ Subgruppenanalyse der Manzanares-Metaanalyse fehlerhaft und kann nicht zur Klärung der Nützlichkeit einer Selenpharmakotherapie bei nicht septischen Patienten herangezogen werden.

Die ASPEN-Leitlinie, die die vorliegende Literatur bis Ende 2013 berücksichtigt, gibt aufgrund der bis zu diesem Zeitpunkt divergierenden Studienlage keine Empfehlung zur Pharmakotherapie von Selen bei Sepsis ab (Empfehlung N3, moderate Evidenz) [2]. Die ASPEN fand in ihrer eigenen Metaanalyse (9 Studien) keinen therapeutischen Vorteil für eine zusätzliche Zufuhr von Selen, Zink und Antioxidanzien, führte jedoch keine Subgruppenanalyse durch. Gemäß der SSC-Leitlinie [4] sollte aufgrund des fehlenden therapeutischen Benefits eine Hochdosis-Selensupplementierung bei Patienten mit Sepsis/septischem Schock nicht durchgeführt werden (starke Empfehlung, mäßige Qualität der Evidenz). Dabei basieren die Empfehlungen der SSC-Leitlinie auf einer eigenen Metaanalyse von 10 kontrollierten Studien, einschließlich der o.g. SISPECT-Studie. Auch diese Metaanalyse unterschied nicht nach Subgruppen.

Schlussfolgerung

Auf der Basis der verfügbaren Evidenz erscheint es gerechtfertigt, eine Pharmakotherapie von Selen (speziell in Verbindung mit einer Bolusapplikation) nicht zu empfehlen.

9.2.2 Zink, Alpha-Tocopherol, Vitamine A, C und D

Frage: Ist eine Pharmakotherapie einzelner Mikronährstoffe sinnvoll?

EMPFEHLUNG 56A

Eine Pharmakotherapie durch die Mikronährstoffe Zink, Alpha-Tocopherol, Vitamine A und C oder deren Kombination sollte nicht routinemäßig durchgeführt werden.

Starker Konsens (93,75 %)

EMPFEHLUNG 56B

Eine Pharmakotherapie mit Vitamin D kann bei schwerem Vitamin-D-Mangel ($25(\text{OH})\text{D} \leq 30 \text{ nmol/l}$ entsprechend $\leq 12 \text{ ng/ml}$) erfolgen.

Konsens (81,25 %)

Kommentar:

9.2.2.1 Zink

Erniedrigte Zinkplasmaspiegel finden sich gehäuft bei kritisch Kranken [410]. Der Zinkplasmaspiegel ist bei septischen Patienten stärker erniedrigt als bei nicht septischen Patienten. Es ist unklar, ob die niedrigeren Zinkspiegel im Plasma Ausdruck einer Akut-Phase-Reaktion, eines relativen Defizits oder einer eingeschränkten Verfügbarkeit sind. Neben der einfachen Messung der Zinkplasmaspiegel, scheint auch die Zinkbindungskapazität von Bedeutung zu sein. So wurde gezeigt, dass die Zinkbindungskapazität im Serum septischer Patienten deutlich vermindert ist und Immunzellen intrazellulär eine signifikant reduzierte Konzentration an freiem Zink aufweisen. Die erhöhte Verfügbarkeit des Serumzinks durch reduzierte Zinkbindungskapazität führt nicht zu einer ausreichenden intrazellulären Kompensation und kann damit zur Immundysfunktion beitragen. Da vermutet wird, dass die gemessene Zinkumverteilung eine natürliche biologische Antwortreaktion darstellt, bleibt zu vermuten, dass hinsichtlich einer etwaigen Supplementierung beim kritisch kranken Patienten, eine nach der Zinkbindungskapazität adjustierte Zinkpharmakotherapie vorteilhaft sein kann, um den Immunstatus septischer Patienten effektiv zu verbessern. In einer prospektiven Studie an 56 kritisch kranken Patienten fanden sich erste Hinweise auf einen potenziellen Nutzen einer Zinkpharmakotherapie durch Reduktion der Immunsuppression und Vermeidung sekundärer Infektionen [411]. Die Pharmakotherapie bei kritisch Kranken führte in einer sehr kleinen Metaanalyse (4 randomisierte Studien, n = 140 Patienten) jedoch nicht zu einer Reduktion der Mortalität oder Verkürzung der Liegedauer auf Intensivstation [412], sodass die Bedeutung einer Zinkpharmakotherapie bisher nicht geklärt ist.

9.2.2.2 Alpha-Tocopherol

Alpha-Tocopherol ist Bestandteil jeder kompletten parenteralen Ernährung. Die Konzentration bei Lipidemulsionen der parenteralen Ernährung variiert jedoch zwischen 16 und 505 mmol/l in Abhängigkeit von der Lagerungsdauer und der Art des Lipids, wobei der Zusatz von Alpha-Tocopherol der Gefahr der Lipidperoxidation längerkettiger Fettsäuren entgegenwirken soll [413]. Erniedrigte Plasmakonzentrationen sind bei kritisch kranken Patienten, beispielsweise bei ARDS-Patienten [414] und im septischen Schock [415] nachgewiesen worden. Eine intravenöse Pharmakotherapie kann die Plasmakonzentration normalisieren [416, 417]. Über die klinische Wirksamkeit liegen widersprüchliche Ergebnisse vor. Während Bartels et al. [416] nach präoperativer Gabe von $3 \times 600 \text{ IU}$ täglich intravenös vor leberchirurgischen Eingriffen einen verkürzten postoperativen Aufenthalt auf der Intensivstation, jedoch nicht im Krankenhaus fanden, konnten Lassnigg et al. [417] durch eine Kombina-

tion von prä- und postoperativer Pharmakotherapie keine Verbesserung nach Herzoperationen erreichen.

9.2.2.3 Vitamin C

Vitamin C hat eine Reihe pleiotroper Funktionen, wie z. B. direkte, nicht enzymatische Effekte als freier Radikalfänger, antiinflammatorische Effekte und Schutz der Endothelfunktion sowie Kofaktor für die Biosynthese verschiedener Moleküle (Kollagen, Noradrenalin) und parakrine Bedeutung in der Kortisolsekretion [409, 418]. Bei einem Großteil der Patienten auf einer Intensivstation ist die Ascorbinsäurekonzentration (Vitamin C) im Plasma unabhängig von dem operativen Trauma erniedrigt. Als Ursache kommt eine gesteigerte metabolische Clearance in Betracht [419]. Schemata zur Pharmakotherapie für kritisch kranke Patienten in Abhängigkeit von der Ascorbinsäurekonzentration [420] und ohne deren Kenntnis [421] sind beschrieben.

9.2.2.3.1 Exklusive Vitamin-C-Applikation

Positive Auswirkungen einer Pharmakotherapie konnten bislang lediglich in kleineren Studien gezeigt werden. Patienten mit Sepsis und Organversagen, die 50 mg/kg und Tag Ascorbinsäure erhielten, zeigten gegenüber der Placebogruppe einen niedrigeren SOFA-Score und eine Verringerung der 28-Tage-Mortalität ohne Beeinflussung der Dauer des Intensivaufenthalts [422]. Zabet et al. zeigten, dass der Katecholaminbedarf bei Patienten im septischen Schock signifikant niedriger war unter einer parenteralen Ascorbinsäurezufuhr (4×25 mg/kg und Tag über 72 h) [423]. In einer retrospektiven Analyse an 40 Verbrennungspatienten war die parenterale Gabe von 66 mg Ascorbinsäure/kg KG und Tag mit einem geringeren Flüssigkeitsbedarf und gesteigerter Diurese verbunden [424]. In einer prospektiven Studie an 209 kardiochirurgischen Patienten beeinflusste die perioperative orale Ascorbinsäurezufuhr (2 g präoperativ und 1 g postoperativ) die Liegedauer auf der Intensivstation nicht, es zeigte sich aber eine Verkürzung des Krankenhausaufenthalts um 2 Tage [425]. In der Metaanalyse (8 RCTS, 1060 Patienten) von Hu et al. [426] war die perioperative orale Ascorbinsäuregabe mit einem verringerten das Risiko von Vorhofflimmern assoziiert.

9.2.2.3.2 Kombinationspräparate unter Einschluss von Vitamin C

In wenigen monozentrischen Studien wurde Ascorbinsäure zusammen mit weiteren Antioxidanzien bei kritisch Kranken untersucht. Nathens et al. [427] zeigten, dass die kombinierte Gabe von Ascorbinsäure (3×1 g intravenös) zusammen mit Alpha-Tocopherol (3×1000 IU per Nasenonde) die Inzidenz für ein Multiorganversagen reduzierte und die Liegedauer auf der Intensivstation verkürzte. In einer retrospektiven Studie an 2272 Traumapatienten war die enteral-parenterale Kombination aus Ascorbinsäure (3×1 g), Alpha-Tocopherol (3×1000 IU) und Selen (1×200 µg) über 7 Tage mit einer niedrigeren Rate eines abdominellen Kompartmentsyndroms nach Trauma sowie kürzeren Beatmungstherapie assoziiert [428]. Die Zufuhr von Ascorbinsäure (3×1 g intravenös), Alpha-Tocopherol (3×1000 IU per Magensonde) und Selen (200 µg/d intravenös) für 7 Tage unmittelbar nach Trauma senkte das Mortalitätsrisiko

kritisch kranker Patienten nach Trauma [429]. Diese positiven Wirkungen konnten jedoch in der o. g. REDOX-Studie an 1200 kritisch kranken Patienten mit ≥ 2 Organversagen nicht bestätigt werden (vgl. Kap. 8.4.2.). Hier zeigte sich für den Antioxidanzien-Studienarm (500 µg Selen intravenös in Kombination mit einer enteralen Applikation von 300 µg Selen, 20 mg Zink, 10 mg Beta-Karotin, 500 mg Alpha-Tocopherol, 1500 mg Ascorbinsäure) verglichen mit Placebo hinsichtlich der 28-Tage-Mortalität und anderer Prognosevariablen kein Unterschied [347]. In einer viel diskutierten, retrospektiven Studie bei 94 Patienten mit Sepsis oder septischem Schock fanden Marik et al. [430], dass eine parenterale Gabe von 1,5 g Vitamin C alle 6 h in Kombination mit Hydrokortison und Thiamin für 4 Tage mit einer Reduktion der Katecholamindosierung, niedrigeren SOFA-Scores und einer verminderten Krankenhausmortalität assoziiert war. Unklar bleibt, inwiefern der beobachtete Effekt der Kombination oder der eingesetzten Einzelsubstanzen (und deren Dosierung) zuzuschreiben ist. Auch hier können die Ergebnisse aufgrund des Studiendesigns nur als hypothesengenerierend betrachtet werden.

9.2.2.4 Vitamin A

Vitamin A ist der Gruppenname der fettlöslichen Retinoide und Carotinoide; α -, β - und γ -Karotin sind Retinol-Präkursoren, von denen das β -Karotin das Bedeutendste ist. In einer Untersuchung waren bei kritisch kranken Patienten das Retinol in 65 % und das β -Karotin in 73 % der Patienten erniedrigt [431]. Goode et al. [415] zeigten an 16 Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock (Sepsis1-Definition) durchgehend erniedrigte Plasmakonzentrationen unter anderem für Retinol und β -Karotin. Die perioperative Pharmakotherapie von 5000 IU Retinol per Nasenonde täglich für 21 Tage führte in einer kleinen monozentrischen Studie an kardiochirurgischen Patienten zu einer Verkürzung des Intensivstationsaufenthalts und zu einer verringerten Mortalität [432].

9.2.2.5 Vitamin D

Eine Vitamin-D-Insuffizienz liegt bei einer 25-Hydroxy-Vitamin-D($25[\text{OH}]\text{D}$)-Konzentration im Serum von <50 nmol/l vor, ein Vitamin-D-Defizit bei ≤ 30 nmol/l (entsprechend ≤ 12 ng/ml) [433]. Die Prävalenz eines Vitamin-D-Mangels liegt bei Europäern bei etwa 40 % [434]. Prähospital erniedrigte 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentrationen sind mit einer erhöhten Gefahr von Bakteriämien [435] und einer erhöhten Krankenhausmortalität assoziiert [436, 437]. Bei kritisch kranken Patienten ist zu einem großen Teil die 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentration, die 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D-Konzentration und das Vitamin-D-bindende Protein erniedrigt [433, 438]. Eine Pharmakotherapie mit 250 000 IU bzw. 500 000 IU Vitamin D enteral täglich führte bei 31 beatmeten Patienten zu einem verkürzten Krankenhausaufenthalt gegenüber der Vergleichsgruppe [439]. Andererseits zeigten Ala-Kokko et al. [440], dass zwar mehr als die Hälfte der 610 untersuchten Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock (Sepsis1-Definition) niedrige Vitamin-D-Konzentrationen (<50 nmol/l) aufwies, jedoch kein signifikanter Zusammenhang mit der 90-Tage-Mortalität bestand.

In der bislang größten prospektiven Vitamin-D-Interventionsstudie („Vitald-ICU“-Studie) an insgesamt 492 erwachsenen kritisch kranken Patienten mit Vitamin-D-Mangel (25-Hydroxy-Vitamin D ≤ 20 ng/ml) auf 5 Intensivstationen (internistisch, neurologisch, chirurgisch) führte die orale/enterale Applikation von 540 000 Vitamin D₃ mit einer monatlichen Erhaltungsdosis von 90 000 IU Vitamin D₃ über 5 Monate zu keiner Reduktion der Länge des Krankenhausaufenthalts (primärer Endpunkt) [441]. Allerdings war in der Subgruppe der Patienten mit schwerem Vitamin-D-Mangel (25-Hydroxy-Vitamin D ≤ 12 ng/ml) die Krankenhaussterblichkeit signifikant reduziert, um absolut 17,5 %.

Aktuelle Metaanalysen von Studien zur Vitamin-D-Pharmakotherapie konnten keinen Überlebensvorteil oder anderen klinischen Nutzen für kritisch kranke Patienten finden [442, 443]. Die Metaanalyse von Weng et al. wurde für die Studienselektion und ungepoolte Analyse der Effektschätzer mit möglichem Effektverlust kritisiert [444]. In einer weiteren Metaanalyse von Putzu et al. (7 Studien, 716 kritisch kranke Patienten) zeigte sich dagegen eine signifikant geringere Gesamtmortalität unter Vitamin-D Pharmakotherapie [445]. Limitierend war hier jedoch die geringe Anzahl an pro Studie randomisierten Patienten (mit dem dadurch deutlich erhöhten Risiko für eine Effektüberschätzung), sowie die Tatsache, dass Studien mit unterschiedlichster Dosierung zusammengefasst wurden (gilt auch für die Metaanalyse von Langlois et al. [442]).

Schlussfolgerung

Die ASPEN-Leitlinie gibt aufgrund der divergierenden Studienlage keine Empfehlung zur optimalen Dosis einer Mikronährstoffzufuhr (Selen, Zink und Antioxidanzien) (Empfehlung N3) [2], jedoch sollte eine Kombination antioxidativer Vitamine und Spurenelemente in einer als „sicher geltenden Dosierung“ eingesetzt werden (Empfehlung F3, schwache Evidenz). In der Metaanalyse der ASPEN (15 Studien, n = 586 Patienten) war die Kombination aus Vitaminen und Spurenelementen versus Placebo mit einer signifikant niedrigeren Mortalität assoziiert, jedoch ohne signifikante Effekte auf Verweildauern und Morbidität (Infektionsrate und Dauer der Beatmung) [2].

Die ASPEN-Leitliniengruppe führt in ihrem Kommentar an, dass nach wie vor die Dosierung, der Applikationsweg sowie die Dauer der Therapie nicht ausreichend standardisiert sind. Die aktuelle Studienlage erlaubt es nicht, eine Empfehlung für eine (hoch dosierte) Pharmakotherapie der Mikronährstoffe Zink, Alpha-Tocopherol, Vitamine A, und C bei kritisch Kranken über die in **Kap. 9.1** empfohlenen Mikronährstoffmengen (Deckung des Tagesbedarfs Gesunder) hinaus zu verabreichen.

Bei schwerem Vitamin-D-Mangel (25[OH]D ≤ 30 nmol/l entsprechend ≤ 12 ng/ml) kann (auch wegen bislang fehlender Hinweise auf ungünstige Wirkungen) eine Vitamin-D-Pharmakotherapie zur Normalisierung der Spiegel erfolgen. Wir würden vorschlagen, bis zu 10 000 IE Vitamin D (als sicher geltende Dosierung) täglich enteral oder parenteral zu verabreichen [446].

9.2.3 Thiamin

Frage: Ist eine Pharmakotherapie mit Thiamin sinnvoll?

EMPFEHLUNG 57

Eine Pharmakotherapie mit Thiamin kann bei klinischen Anhaltspunkten für einen Thiaminmangel (z. B. bei Patienten mit chronischem Alkoholabusus) durchgeführt werden.

Starker Konsens (100%)

Kommentar: Thiamin ist als Vorläufer von Thiaminpyrophosphat ein essenzielles Koenzym mehrerer Decarboxylasen zur Energiegewinnung im Glukosemetabolismus. Grundsätzlich ist ein Thiaminmangel (Thiaminkonzentration im Vollblut 71 – 185 nmol/l entsprechend 24 – 62,5 mg/l oder Bestimmung der Transketolaseaktivität in Erythrozyten) bei Patienten mit chronischem Alkoholabusus zu beobachten [447]. Der Thiaminmangel kann u. a. zur kongestiven Herzinsuffizienz, neurologischen Symptomen (feuchter bzw. trockener Beriberi, Wernicke-Enzephalopathie) und einer Laktatazidose führen [448]. In einer bizenitrischen Studie an 88 Patienten mit septischem Schock führte die 2-malige intravenöse Gabe von 200 mg Thiamin in der Subgruppe von Patienten mit nachgewiesenem Thiaminmangel zu niedrigeren Laktatkonzentrationen und war mit einem möglichen Überlebensvorteil assoziiert [449]. Abgesehen von anaphylaktischen Reaktionen ist für Vitamin B₁ keine akute Toxizität beschrieben.

Uneinheitlich sind zum jetzigen Zeitpunkt jedoch auch bei Thiamin die Dosierung und Dauer der Pharmakotherapie. Laut einem systematischen Review kann bei kritisch kranken Patienten mit vorbestehendem chronischen Alkoholabusus und/oder klinischen Anhaltspunkten eines Thiamindefizits (Enzephalopathie) am 1. Tag des Intensivaufenthalts eine Thiaminpharmakotherapie (Dosierung von 3 × 200 – 500 mg i. v.) [450]. In 2 weiteren Übersichtsartikeln werden im Sinne einer Expertenmeinung 100 – 300 mg Thiamin parenteral am Tag für Patienten mit klinischem Anhalt eines Thiamindefizits für die ersten 3 Tagen des intensivmedizinischen Aufenthalts genannt [446, 448]. Eine Pharmakotherapie ohne Vorliegen eines Thiaminmangels scheint nach den Ergebnissen der kontrollierten Studie von Donnino u. Mitarbeitern jedoch zu keiner klinischen Verbesserung zu führen [449].

10 Monitoring

Bezüglich des individuellen Monitorings und der entsprechenden Steuerung der Kalorien- und Proteinzufuhr unter Beachtung der individuellen metabolischen Toleranz verweisen wir auf die **Kap. 6.2.2, Empfehlungen 9b und 9c, Kap. 6.2.3** sowie **Kap. 6.3.2, Empfehlung 14c**. In den **► Abb. 3** und **► Abb. 4** wird diesbezüglich ein klinisch praktischer Algorithmus zur individuellen Steuerung der Substratzufuhr anhand des Ausmaßes der Insulinresistenz und Serum-Phosphatkonzentration vorgeschlagen. Für weitere spezifische Überwachungsmaßnahmen unter klinischer Ernährungstherapie (enterale und parenterale Ernäh-

rung) bei kritisch kranken Patienten wird an dieser Stelle auf die noch gültige S3-Leitlinie „Besonderheiten der Überwachung bei künstlicher Ernährung“ der Fachgesellschaften der DGEM, GESKES und AKE verwiesen [110], deren Empfehlungen die Leitliniengruppe nach wie vor unterstützt, da die Aktualisierungsrecherche seit Publikation der Leitlinie keine Änderungen für die in der S3-Leitlinie genannten Empfehlungen ergab.

11 Spezielle Patientengruppen

11.1 Vorbemerkungen

In einzelnen Kapiteln dieser Leitlinie wird punktuell auf ernährungstherapeutische Besonderheiten bei kritisch kranken Patienten mit Mangelernährung und Patienten unter Nierenerersatztherapie eingegangen. Darüber hinaus verweist die Leitliniengruppe im Hinblick auf organspezifische Besonderheiten bei der klinischen Ernährung in der Intensivmedizin auch auf aktuell gültige Leitlinien (www.dgem.de/leitlinien).

Im folgenden Kapitel wird gesondert auf ernährungstherapeutische Besonderheiten bei adipösen kritisch kranken Patienten und Patienten mit extrakorporalen Techniken zum Lungenersatz bzw. zur Unterstützung der kardialen und pulmonalen Funktion sowie Patienten mit mechanischen Herzunterstützungssystemen eingegangen. Die Leitliniengruppe empfand es als sinnvoll, auch für letztere spezielle Patientengruppe Empfehlungen zu formulieren, da extrakorporale Unterstützungstechniken zunehmend häufiger zum Einsatz kommen.

Andererseits hielt es die Leitliniengruppe aufgrund der nicht ausreichenden Evidenz für nicht sinnvoll, gesonderte Empfehlungen für kritisch kranke Patienten mit vorbestehendem Diabetes mellitus, Polytraumapatienten oder erwachsene Verbrennungspatienten auszusprechen. Damit grenzt sich die Leitliniengruppe auch von der Vorgehensweise anderer Fachgesellschaften ab. Zum Beispiel empfehlen die aktuellen Leitlinien der „International Society for Burn Injuries“ (ISBI) [451] und der ESPEN [398] (im Gegensatz zu nicht verbrannten kritisch Kranken), den Kalorienumsatz – falls keine indirekte Kalorimetrie zur Verfügung steht – nach speziellen Gleichungen abzuschätzen, die den Prozentsatz verbrannter Körperoberfläche mit berücksichtigen; ferner wird eine deutlich höhere Proteinzufuhr (bis zu 3 g/kg und Tag) empfohlen. Bis heute existieren aber keine, zumindest randomisierten Studien, die gezeigt hätten, dass die Steuerung der Ernährungstherapie nach solchen spezifischen Gleichungen zu einer besseren Prognose in dieser Patientenpopulation geführt hätte. Die Empfehlungen zur erhöhten Proteinzufuhr beruhen bis heute auf 2 sehr alten randomisierten Studien, in denen eine aggressivere Proteinzufuhr a) bei 36 erwachsenen Patienten mit einer besseren Stickstoffbilanz [452], und b) bei 18 Kindern mit einer verringerten Mortalität [453] verbunden war. Die ASPEN-Leitlinie [2] empfiehlt auch bei Verbrennungspatienten einen entsprechend für die in ihrer Leitlinie definierte allgemeine Zielpopulation geltenden frühzeitigen und bevorzugten Einsatz einer enteralen Ernährung (Empfehlungen M4a, b und d). In ihrer Empfehlung M4c gibt die ASPEN als Expertenmeinung auch eine höhere Proteinzufuhr von 1,5–2 g/kg und Tag vor, zitiert für diese Empfehlung allerdings nur eine pathophysiologische Studie aus dem

Jahre 1983, welche an 6 Patienten in der chronischen Phase nach akutem Verbrennungstrauma durchgeführt worden war [139], und verweist weiter auf die o. g. ESPEN-Leitlinie [398].

Wir halten diese in den Leitlinien der o. g. Fachgesellschaften zitierte Studienlage somit für nicht ausreichend, um gesonderte Empfehlungen für Polytrauma und Verbrennungspatienten auszusprechen.

11.2 Adipöse kritisch kranke Patienten und kritisch kranke Patienten nach bariatrischen Operationen

Abgesehen von den in diesem Kapitel gesondert aufgeführten Empfehlungen gelten für adipöse kritisch kranke Patienten und Patienten nach bariatrischen Operationen die gleichen Empfehlungen, wie sie in dieser Leitlinie für nicht adipöse kritisch kranke Patienten aufgeführt sind. Dies betrifft auch die Unterschiede z. B. zu den Empfehlungen der ASPEN-Leitlinie [2].

Frage: Nach welchem Konzept sollten adipöse Patienten ernährt werden?

EMPFEHLUNG 58

Adipöse Patienten (BMI ≥ 30 kg/m²) sollten mit einem hypokalorischen Konzept bei gleichzeitig hoher Proteinzufuhr ernährt werden.

Starker Konsens (91 %)

Kommentar: Das Konzept einer hypokalorischen Ernährung mit hoher Proteinzufuhr verfolgt das Ziel der Minimierung der Muskelkatabolie unter Vermeidung metabolischer Nebenwirkungen und Verbesserung der Insulinresistenz durch Reduktion der Körperfettmasse. Darüber hinaus soll die endogene Fettoxidation getriggert werden und körpereigenes Protein als primäre Energiequelle eingespart werden [454]. Dieses Konzept ist im Wesentlichen in 2 kleinen kontrollierten Studien (n=16 bzw. n=33) sowie 2 kleinen retro- bzw. prospektiven Beobachtungsstudien (n=13 bzw. n=40) an hospitalisierten, aber nicht intensivpflichtigen Patienten untersucht worden (► Tab. 12). Die 2 kontrollierten Studien [455, 456], beide veröffentlicht von derselben Gruppe, suggerieren, dass eine solche hypokalorische Ernährung (50 % des gemessenen Energieumsatzes) Ernährung bei gleichzeitig hoher Proteinzufuhr im Vergleich zu einer isokalorischen Ernährung ausreicht, um die Stickstoffbilanz zu optimieren. Die Beobachtungsstudien haben ebenfalls keine metabolischen bzw. klinischen Nachteile einer hypokalorischen Ernährung gezeigt. In einer retrospektiven Untersuchung an 40 kritisch kranken, adipösen Patienten wurde eine hypokalorische, proteinreiche mit einer normokalorischen, proteinreichen enteralen Ernährung verglichen (18 vs. 25 kcal/kg adaptiertes KG und Tag, davon jeweils etwa 2 g/kg Idealgewicht/Tag Eiweiß [adaptiertes KG = aktuelles KG – Idealgewicht] $\times 0,25 + \text{Idealgewicht}$) [457]. In der nicht adjustierten Analyse wiesen Patienten mit hypokalorischer, proteinreicher Ernährung eine signifikant kürzere Intensivliegedauer, mehr an-

► Tab. 12 Studien zur hypokalorischen, proteinreichen Ernährung bei adipösen kritisch kranken Patienten.							
Autor	Zahl der Patienten	Design	Körpergewicht	Klinik	Art der Ernährung	Ernährungsregime	Ergebnis
Choban et al. 1997 [456]	16 vs. 17	prospektiv randomisiert	BMI 35	postoperativ: Fisteln, Trauma (13 ITS, 14 Normalstation)	parenteral	2 g Aminosäuren/kg IKG und Tag + 11 vs. 21 kcal Kohlenhydrate/Fett/aktuelles KG und Tag	vergleichbare N-Bilanz
Burge et al. 1994 [455]	9 vs. 7	prospektiv randomisiert	BMI 34	postoperativ: Fisteln/Enteritis/Pankreatitis	parenteral	2 g Aminosäuren/kg IKG und Tag + 50 % vs. 100 % gemessener Energieumsatz (15 vs. 30 kcal Kohlenhydrate/Fett/kg IKG und Tag)	vergleichbare N-Bilanz
Dickerson et al. 1986 [461]	13	prospektiv beobachtend	208 % IKG	postoperativ: Fisteln/Abszess/Insuffizienz	parenteral	2 g Aminosäuren/kg IKG und Tag + 50 % gemessener Energieumsatz (14 kcal Kohlenhydrate/kg IKG und Tag)	N-Äquilibrium komplette Genesung
Dickerson et al. 2002 [457]	28 vs. 12	retrospektiv beobachtend	BMI 38	chirurgische Intensivpatienten	enteral	18 vs. 25 kcal/kg aktuelles KG Tag (davon 2 g Eiweiß/kg IKG und Tag)	vergleichbare N-Bilanz, kürzere ITS-LOS, kürzere Antibiotikatherapie
BMI: Body-Mass-Index; IKG: ideales Körpergewicht; ITS: Intensivstation; LOS: Verweildauer; N: Stickstoff							

tiptotikafreie Tage und eine Tendenz zur kürzeren Beatmungsdauer auf ► Tab. 12).

In einer großen multizentrischen Beobachtungsstudie, in der nicht explizit das Konzept der hypokalorischen, proteinreichen Ernährung untersucht wurde, war eine erhöhte Proteinzufuhr als prognostischer Faktor v. a. bei kritisch kranken Patienten mit einem BMI >35 kg/m² mit einer signifikanten Verringerung der Mortalität und einem Trend zu einer kürzeren Beatmungsdauer assoziiert [96].

Trotz des Mangels an großen randomisierten Studien und somit bei niedriger Evidenz wurde in der aktuellen ASPEN-Leitlinie [2] die hypokalorische, proteinreiche Ernährungsform für adipöse kritisch kranke Patienten als Expertenmeinung empfohlen (Empfehlung Q4). Als Begründung wird auf die ältere ASPEN-Leitlinie von 2013 [458] und auf die Beobachtungsstudie von Alberda et al. [96] verwiesen. Die ältere ASPEN-Leitlinie formuliert ihre Empfehlung (niedriger Evidenzgrad) auf der Basis von 6 Studien, von denen eine kontrollierte Studie nur ältere mit jüngeren adipösen kritisch kranken Patienten verglich (und nicht unterschiedliche Ernährungskonzepte), und von denen eine weitere kontrollierte Studie ausschließlich bei nicht kritisch kranken adipösen Patienten nach bariatrischen Eingriffen durchgeführt wurde. Die Ergebnisse der Beobachtungsstudie von Alberda et al. [96] können aufgrund des beobachtenden Studiendesigns nur als hypothesengenerierend eingestuft werden (vgl. Kap. 1.4.2).

Die meisten Autoren erwarten von diesem Konzept positive metabolische Veränderungen wie eine verstärkte Insulinsensitivität mit verbesserter Blutzuckerkontrolle, verminderte Infektionen, eine verminderte Proteinkatabolie und eine Verbesserung der Körperzusammensetzung mit vermindertem Verlust von Körpermagermasse [459, 460].

Obwohl qualitativ hochwertige Studien zur konkreten Beantwortung der Frage fehlen, hält die Leitliniengruppe eine „sollte“-Empfehlung für gerechtfertigt.

Frage: Wie sollte der Energieumsatz bei adipösen kritisch kranken Patienten ermittelt werden und wo liegt das Kalorienziel?

EMPFEHLUNG 59A

Bei adipösen kritisch kranken Patienten (BMI ≥30 kg/m²) sollte der Energieumsatz mittels indirekter Kalorimetrie gemessen werden.

Starker Konsens (100%)

EMPFEHLUNG 59B

Das Kalorienziel sollte 60 % des gemessenen Energieumsatzes betragen.

Starker Konsens (100%)

EMPFEHLUNG 60

Alternativ kann das Kalorienziel (d. h. 60 % des Energieumsatzes) mit folgenden Formeln festgelegt werden: bei einem BMI zwischen 30–50 kg/m² mit 11–14 kcal/**aktuelles** Körpergewicht und Tag, bei einem BMI >50 kg/m² mit 22–25 kcal/**ideales** Körpergewicht und Tag.

Starker Konsens (100 %)

Kommentar: Bei adipösen kritisch kranken Patienten sollte der Energieumsatz entsprechend der **Empfehlung 5a (Kap. 6.1)** für nicht adipöse Patienten idealerweise mittels indirekter Kalorimetrie ermittelt werden.

Falls diese nicht zur Verfügung steht, kann der Energieumsatz adipöser kritisch kranker Patienten mittels körpergewichtsbezogener Formeln abgeschätzt werden. Bei einem BMI zwischen 30–50 kg/m² kommt das **aktuelle** KG, bei einem BMI >50 kg/m² das **ideale** KG zur Anwendung. Grundlage für diese Empfehlungen ist die Studie von Mogensen et al. [462], die zeigen konnte, dass durch Verwendung dieser Gewichtsbezüge näherungsweise eine Abschätzung des Energieumsatzes adipöser kritisch kranker Patienten möglich ist. Das Idealgewicht wird wie folgt definiert: Idealgewicht (kg) = 48,4 + 77,0 × (Körpergröße – 1,50 m) [122].

Diese Empfehlungen decken sich mit den aktuellen Empfehlungen der ASPEN-Leitlinie 2016 (Empfehlung Q5, Expertenkonsens) [2]. Da sich die ASPEN-Empfehlungen sowie die Studie von Mogensen et al. [462] bei einem BMI >50 kg/m² auf das Idealgewicht beziehen, wird für diese Patientengruppe keine andere Bezugsgröße empfohlen.

Das Kalorienziel beruht auf dem ernährungsmedizinischen Konzept einer hypokalorischen, aber eiweißreichen Ernährung (s. **Empfehlung 58**). Das Kalorienziel sollte dabei 60–70 % des gemessenen Energieumsatzes betragen (beim nicht adipösen kritisch kranken Patienten beträgt es 100 % des Energieumsatzes).

Bei Verwendung von Schätzungen entsprechen bei einem BMI zwischen 30–50 kg/m² etwa 11–14 kcal/**aktuelles** KG und Tag 60–70 % des Energieumsatzes (also dem kalorischen Ziel), bei einem BMI >50 kg/m² 22–25 kcal/**ideales** KG und Tag. Grundlage für diese Empfehlungen ist erneut die Studie von Mogensen et al. [462]. Die konkrete Höhe der Kalorienzufuhr (in % vom Ziel) orientiert sich dann an den phasen-/toleranzabhängigen Empfehlungen, wie sie in **Kap. 6.2.3** für nicht adipöse kritisch kranke Patienten dargestellt wurden.

Die ASPEN-Leitlinie 2016 empfiehlt auf der Basis einer Expertenmeinung, dass unabhängig vom Ausmaß der Adipositas nicht mehr als 65–70 % des mittels indirekter Kalorimetrie gemessenen Energieumsatzes zugeführt werden sollten (Empfehlung Q5) [2]. Zu einer ähnlichen Empfehlung kommt die ASPEN-Leitlinie 2013 „Nutrition support of hospitalized adult patients with obesity“ [458], die jedoch auch die Möglichkeit offen lässt, die Energiezufuhr nach dem aktuellen KG (anstelle der indirekten Kalorimetrie) zu steuern (<14 kcal/kg Tag).

Obwohl qualitativ hochwertige Studien zur konkreten Beantwortung der Frage fehlen, hält die Leitliniengruppe für die

Empfehlungen 59a und 59b eine „sollte“-Empfehlung für gerechtfertigt.

Frage: Benötigen adipöse kritisch kranke Patienten ein höheres Proteinziel?

EMPFEHLUNG 61

Das Proteinziel bei adipösen kritisch kranken Patienten (BMI ≥30 kg/m²) sollte bei 1,5 g/kg (bzw. 1,8 g/kg Aminosäuren) Idealgewicht und Tag liegen.

Starker Konsens (94 %)

Kommentar: Das Proteinziel sollte bei 1,5 g/kg Idealgewicht und Tag gemäß dem Konzept einer eiweißreichen Ernährungstherapie (vgl. oben) liegen. Das Idealgewicht wird wie folgt definiert: Idealgewicht (kg) = 48,4 + 77,0 × (Körpergröße – 1,50 m) [122]. Die konkrete Höhe der Proteinzufuhr (in % vom Ziel) orientiert sich dann an den Phasen-/Toleranzabhängigen Empfehlungen, wie sie im **Kap. 6.3.2** für nicht adipöse kritisch kranke Patienten dargestellt wurden.

Eine von einem Autor der Leitlinie vertretene alternative Möglichkeit ist ein Verfahren, bei dem die Proteinmenge über die gemessene oder geschätzte Körpermagermasse berechnet wird. Dieser Vorschlag basiert jedoch auf einer Arbeit an gesunden Probanden [121].

Die Leitliniengruppe weist darauf hin, dass sich die hier genannten Empfehlungen zur Höhe der Proteinzufuhr deutlich von den Empfehlungen der aktuellen ASPEN-Leitlinie [2] unterscheiden, in der eine Proteinzufuhr von 2,0 g/kg Idealgewicht und Tag bei einem BMI von 30–40, und 2,5 g/kg Idealgewicht und Tag bei einem BMI ≥40 als Expertenkonsens empfohlen wird (Empfehlung Q5). Erneut basiert diese Empfehlung nur auf einer Beobachtungsstudie und 2 prospektiven Studien, von denen eine jedoch nur alte mit jungen adipösen kritisch kranken Patienten verglich. Die Empfehlung in der aktuellen ASPEN-Leitlinie weicht auch (ohne Begründung) von der Empfehlung in der ASPEN-Leitlinie 2013 „Nutrition support of hospitalized adult patients with obesity“ [458] ab; damals wurde eine tägliche Proteinzufuhr von 1,2 g/kg aktuelles KG oder 2–2,5 g/kg Idealgewicht empfohlen, wobei sich die exakte Höhe der Proteinzufuhr nach der Stickstoffbilanz richten sollte.

Nach Einschätzung der Leitliniengruppe gelten hinsichtlich der in der amerikanischen Leitlinie propagierten aggressiveren Proteinzufuhr bei adipösen kritisch kranken Patienten die gleichen Limitierungen wie für nicht adipöse Patienten (vgl. **Kap. 6.3.2**). Hier sei insbesondere nochmal auf die schwache Evidenz zur Höhe der Proteinzufuhr verwiesen; diese Evidenz beruht besonders auch bei adipösen Patienten bislang nur auf den Ergebnissen von Beobachtungsstudien oder prospektiv-randomisierten Studien mit sehr geringer Fallzahl und nicht geeigneten Endpunkten (s. ► **Tab. 12**).

Da speziell die zusätzliche Applikation von Proteinen/Aminosäuren in der Regel nicht mit kommerziell verfügbaren Produkten zu bewerkstelligen ist, wird es in der Praxis nötig sein,

auf spezifische enterale und parenterale Supplemente (Protein- bzw. Aminosäurenkonzentrate) zurückzugreifen.

Obwohl qualitativ hochwertige Studien zur konkreten Beantwortung der Frage fehlen, hält die Leitliniengruppe eine „sollte“-Empfehlung für gerechtfertigt.

Frage: In welcher Menge sollten parenteral Glukose und Fette bei Adipösen zugeführt werden?

EMPFEHLUNG 62A

Glukose als bevorzugtes Kohlenhydrat sollte vorrangig entsprechend dem hypokalorischen Kalorienziel und in Abhängigkeit von der Phase der Erkrankung und der individuellen metabolischen Toleranz zugeführt werden.

Starker Konsens (97%)

EMPFEHLUNG 62B

Fette sollten vorrangig entsprechend dem hypokalorischen Kalorienziel, und in Abhängigkeit von der Phase der Erkrankung und der individuellen metabolischen Toleranz zugeführt werden, wobei sich die Dosierung auch am Linolsäure- und α -Linolensäuregehalt der Fettlösung orientieren sollte.

Starker Konsens (93%)

Kommentar: Bei adipösen kritisch kranken Patienten empfehlen wir im Sinne einer Expertenmeinung, bei einem BMI zwischen 30–50 kg/m² maximal 2,5 g Glukose/kg **aktuelles** KG und Tag, und bei einem BMI >50 kg/m² maximal 5 g Glukose/kg **ideales** KG und Tag unter Beachtung des hypokalorischen Gesamtkonzepts zuzuführen. Die Glukosemengen ergeben sich, wenn die empfohlenen Obergrenzen für die Kalorien- und Glukosezufuhr von nicht adipösen Intensivpatienten (vgl. **Kap. 6.1 und 8.2.2**) zugrunde gelegt werden, und dann eine Anpassung proportional zu den empfohlenen Obergrenzen für die Kalorienzufuhr von adipösen Intensivpatienten erfolgt (BMI zwischen 30–50 kg/m²: 14 kcal/kg **aktuelles** KG und Tag; BMI >50 kg/m²: 24 kcal/kg **ideales** KG und Tag) (vgl. **Empfehlung 60**).

Unter dem gleichen Ansatz ergibt sich die Empfehlung für die Obergrenze der Fettzufuhr. Auf der Basis einer Expertenmeinung empfehlen wir, dass bei einem BMI zwischen 30–50 kg/m² maximal 0,9 g Fett/kg **aktuelles** KG und Tag, und bei einem BMI >50 kg/m² maximal 1,5 g Fett/kg **ideales** KG und Tag zugeführt werden sollte.

Zu beachten ist ferner für die Untergrenze der Fettzufuhr, dass der mutmaßlich erhöhte Bedarf an essenziellen Fettsäuren zu decken ist. Ältere angloamerikanische Empfehlungen schlagen vor, mindestens 2–4 % der gesamten Kalorien in Form von Linolsäure, und 0,25–0,5 % in Form von α -Linolensäure zuzuführen; dabei sollte eine Zufuhrate von 5,4 g/Tag für Linolsäure und 0,75 g/Tag für α -Linolensäure nicht unterschritten werden [328]. Ferner ist für die parenterale Applikation zu berücksich-

tigen, dass die Höhe des Gehalts an Linolsäure bzw. α -Linolensäure produktspezifisch ist.

Obwohl qualitativ hochwertige Studien zur konkreten Beantwortung der Frage fehlen, hält die Leitliniengruppe eine „sollte“-Empfehlung für gerechtfertigt.

Frage: Benötigen adipöse kritisch kranke Patienten spezielle Ernährungslösungen?

EMPFEHLUNG 63

Adipöse kritisch kranke Patienten sollten enterale Ernährungslösungen mit niedriger Kaloriendichte (<2 kcal/ml) und einem verringerten Verhältnis zwischen Nichteiweiß- und Eiweißkalorien erhalten.

Konsens (87%)

Kommentar: Diese Empfehlung entspricht der ASPEN-Leitlinie 2016 (Empfehlung Q6) [2] und kann ausschließlich technisch begründet werden. Nur mit einem niedrigen Verhältnis zwischen Nichtprotein- und Proteinkalorien kann in der Praxis eine hypokalorische, proteinreiche enterale Ernährung einfach durchgeführt werden. Ansonsten wäre unter Verwendung von Standardlösungen eine zusätzliche (und damit aufwendige) getrennte Protein-/Aminosäuren-Supplementierung nötig.

Obwohl qualitativ hochwertige Studien zur konkreten Beantwortung der Frage fehlen, hält die Leitliniengruppe eine „sollte“-Empfehlung für gerechtfertigt.

Frage: Benötigen Patienten mit Anamnese einer bariatrischen Operation oder anderen möglicherweise malabsorptiven Zuständen eine besondere Substitution mit Mikronährstoffen?

EMPFEHLUNG 64

Kritisch kranke Patienten mit bariatrischer Anamnese sollen eine Thiaminsubstitution und zusätzlich Multivitaminpräparate/Präparate mit Spurenelementen zur Behandlung eines Mikronährstoffmangels erhalten (s. **Kap. 9.1, Empfehlungen 53 und 54**).

Starker Konsens (100%)

Kommentar: Insbesondere bei Patienten mit vorausgegangener bariatrischer Operation soll vor Beginn einer klinischen Ernährungstherapie eine Thiaminsubstitution durchgeführt werden, und zusätzlich Multivitaminpräparate zur Behandlung eines Mikronährstoffmangels eingesetzt werden [2, 460, 463].

Die gleichlautende Empfehlung der ASPEN-Leitlinie 2016 [2] beruht dabei auf einer Expertenmeinung, wohingegen sich die ebenfalls gleichlautende Empfehlung der ASPEN-Leitlinie 2013 [458] auf 22 Beobachtungsstudien und 2 kontrollierte Studien beruft, die einen Mikronährstoffmangel nach bariatrischen Eingriffen zeigen. Zusätzlich verweisen wir auf eine spezifische Leitlinie zu diesem Krankheitsbild [458, 464].

Obwohl qualitativ hochwertige Studien zur konkreten Beantwortung der Frage fehlen, hält die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung für gerechtfertigt.

11.3 Kritisch kranke Patienten mit extrakorporaler Unterstützung der kardialen und/oder pulmonalen Funktion/mit implantierten mechanischen Herzunterstützungssystemen

Abgesehen von den in diesem Kapitel gesondert aufgeführten Empfehlungen gelten für kritisch kranke Patienten mit extrakorporalen Techniken zum Lungenersatz (venovenöse extrakorporale Membranoxygenierung [ECMO=vvECMO]) bzw. zur Unterstützung der kardialen und pulmonalen Funktion (venoarterielle ECMO=vaECMO, „extracorporeal live support“=ECLS) sowie Patienten mit implantierten mechanischen Herzunterstützungssystemen die gleichen Empfehlungen, wie sie in dieser Leitlinie für die Zielpopulation im Allgemeinen aufgeführt sind.

11.3.1 Patienten mit ECMO/ECLS

Herz-Kreislauf-Unterstützungssysteme wie ECLS, ECMO und mikroaxial angetriebene Unterstützungssysteme werden in zunehmendem Maße zur Therapie des refraktären Lungenversagens, des kardiogenen Schocks und zur Therapie von Kombinationen dieser Erkrankungen eingesetzt [465]. Bislang gibt es nur eine geringe Anzahl an publizierten Studien, die sich speziell mit der Ernährungstherapie bei extrakorporaler Lungen- und Herzunterstützung beschäftigt haben und nur unzureichende Daten über die Auswirkung einer extrakorporalen Unterstützungstherapie u.a. auf die Darmfunktion, Aufnahme und Metabolisierung exogener Substrate [466]. Auch existieren bislang keine Leitlinien oder Empfehlungen für die Subpopulation erwachsener kritisch kranker Patienten mit extrakorporaler Unterstützung der kardialen und/oder pulmonalen Funktion, 2010 wurde eine Leitlinie der ASPEN zur Ernährungstherapie von Neugeborenen mit ECMO publiziert [467]. Diese Altersgruppe entspricht nicht der für diese Leitlinie definierten Zielpopulation und wurde somit nicht für u.g. Empfehlungen berücksichtigt.

Frage: Wie sollte der Energieumsatz bei kritisch kranken Patienten mit ECMO/ECLS ermittelt werden?

EMPFEHLUNG 65

Bei kritisch kranken Patienten mit ECMO/ECLS sollte der Energieumsatz entsprechend den **Empfehlungen 5b** bzw. **60** primär mittels körpergewichtsbezogener Formel geschätzt werden. Eine indirekte Kalorimetrie sollte nicht zur Anwendung kommen.

Starker Konsens (100%)

Kommentar: Die Messung des Energieumsatzes durch indirekte Kalorimetrie ist bei Patienten mit vv/va-ECMO/ECLS aufgrund messtechnischer Probleme erschwert bis unmöglich, da CO₂ über die extrakorporale Membran entfernt wird und somit nicht korrekt durch die spirometrische Einheit der Kalorimetrie-

messeinheit wiedergegeben wird. In kleineren explorativen Studien wurden erste Versuche unternommen, dieses Problem zu umgehen und den Einsatz der Kalorimetrie bzw. den darüber ermittelten Energieumsatz unter extrakorporaler Zirkulation zu verbessern, obwohl eine prospektive Validierung in einer adäquaten Studienpopulation zum jetzigen Zeitpunkt aussteht [468, 469]. Das sog. „Measuring Energy Expenditure in ECMO Patients“ (MEEP)-Protokoll kombiniert zur Bestimmung des Energieumsatzes Messungen mittels indirekter Kalorimetrie für die Lunge mit Blutgasanalysen vor und nach dem Membranoxygenator, um so den gesamten O₂- und CO₂-Austausch zu erfassen [469]. Die indirekte Kalorimetrie wird also durch Berechnung der mittels Blutgasanalysen erfassten O₂-Aufnahme und CO₂-Elimination über die Membran erweitert und anschließend in der Weir-Gleichung verwendet, um den Energieumsatz zu berechnen. Kritisch hierbei erscheint, dass insbesondere Patienten, die einen hohen Gasfluss zur Therapie benötigen, hohe Konzentrationen von CO₂ aufweisen und potenziell einem höheren Metabolismus und damit Energieumsatz unterliegen. Nach wie vor stehen jedoch prospektive Validierungsstudien für diesen Ansatz aus. Vor dem Hintergrund der bislang ungenügenden Evidenz sollte der Energieumsatz demnach entsprechend der in **Kap. 6.1** aufgeführten **Empfehlung 5b** für nicht adipöse und der in **Kap. 11.2** aufgeführten **Empfehlung 60** für adipöse kritisch kranke Patienten unter extrakorporaler (kardio-)pulmonaler Unterstützungstherapie primär mittels körpergewichtsbezogener Formeln geschätzt werden.

Obwohl qualitativ hochwertige Studien zur konkreten Beantwortung der Frage fehlen, hält die Leitliniengruppe eine „sollte“-Empfehlung für gerechtfertigt.

Frage: Wann sollte eine enterale Ernährung bei kritisch kranken Patienten mit ECMO/ECLS durchgeführt werden?

EMPFEHLUNG 66

Bei kritisch kranken Patienten mit ECMO/ECLS ohne klinische Zeichen einer schweren intestinalen Dysfunktion und/oder hämodynamischen Instabilität (s. **Kap. 7.2.1**, **Empfehlungen 23** und **24**) kann eine enterale Ernährung in allen Krankheitsphasen eingesetzt werden.

Starker Konsens (100%)

Kommentar: Anhand von retrospektiven Untersuchungen mit kleiner Fallzahl (n<100) [470, 471] und Fallberichten [472] konnte gezeigt werden, dass eine (frühe) enterale Ernährungstherapie bei Patienten ECMO/ECLS unter engmaschiger Kontrolle der individuellen metabolischen Toleranz möglich ist und nicht mit einer erhöhten Komplikationsrate u. a. an intestinalen Ischämien, gastrointestinaler Blutung assoziiert war. Ridley et al. evaluierten in einer multizentrischen Beobachtungsstudie prospektiv die Ernährungsstandards bei 107 kritisch kranken Patienten mit extrakorporaler Unterstützungstherapie in Australien und Neuseeland [473]. In ihrer Studie konnten die Autoren zeigen, dass die enterale Ernährung der bevorzugte Applikationsweg der Ernährung bei diesen Patienten war, allerdings an

53 % der untersuchten Tage unterbrochen wurde. Zu den häufigsten genannten Gründen für das Pausieren der enteralen Ernährung gehörten unspezifische diagnostische Maßnahmen und ein hohes gastrales Residualvolumen.

Trotz der bislang ungenügenden Evidenz (Fehlen von kontrollierten Studien) kann aus Sicht der Leitliniengruppe bei Patienten mit ECMO/ECLS ohne klinische Zeichen einer schweren intestinalen Dysfunktion und/oder hämodynamischen Instabilität (s. **Kap. 7.2.1**) eine enterale Ernährung in allen Krankheitsphasen bevorzugt eingesetzt werden. Im Sinne eines individuellen Monitorings und entsprechender Therapiesteuerung der Kalorien- und Proteinzufuhr (s. auch **Kap. 6.2.2, Empfehlungen 9b und 9c, Kap. 6.2.3** sowie **Kap. 6.3.2, Empfehlung 14c**) und vor dem Hintergrund der erhöhten Blutungsneigung (bei notwendiger therapeutischer Antikoagulation) erfolgt speziell unter enteraler Ernährung eine engmaschige Kontrolle der gastrointestinalen Toleranz. Die ESICM-Leitlinie [3] spricht sich für eine gleichlautende Empfehlung zum Einsatz einer frühen enteralen Ernährung unter ECMO („Question 6“, Evidenzgrad 2D) aus.

Frage: Wann und wie sollen Lipide bei Patienten mit ECMO/ECLS und der Indikation für eine parenterale Ernährung infundiert werden?

EMPFEHLUNG 67A

Bei Patienten mit ECMO/ECLS und Indikation für eine parenterale Ernährung können Lipide entsprechend den **Empfehlungen 45a–d** (s. **Kap. 8.3.3**) unter engmaschiger Kontrolle des Membranoxygenators (Lipid-Depot-Bildung) infundiert werden.

Starker Konsens (97 %)

EMPFEHLUNG 67B

Die Infusion der Lipidemulsion sollte nicht direkt in den ECMO-Kreislauf, sondern über einen zentralen, kreislauffernen Venenzugang als kontinuierliche Infusion über 12–24 h und unter Verzicht auf Bolusgaben (s. **Kap. 8.3.3, Empfehlung 45b**) erfolgen.

Starker Konsens (97 %)

Kommentar: Einzelne Berichte existieren, wonach insbesondere die Infusion von lipidhaltigen Lösungen zu systemassoziierten Komplikationen wie Oxygenator-Clotting, Lipid-Depot-Bildung und vorzeitiger Dysfunktion des Systems bei Patienten mit ECMO/ECLS führen können. In 2 aktuellen systematischen Übersichtsarbeiten ist die vorliegende Evidenz zu diesen möglichen Komplikationen aufgearbeitet worden. In der Übersichtsarbeit von Hayes et al. [322] wurden ein Fallbericht [474] und eine kontrollierte Studie [475] identifiziert, wobei im Fallbericht die Infusion von 0,2 ml/kg (100 ml) einer 20 %igen Lipidlösung als Rescue-Therapie bei Intoxikation mit einem 3-maligen Wechsel der Filtermembran assoziiert war.

In der kontrollierten Studie an 9 Neonaten unter ECMO wurde die Infusion von max. 3 g/kg KG (15 ml/kg KG) einer 20 %igen Lipidlösung direkt in den ECMO-Kreislauf mit der Infusion über einen zentralen Venenkatheter verglichen [475]. Die Infusion direkt in den ECMO-Kreislauf war mit einer 50 % höheren Rate an Clotformationen assoziiert. In der Übersichtsarbeit von Lee et al. [476] wurde neben der zuvor genannten kontrollierten Studie von Buck et al. eine Umfragestudie (94 Zentren) identifiziert [477], die erkennen ließ, dass es unter Lipidinfusion (Dosisbereich 0,5–3 g/kg und Tag) in 11 Zentren zu Lipid-Depot-Bildung kam, sowie in jeweils 2 Zentren zu Clot-Formationen bzw. Dysfunktion des Membranoxygenators. Darüberhinaus wurden in der Übersichtsarbeit von Lee et al. [476] 9 Fallberichte identifiziert, in denen akut Lipidemulsionen als Rescue-Therapie bei Intoxikation appliziert wurden. In 2 Fallberichten traten keine mechanischen Komplikationen auf, in den anderen 7 wurde keine Information zu spezifischen Komplikationen der intravenösen Fettapplikation gegeben.

Aufgrund der ungenügenden Evidenz bzgl. System-assoziiierter Komplikationen durch Infusion von Lipidemulsionen als Rescue-Therapie unter ECMO empfiehlt die Leitliniengruppe auf Basis einer Expertenmeinung, dass bei kritisch kranken Patienten mit ECMO/ECLS und Indikation für eine parenterale Ernährung Lipide entsprechend den in **Kap. 8.3.3.** aufgeführten **Empfehlungen 45a–d** infundiert werden können. Dabei ist jedoch eine engmaschige Kontrolle im Hinblick auf spezifische Komplikationen wie Clotformationen des Membranoxygenators bzw. Lipid-Depot-Bildung mit konsekutiver Dysfunktion implizit. Die Infusion der Lipidemulsion sollte idealerweise nicht direkt in den ECMO-Kreislauf, sondern über einen zentralen, kreislauffernen Venenzugang als kontinuierliche Infusion über 12–24 h und unter Verzicht auf Bolusgaben (s. **Kap. 8.3.3., Empfehlung 45b**) erfolgen.

Obwohl qualitativ hochwertige Studien zur konkreten Beantwortung der Frage fehlen, hält die Leitliniengruppe eine „sollte nicht“-Empfehlung für **Empfehlung 67 b** für gerechtfertigt.

11.3.2 Kritisch kranke Patienten mit implantierten ventrikulären Herzunterstützungssystemen (VAD)

Die Implantation von ventrikulären Herzunterstützungssystemen („ventricular assist devices“ [VAD]) – entweder als Unterstützung des linken Ventrikels (LVAD), des rechten Ventrikels (RVAD) oder beider Herzkammern (BiVAD) – bietet Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz die Möglichkeit einer chirurgischen Herzinsuffizienztherapie als Überbrückung bis zur Transplantation („bridge to transplant“), als Überbrückung bis zur Entwöhnung („bridge to recovery“), oder als definitive Therapieoption („permanent support“) bis zum Lebensende [478].

Basierend auf diesen therapeutischen Optionen und Phasen der VAD-Therapie ergeben sich zwangsläufig auch differenzierte Anforderungen an die Ernährungstherapie dieser Patienten im Rahmen der postoperativ (intensivmedizinischen) Versorgung direkt nach VAD-Implantation oder aber bei kritischer Erkrankung aufgrund einer schwerwiegenden Komplikation, die häufig mit einem prolongierten Intensivaufenthalt einhergehen [479].

► **Tab. 13** Übersicht Studien zum Vergleich verschiedener klinischer Variablen und ernährungsmedizinischer Risiko-Scores bei Patienten mit VAD.

Autor	Zahl der Patienten	Parameter	mangel-ernährt (%)	Kommentar
Butler et al. 2005 [486]	222	BMI	keine	Keine signifikante Beziehung zwischen Herzindex oder infektiösen, neurologischen, respiratorischen Komplikationen bzw. Blutungskomplikationen und BMI.
Lietz et al. 2007 [487]	280	Albumin	44 *	Die Autoren zeigten eine erhöhte 90-Tage-Mortalität nach LVAD-Implantation bei Patienten mit Serumalbuminspiegeln $\leq 3,3$ g/dl.
Musci et al. 2008 [488]	590	BMI	keine	Patienten mit BMI ≤ 20 und ≥ 35 kg/m ² wiesen ein erhöhtes postoperatives Mortalitätsrisiko sowie ein erhöhtes Risiko für ein Multiorganversagen auf. Patienten mit einem BMI von 20 – 24 kg/m ² hatten ein erhöhtes Risiko, an einer Sepsis zu versterben. Patienten mit einem BMI von 30 – 34 kg/m ² hatten ein erhöhtes Risiko an einem Schlaganfall zu versterben. Patienten mit einem BMI < 20 und > 35 hatten das höchste postoperative Mortalitätsrisiko
Mano et al. 2009 [489]	64	BMI	34 **	Die Gruppe mit dem niedrigsten BMI (< 16 kg/m ²) hatte das größte Mortalitätsrisiko. Jede Zunahme des BMI (< 16 , 16 – 18,4 und $\geq 18,5$ kg/m ²) war mit einer Reduktion der Mortalität um 38 % verbunden.
Aggarwal 2013 [480]	154	MNA	90	MNA konnte das Risiko einer Unterernährung erkennen, bevor klinische Veränderungen erkennbar sind (Früherkennung von subklinischen Anzeichen von Unterernährung) und war ein unabhängiger Prädiktor für die Gesamtmortalität nach Adjustierung für Serumalbumin und Hämoglobin.
Kato et al. 2013 [490]	272	Albumin	46	Die präoperative Hypoalbuminämie ($< 3,5$ g/dl) war ein unabhängiger Faktor im Zusammenhang mit der postoperativen Mortalität bei Patienten, die sich einer LVAD-Implantation unterzogen.
Weitzel et al. 2013 [491]	24	Substrate des Zitratzyklus, Aminosäuren und Kreatin	24	Unter kardialer Kachexie und Dysfunktion bestand ein Substratschicht im kardialen Metabolismus. Unter LVAD-Therapie konnte eine Renormalisierung weg vom Status der kardialen Dekompensation erreicht werden.
Emani et al. 2013 [492]	896	BMI, Albumin, Präalbumin	48	Die LVAD-Therapie zeigte in Abhängigkeit vom Ernährungszustand und BMI einen unterschiedlichen klinischen Verlauf. Kachektische Patienten nahmen unter Therapie stärker an Gewicht zu als hochgewichtige Individuen. Bei allen Patienten kam es zu einer Optimierung der Albumin-Serumspiegel; bei kachektischen Patienten war der Effekt besonders ausgeprägt.
Yost et al. 2014 [493]	162	MNA Short-form (MNA-SF)	77 – 90,1	Der MNA-SF-Score war ein starker Prädiktor für das Überleben der Patienten. Der MNA-SF erlaubte – im Vergleich zu anderen Screeningverfahren – eine schnellere Beurteilung des Ernährungsstatus bei Patienten mit AHF, die sich einer VAD-Therapie oder Herztransplantation unterziehen mussten.
Yost et al. 2015 [494]	98	präoperative Messung des Ruheenergieumsatzes	keine	Die Messung des Ruheenergieumsatzes mittels indirekter Kalorimetrie konnte den Energieumsatz von VAD-Patienten abschätzen. Dieser schien mit dem Energieumsatz von LV-HF-Patienten vergleichbar zu sein.
Yost et al. 2018 [481]	288	PNI ***	98,9	PNI korrelierte mit der Länge des Krankenhausaufenthalts nach der VAD-Implantation, und mit dem 1-Jahres-Überleben.

BMI: Body-Mass-Index; LVAD: Left Ventricular Assist Device; MNA: Mini Nutritional Assessment; PNI: Prognostic Nutritional Index

* Prozentualer Anteil an Patienten mit Albuminspiegeln $\leq 3,3$ g/dl** Patienten mit BMI < 16 kg/m²*** PNI = $(10 \times \text{Serumalbumin [g/dl]}) + (0,005 \times \text{Lymphozytenanzahl})$ [481]. PNI < 40 zeigte einen prädiktiven Wert für verkürzte Überlebenszeit bei Patienten mit Tumoren (Kolon, Lunge, Leber und Pankreas).

Frage: Mit welchen speziellen Instrumenten soll der Ernährungszustand von Patienten mit VAD zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation abgeschätzt werden?

EMPFEHLUNG 68

Zusätzlich zu den allgemeinen Kriterien der DGEM können speziell der PNI (Prognostic Nutritional Index) bzw. das MNA (Mini Nutritional Assessment) zur Einschätzung des Ernährungszustands von kritisch kranken Patienten mit VAD herangezogen werden.

Starker Konsens (100%)

Kommentar: Die Prävalenz einer Mangelernährung in der Populationen von Patienten mit Herzinsuffizienz, die mit einem implantiertem VAD versorgt werden, beträgt mehr als 90% [480, 481]. Diese Patienten zeigen eine 12,2% erhöhte perioperative Sterblichkeit und können durch vereinfachte Scoresysteme präoperativ als Risikopatienten identifiziert werden. Ebenso zeigen etwa 10% der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz das Krankheitsbild der kardialen Kachexie (signifikante Gewichtsabnahme [$> 7,5\%$] in > 6 Monaten), welches durch unzureichende Nahrungsaufnahme, Malabsorption und erhöhten Nahrungsverlust gekennzeichnet ist und somit eine besondere Risikogruppe kennzeichnet [482, 483].

Der sog. „Prognostic Nutritional Index“ (PNI), berechnet als $[10 \times \text{Serumalbumin (g/dl)}] + [0,005 \times \text{Lymphozytenanzahl}]$, war in einer Kohorte von 288 Patienten bei einem Wert < 30 mit einem verlängerten Krankenhausaufenthalt nach der VAD-Implantation und dem 1-Jahres-Überleben assoziiert [481]. Das Mini Nutritional Assessment (MNA) – eigentlich speziell entwickelt für geriatrische Patienten [484] – und das Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) – eigentlich entwickelt für Erwachsene im ambulanten Bereich [42] – waren in einer prospektiven Kohortenstudie von 1193 herzchirurgischen Patienten im Vergleich zu anderen Methoden zur Einschätzung des Ernährungszustands (NRS, SGA) Screening als einzige unabhängige Variable mit perioperativen Komplikationen assoziiert [485].

Eine Validierung dieser Scores für Patienten mit implantiertem VAD steht jedoch sowohl aus prognostischer als auch therapeutisch relevanter Sicht für die Zielpopulation dieser Leitlinie noch aus (vgl. Kap. 4).

► **Tab. 13** gibt einen orientierenden Überblick der klinischen Evidenz zur Erfassung des Ernährungszustands bei Patienten mit VAD, wobei die vorliegenden Studien nicht explizit in der für diese Leitlinie definierten Zielpopulation kritisch Kranker durchgeführt wurden. Aufgrund der hohen Prävalenz einer Mangelernährung in dieser Patientenpopulation wird dabei der Ernährungszustand zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation abgeschätzt (vgl. Kap. 4, Empfehlung 2). Trotz der ungenügenden Evidenz, insbesondere dem Fehlen von prospektiven Validierungsstudien können aus Sicht der Leitlinien-gruppe bei kritisch kranken Patienten mit VAD die bereits in **Empfehlung 2a** genannten Kriterien sowie im speziellen auch der PNI bzw. das MNA zur Einschätzung des Ernährungszustands herangezogen werden.

Frage: Gibt es Besonderheiten bzgl. Indikation und Durchführung einer enteralen bzw. parenteralen Ernährung bei kritisch kranken Patienten mit VAD?

EMPFEHLUNG 69

Kritisch kranke Patienten mit VAD können entsprechend den Empfehlungen für die allgemeine Zielpopulation ernährt werden.

Starker Konsens (97%)

Kommentar: In Bezug auf die Durchführung einer enteralen Ernährung wurde in einer Beobachtungsstudie bei 27 Patienten nach VAD-Implantation die gastrointestinale Funktion u. a. anhand von Endoskopiebefunden, Bariumkontrastaufnahmen und Magenentleerung erfasst [495]. Neben Patientenberichten über ein früheres Sättigungsgefühl und/oder vermehrter Übelkeit bei oral/enteraler Ernährung, war die Ösophagus-Transitzeit sowie die Magenentleerungszeit in der frühen Phase nach Implantation verlängert, verbesserte sich jedoch im weiteren Verlauf wieder. Darüber hinaus besitzen Patienten nach VAD-Implantation aufgrund der dann notwendigen therapeutischen Antikoagulation ein höheres Risiko für gastrointestinale Blutungen, welche die orale/enterale Ernährung stören (mit konsekutivem Verfehlen des Kalorien- und Proteinziels), oder für Blutungskomplikationen bei der Anlage von enteralen (und parenteralen) Zugangswegen [496, 497]. Eine Reihe an Fallberichten zeigt jedoch, dass auch eine endoskopisch-perkutane Platzierung bei entsprechender (strenger) Indikation sicher und durchführbar bei Patienten mit VAD ist [498, 499].

In Bezug auf den Stellenwert einer parenteralen Ernährung bei VAD-Patienten wurde in einer retrospektiven Analyse bei lediglich 43 VAD-Patienten eine perioperative parenterale Ernährung > 7 Tage vs. < 7 Tage im Hinblick auf klinische Endpunkte verglichen [500]. Hier zeigten sich weder signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus noch hinsichtlich des Überlebens. Darüber hinaus gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied bei der Inzidenz von Thrombosen, Schlaganfällen oder Infektionen. In einer weiteren retrospektiven Analyse von 300 Patienten mit VAD-Implantation zeigte sich, dass der Einsatz einer parenteralen Ernährung als unabhängiger Risikofaktor mit der Entstehung von Pilzinfektionen des VAD-Systems assoziiert war, die ihrerseits mit einer Sterblichkeit von 91% verbunden war [501]. Hier sei jedoch erneut auf die methodische Limitation eines „Indication Bias“ verwiesen, der die Interpretation dieser Ergebnisse einschränkt (vgl. Kap. 1.4.2).

Hinweis

Interessenkonflikt-Erklärungen – Tabellarische Zusammenfassung (12.09.2018) ► Tab. 14)

1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung vonseiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
4. Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)
5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft
6. Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft
7. Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung
8. Politische, akademische (z. B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten
9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre
10. Bezug zum Leitlinienthema (nein/unwahrscheinlich/wahrscheinlich)?
11. Konsequenz

Interessenkonflikt

Die Interessenkonflikte der Autoren sind unter „Hinweis“ (s. o.) aufgelistet.

ERRATUM

DGEM-Leitlinie: „Klinische Ernährung in der Intensivmedizin“

S2k-Leitlinie (AWMF-Registernummer 073-004) der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) sowie den Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH), Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Ge-

fäßchirurgie (DGTHG) und Deutsche Sepsis-Gesellschaft (DSG)

Elke G, Hartl W, Kreyman K et al. DGEM-Leitlinie:

„Klinische Ernährung in der Intensivmedizin“.

Aktuell Ernährungsmed 2018; 43: 341–408.

doi:10.1055/a-0713-8179

Im oben genannten Artikel waren in ► **Abb. 3** Angaben zum Insulinbedarf fehlerhaft. Die Abbildung wurde berichtigt.

Zudem war im oben genannten Artikel der Tabellenkopf von ► **Tab. 2** fehlerhaft. Der richtige Tabellenkopf wurde eingefügt.

► **Tab. 14** Übersicht Interessenkonflikte der Leitliniengruppe.

	Gunnar Elke	Wolfgang H. Hartl	K. Georg Krey- mann	Michael Adolph	Thomas W. Felbinger	Tobias Graf	Geraldine de Heer	Axel R. Heller	Ulrich Kampa
1	ja: Fa. Cardinal Health, Fresenius Kabi, Nutricia	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
2	ja: Fa. Baxter, B. Braun Melsungen, Fresenius Kabi, Nutricia	nein	nein	ja: Fa. Baxter, B. Braun, Fresenius Kabi, Nutricia	ja: Fresenius Kabi, Nutricia	ja: Fa. Boehringer Ingelheim, Medtronic, Mitsubishi Pharma, Novartis	ja: Fa. B. Braun Melsungen, Covidien, Fresenius Kabi	nein	ja: B. Braun, Fresenius Kabi, GHD Deutschland, Nutricia
3	ja: Fa. Nestlé	ja: Fa. B. Braun, Bristol Meyer Squibbs, Ely Lilly, Pharmacia Upjohn	nein	ja: Fa. B. Braun	nein	nein	nein	ja: FOILED Studie, Fresenius Kabi; TETHYS-Studie, B. Braun/Fresenius Kabi; PHOENICS-Studie, B. Braun/Fresenius Kabi	nein
4	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
5	nein	nein	ja: Besitz von Baxter-Aktien	nein	nein	nein	nein	nein	nein
6	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
7	ja: DSG (Mandats-träger), DGAI, DGEM, DIVI	ja: DGCH, DIVI	ja: DGIIN	ja: DGEM	ja: DGAI, DSG	ja: DGK (Mandats-träger)	ja: DGEM, DGIIN (Mandats-trägerin), DGIN, DIVI	ja: BDA, DGAI, DIVI	ja: DGEM
8	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
9	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel (seit 09/2004)	LMU Klinikum der Universität München, Campus Großhadern	aktuell im Ruhestand, von 2008 – 2016: Medical Director bei Baxter	Universitätsklinikum Tübingen	Städtisches Klinikum München GmbH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	Universitätsmedizin Dresden	Ev. Krankenhaus Hattingen
10	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	wahrscheinlich	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich
11	nein	nein	ja (Nicht-Teilnahme an der Delphi-Abstimmung)	nein	nein	nein	nein	nein	nein

	Konstantin Mayer	Elke Muhl	Bernd Niemann	Andreas Rümelin	Stephan Steiner	Christian Stoppe	Arved Weimann	Stephan C. Bischoff
1	ja: Fa. Baxter, B. Braun, Fresenius Kabi	nein	nein	nein	ja: PEG Einkaufsgenossenschaft München, Advisory Board NOAK	nein	nein	ja: Nestlé, Hexal AG, Dr. Wild & Co. AG, Symbio-pharm GmbH
2	ja: Fa. Baxter, B. Braun, Fresenius Kabi, Nestlé	nein	nein	nein	ja: Kardiologie, Thrombozytenaggregationshemmung, NOAK	ja: Fa. biosyn Arzneimittel GmbH	ja: Fa. Baxter Deutschland GmbH, Berlin Chemie GmbH, B. Braun Melsungen, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Lilly, Nestlé, Nutricia	ja: Yakult Deutschland GmbH, Ardeypharm GmbH
3	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja: Danone Institut (bis 2013)
4	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
5	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
6	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
7	ja: DGIN (Mandatsträger), DGEM, DGIM, DGP, DSG	ja: DIVI (Mandatsträgerin)	ja: DGTHG (Mandatsträger), DGK	nein	ja: DGK	ja: DGA (Mandatsträger)	ja: DGAV, DGCH (Mandatsträger), DGEM, DIVI	ja: DGEM (Leitlinienbeauftragter)
8	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
9	Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen	aktuell im Ruhestand, bis 03/2018 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck	Justus-Liebig-Universität Gießen, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen	bis 31.07.2017: AMEOS Klinikum Seepark Geestland seit 01.08.2017: HELIOS St. Elisabeth-Krankenhaus Bad Kissingen	Krankenhausgesellschaft St. Vincenz mbH	Universitätsklinik RWTH Aachen	Klinikum St. Georg gGmbH Leipzig	Universität Hohenheim
10	unwahrscheinlich	nein	nein	nein	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich
11	unwahrscheinlich	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

- [1] Jochum F, Krohn K, Kohl M et al. Parenterale Ernährung in der Kinder- und Jugendmedizin. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für klinische Ernährung der Schweiz (GESKES), der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung (AKE), die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) und die Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI). *Aktuel Ernährungsmed* 2014; 39: e99 – e147
- [2] McClave SA, Taylor BE, Martindale RG et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40: 159 – 211
- [3] Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med* 2017; 43: 380 – 398
- [4] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 2017; 45: 486 – 552
- [5] Singer P, Berger MM, Van den Berghe G et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr* 2009; 28: 387 – 400
- [6] Zeevi D, Korem T, Zmora N et al. Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses. *Cell* 2015; 163: 1079 – 1094
- [7] Bellomo R, Warrillow SJ, Reade MC. Why we should be wary of single-center trials. *Crit Care Med* 2009; 37: 3114 – 3119
- [8] Nüesch E, Trelle S, Reichenbach S et al. Small study effects in meta-analyses of osteoarthritis trials: meta-epidemiological study. *BMJ* 2010; 341: c3515
- [9] Savović J, Jones H, Altman D et al. Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomised controlled trials: combined analysis of meta-epidemiological studies. *Health Technol Assess* 2012; 16: 1 – 82
- [10] Zhang Z, Xu X, Ni H. Small studies may overestimate the effect sizes in critical care meta-analyses: a meta-epidemiological study. *Crit Care* 2013; 17: R2
- [11] Beyersmann J, Wolkewitz M, Schumacher M. The impact of time-dependent bias in proportional hazards modelling. *Stat Med* 2008; 27: 6439 – 6454
- [12] Sylvestre MP, Abrahamowicz M. Flexible modeling of the cumulative effects of time-dependent exposures on the hazard. *Stat Med* 2009; 28: 3437 – 3453
- [13] Ressing M, Blettner M, Klug SJ. Data analysis of epidemiological studies: part 11 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 187 – 192
- [14] Kreymann G, Adolph M, Druml W et al. Intensive medicine – Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 14. *Ger Med Sci* 2009; 7: Doc14
- [15] Kreymann G, Ebener C, Hartl W et al. DGEM-Leitlinie Enterale Ernährung: Intensivmedizin. *Aktuel Ernährungsmed* 2003; 28 (Suppl. 01): S42 – S50
- [16] Hartl WH. Ernährung des kritisch Kranken auf der Intensivstation. In: Biesalski HK, Pirlich M, Bischoff SC, Weimann A, eds. *Ernährungsmedizin*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2018: 805 – 817
- [17] Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA et al. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 72: 1491 – 1501
- [18] Rosenthal MD, Moore FA. Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism: Evolution of Multiple Organ Dysfunction. *Surg Infect (Larchmt)* 2016; 17: 167 – 172
- [19] Barr J, Hecht M, Flavin KE et al. Outcomes in critically ill patients before and after the implementation of an evidence-based nutritional management protocol. *Chest* 2004; 125: 1446 – 1457
- [20] Clifford ME, Banks MD, Ross LJ et al. A detailed feeding algorithm improves delivery of nutrition support in an intensive care unit. *Crit Care Resusc* 2010; 12: 149 – 155
- [21] Heyland DK, Dhaliwal R, Day A et al. Validation of the Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients: results of a prospective observational study. *Crit Care Med* 2004; 32: 2260 – 2266
- [22] Martin CM, Doig GS, Heyland DK et al. Multicentre, cluster-randomized clinical trial of algorithms for critical-care enteral and parenteral therapy (ACCEPT). *CMAJ* 2004; 170: 197 – 204
- [23] McClave SA, Saad MA, Esterle M et al. Volume-Based Feeding in the Critically Ill Patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015; 39: 707 – 712
- [24] Peev MP, Yeh DD, Quraishi SA et al. Causes and consequences of interrupted enteral nutrition: a prospective observational study in critically ill surgical patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015; 39: 21 – 27
- [25] Doig GS, Simpson F, Finfer S et al. Effect of evidence-based feeding guidelines on mortality of critically ill adults: a cluster randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300: 2731 – 2741
- [26] Heyland DK, Murch L, Cahill N et al. Enhanced protein-energy provision via the enteral route feeding protocol in critically ill patients: results of a cluster randomized trial. *Crit Care Med* 2013; 41: 2743 – 2753
- [27] Heyland DK, Cahill NE, Dhaliwal R et al. Enhanced protein-energy provision via the enteral route in critically ill patients: a single center feasibility trial of the PEP uP protocol. *Crit Care* 2010; 14: R78
- [28] Jensen GL, Mirtallo J, Compher C et al. Adult starvation and disease-related malnutrition: a proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010; 34: 156 – 159
- [29] White JV, Guenter P, Jensen G et al. Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36: 275 – 283
- [30] Mogensen KM, Robinson MK, Casey JD et al. Nutritional Status and Mortality in the Critically Ill. *Crit Care Med* 2015; 43: 2605 – 2615
- [31] Moisey LL, Mourtzakis M, Cotton BA et al. Skeletal muscle predicts ventilator-free days, ICU-free days, and mortality in elderly ICU patients. *Crit Care* 2013; 17: R206
- [32] Weijs PJ, Looijaard WG, Dekker IM et al. Low skeletal muscle area is a risk factor for mortality in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care* 2014; 18: R12
- [33] Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R et al. Diagnostic criteria for malnutrition – An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr* 2015; 34: 335 – 340
- [34] Wischmeyer PE, Hasselmann M, Kummerlen C et al. A randomized trial of supplemental parenteral nutrition in underweight and overweight critically ill patients: the TOP-UP pilot trial. *Crit Care* 2017; 21: 142
- [35] Heyland DK, Dhaliwal R, Jiang X et al. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. *Crit Care* 2011; 15: R268
- [36] Compher C, Chittams J, Sammarco T et al. Greater Protein and Energy Intake May Be Associated With Improved Mortality in Higher Risk Critically Ill Patients: A Multicenter, Multinational Observational Study. *Crit Care Med* 2017; 45: 156 – 163
- [37] Nicolo M, Heyland DK, Chittams J et al. Clinical Outcomes Related to Protein Delivery in a Critically Ill Population: A Multicenter, Multina-

- tional Observation Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40: 45–51
- [38] Rahman A, Hasan RM, Agarwala R et al. Identifying critically-ill patients who will benefit most from nutritional therapy: Further validation of the „modified NUTRIC“ nutritional risk assessment tool. *Clin Nutr* 2016; 35: 158–162
- [39] Arabi YM, Aldawood AS, Al-Dorzi HM et al. Permissive Underfeeding or Standard Enteral Feeding in High and Low Nutritional Risk Critically Ill Adults: Post-hoc Analysis of the PermiT trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 652–662
- [40] Valentini LV, Volkert D, Schütz T et al. Guideline of the German Society for Nutritional Medicine (DGEM) DGEM Terminology for Clinical Nutrition. *Aktuel Ernährungsmed* 2013; 38: 97–111
- [41] Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP et al. What is subjective global assessment of nutritional status. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11: 8–13
- [42] Kondrup J, Allison SP, Elia M et al. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003; 22: 415–421
- [43] Hauptmann S, Klosterhalfen B, Weis J et al. Skeletal muscle oedema and muscle fibre necrosis during septic shock. Observations with a porcine septic shock model. *Virchows Arch* 1994; 424: 653–659
- [44] Kuchnia A, Earthman C, Teigen L et al. Evaluation of Bioelectrical Impedance Analysis in Critically Ill Patients: Results of a Multicenter Prospective Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2017; 41: 1131–1138
- [45] Looijaard WG, Dekker IM, Stapel SN et al. Skeletal muscle quality as assessed by CT-derived skeletal muscle density is associated with 6-month mortality in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care* 2016; 20: 386
- [46] Paris M, Mourtzakis M. Assessment of skeletal muscle mass in critically ill patients: considerations for the utility of computed tomography imaging and ultrasonography. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016; 19: 125–130
- [47] Paris MT, Mourtzakis M, Day A et al. Validation of Bedside Ultrasound of Muscle Layer Thickness of the Quadriceps in the Critically Ill Patient (VALIDUM Study). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2017; 41: 171–180
- [48] Gruther W, Benesch T, Zorn C et al. Muscle wasting in intensive care patients: ultrasound observation of the M. quadriceps femoris muscle layer. *J Rehabil Med* 2008; 40: 185–189
- [49] Puthucherry ZA, Rawal J, McPhail M et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA* 2013; 310: 1591–1600
- [50] Puthucherry ZA, Phadke R, Rawal J et al. Qualitative Ultrasound in Acute Critical Illness Muscle Wasting. *Crit Care Med* 2015; 43: 1603–1611
- [51] Puthucherry ZA, McNelly AS, Rawal J et al. Rectus Femoris Cross-Sectional Area and Muscle Layer Thickness: Comparative Markers of Muscle Wasting and Weakness. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 136–138
- [52] Reignier J, Darmon M, Sonnevile R et al. Impact of early nutrition and feeding route on outcomes of mechanically ventilated patients with shock: a post hoc marginal structural model study. *Intensive Care Med* 2015; 41: 875–886
- [53] Khalid I, Doshi P, DiGiovine B. Early enteral nutrition and outcomes of critically ill patients treated with vasopressors and mechanical ventilation. *Am J Crit Care* 2010; 19: 261–268
- [54] Koretz RL, Lipman TO. The presence and effect of bias in trials of early enteral nutrition in critical care. *Clin Nutr* 2014; 33: 240–245
- [55] Tian F, Heighes PT, Allingstrup MJ et al. Early Enteral Nutrition Provided Within 24 Hours of ICU Admission: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Crit Care Med* 2018; 46: 1049–1056
- [56] Choi EY, Park DA, Park J. Calorie intake of enteral nutrition and clinical outcomes in acutely critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015; 39: 291–300
- [57] Stuaní Franzosi O, Delfino von Frankenberg A, Loss SH et al. Underfeeding versus full enteral feeding in critically ill patients with acute respiratory failure: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Hosp* 2017; 34: 19–29
- [58] Tian F, Wang X, Gao X et al. Effect of initial calorie intake via enteral nutrition in critical illness: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Crit Care* 2015; 19: 180
- [59] Cuthbertson DP, Angeles Valero Zanuy MA, León Sanz ML. Post-shock metabolic response. 1942. *Nutr Hosp* 2001; 16: 176–182; discussion 175
- [60] Kreymann G, Grosser S, Buggisch P et al. Oxygen consumption and resting metabolic rate in sepsis, sepsis syndrome, and septic shock. *Crit Care Med* 1993; 21: 1012–1019
- [61] Haugen HA, Chan LN, Li F. Indirect calorimetry: a practical guide for clinicians. *Nutr Clin Pract* 2007; 22: 377–388
- [62] Singer P, Singer J. Clinical Guide for the Use of Metabolic Carts: Indirect Calorimetry-No Longer the Orphan of Energy Estimation. *Nutr Clin Pract* 2016; 31: 30–38
- [63] Allingstrup MJ, Kondrup J, Perner A et al. Indirect Calorimetry in Mechanically Ventilated Patients: A Prospective, Randomized, Clinical Validation of 2 Devices Against a Gold Standard. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2017; 41: 1272–1277
- [64] Graf S, Karsegard VL, Viatte V et al. Evaluation of three indirect calorimetry devices in mechanically ventilated patients: which device compares best with the Deltatrac II(®)? A prospective observational study. *Clin Nutr* 2015; 34: 60–65
- [65] Sundström M, Tjäder I, Rooyackers O et al. Indirect calorimetry in mechanically ventilated patients. A systematic comparison of three instruments. *Clin Nutr* 2013; 32: 118–121
- [66] Oshima T, Berger MM, De Waele E et al. Indirect calorimetry in nutritional therapy. A position paper by the ICALIC study group. *Clin Nutr* 2017; 36: 651–662
- [67] Tatucu-Babet OA, Ridley EJ, Tierney AC. Prevalence of Underprescription or Overprescription of Energy Needs in Critically Ill Mechanically Ventilated Adults as Determined by Indirect Calorimetry: A Systematic Literature Review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40: 212–225
- [68] Singer P, Anbar R, Cohen J et al. The tight calorie control study (TICACOS): a prospective, randomized, controlled pilot study of nutritional support in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2011; 37: 601–609
- [69] Allingstrup MJ, Kondrup J, Wiis J et al. Early goal-directed nutrition versus standard of care in adult intensive care patients: the single-centre, randomised, outcome assessor-blinded EAT-ICU trial. *Intensive Care Med* 2017; 43: 1637–1647
- [70] Müller MJ, Bosy-Westphal A, Klaus S et al. World Health Organization equations have shortcomings for predicting resting energy expenditure in persons from a modern, affluent population: generation of a new reference standard from a retrospective analysis of a German database of resting energy expenditure. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1379–1390
- [71] Weijs PJ, Stapel SN, de Groot SD et al. Optimal protein and energy nutrition decreases mortality in mechanically ventilated, critically ill patients: a prospective observational cohort study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36: 60–68
- [72] Weijs PJ, Looijaard WG, Beishuizen A et al. Early high protein intake is associated with low mortality and energy overfeeding with high mortality in non-septic mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care* 2014; 18: 701
- [73] Zusman O, Theilla M, Cohen J et al. Resting energy expenditure, calorie and protein consumption in critically ill patients: a retrospective cohort study. *Crit Care* 2016; 20: 367

- [74] Zusman O, Singer P. Resting energy expenditure and optimal nutrition in critical care: how to guide our calorie prescriptions. *Crit Care* 2017; 21: 128
- [75] Kristensen J. Energy expenditure and changes in body composition during exercise-based rehabilitation. *J R Army Med Corps* 2013; 159: 30–34
- [76] Mehta NM, Smallwood CD, Joosten KF et al. Accuracy of a simplified equation for energy expenditure based on bedside volumetric carbon dioxide elimination measurement – a two-center study. *Clin Nutr* 2015; 34: 151–155
- [77] Pielmeier U, Andreassen S. VCO₂ calorimetry is a convenient method for improved assessment of energy expenditure in the intensive care unit. *Crit Care* 2016; 20: 224
- [78] Rousing ML, Hahn-Pedersen MH, Andreassen S et al. Energy expenditure in critically ill patients estimated by population-based equations, indirect calorimetry and CO₂-based indirect calorimetry. *Ann Intensive Care* 2016; 6: 16
- [79] Stapel SN, de Grooth HJ, Alimohamad H et al. Ventilator-derived carbon dioxide production to assess energy expenditure in critically ill patients: proof of concept. *Crit Care* 2015; 19: 370
- [80] De Waele E, Honoré PM, Spapen HD. VCO₂ calorimetry: stop tossing stones, it's time for building. *Crit Care* 2016; 20: 399
- [81] Oshima T, Graf S, Heidegger CP et al. Can calculation of energy expenditure based on CO₂ measurements replace indirect calorimetry? *Crit Care* 2017; 21: 13
- [82] Hartl WH, Jauch KW. Metabolic self-destruction in critically ill patients: origins, mechanisms and therapeutic principles. *Nutrition* 2014; 30: 261–267
- [83] Millward DJ. Macronutrient intakes as determinants of dietary protein and amino acid adequacy. *J Nutr* 2004; 134: 1588S–1596S
- [84] Yu YM, Wagner DA, Walesreswski JC et al. A kinetic study of leucine metabolism in severely burned patients. Comparison between a conventional and branched-chain amino acid-enriched nutritional therapy. *Ann Surg* 1988; 207: 421–429
- [85] Clowes GH, Randall HT, Cha CJ. Amino acid and energy metabolism in septic and traumatized patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1980; 4: 195–205
- [86] Clowes GH, Heideman M, Lindberg B et al. Effects of parenteral alimentation on amino acid metabolism in septic patients. *Surgery* 1980; 88: 531–543
- [87] Iapichino G. [Metabolic aspects of stress: characteristics of trauma and sepsis]. *Minerva Anestesiol* 1990; 56: 479
- [88] Ishibashi N, Plank LD, Sando K et al. Optimal protein requirements during the first 2 weeks after the onset of critical illness. *Crit Care Med* 1998; 26: 1529–1535
- [89] Leverve X, Guignier M, Carpentier F et al. Effect of parenteral nutrition on muscle amino acid output and 3-methylhistidine excretion in septic patients. *Metabolism* 1984; 33: 471–477
- [90] Davis TK, Neumayr T, Geile K et al. Citrate anticoagulation during continuous renal replacement therapy in pediatric critical care. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15: 471–485
- [91] Oudemans-van Straaten HM, Ostermann M. Bench-to-bedside review: Citrate for continuous renal replacement therapy, from science to practice. *Crit Care* 2012; 16: 249
- [92] Charrière M, Ridley E, Hastings J et al. Propofol sedation substantially increases the caloric and lipid intake in critically ill patients. *Nutrition* 2017; 42: 64–68
- [93] Bousie E, van Blokland D, Lammers HJ et al. Relevance of non-nutritional calories in mechanically ventilated critically ill patients. *Eur J Clin Nutr* 2016; 70: 1443–1450
- [94] Kreymann KG, de Heer G, Felbinger T et al. [Nutrition of critically ill patients in intensive care]. *Internist (Berl)* 2007; 48: 1084–1092
- [95] Elke G, Wang M, Weiler N et al. Close to recommended caloric and protein intake by enteral nutrition is associated with better clinical outcome of critically ill septic patients: secondary analysis of a large international nutrition database. *Crit Care* 2014; 18: R29
- [96] Alberda C, Gramlich L, Jones N et al. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1728–1737
- [97] Bellomo R, Cass A, Cole L et al. Calorie intake and patient outcomes in severe acute kidney injury: findings from The Randomized Evaluation of Normal vs. Augmented Level of Replacement Therapy (RENAL) study trial. *Crit Care* 2014; 18: R45
- [98] Crosara IC, Mélot C, Preiser JC. A J-shaped relationship between caloric intake and survival in critically ill patients. *Ann Intensive Care* 2015; 5: 37
- [99] Elke G, Kuhnt E, Ragaller M et al. Enteral nutrition is associated with improved outcome in patients with severe sepsis. A secondary analysis of the VISEP trial. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2013; 108: 223–233
- [100] Kutsogiannis J, Alberda C, Gramlich L et al. Early use of supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Crit Care Med* 2011; 39: 2691–2699
- [101] Arabi YM, Haddad SH, Tamim HM et al. Near-target caloric intake in critically ill medical-surgical patients is associated with adverse outcomes. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010; 34: 280–288
- [102] Al-Dorzi HM, Albarrak A, Ferwana M et al. Lower versus higher dose of enteral caloric intake in adult critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2016; 20: 358
- [103] Chelkeba L, Mojtahedzadeh M, Mekonnen Z. Effect of Calories Delivered on Clinical Outcomes in Critically Ill Patients: Systemic Review and Meta-analysis. *Indian J Crit Care Med* 2017; 21: 376–390
- [104] Marik PE, Hooper MH. Normocaloric versus hypocaloric feeding on the outcomes of ICU patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2016; 42: 316–323
- [105] Parikh HG, Miller A, Chapman M et al. Calorie delivery and clinical outcomes in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Resusc* 2016; 18: 17–24
- [106] Phan KA, Dux CM, Osland EJ et al. Effect of hypocaloric normoprotein or trophic feeding versus target full enteral feeding on patient outcomes in critically ill adults: a systematic review. *Anaesth Intensive Care* 2017; 45: 663–675
- [107] Ridley EJ, Davies AR, Hodgson CL et al. Delivery of full predicted energy from nutrition and the effect on mortality in critically ill adults: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Nutr* 2017; pii: S0261–5614(17)31358 [Epub ahead of print]
- [108] Braunschweig CA, Sheean PM, Peterson SJ et al. Intensive nutrition in acute lung injury: a clinical trial (INTACT). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015; 39: 13–20
- [109] Bauer P, Charpentier C, Bouchet C et al. Parenteral with enteral nutrition in the critically ill. *Intensive Care Med* 2000; 26: 893–900
- [110] Hartl WH, Parhofer KG, Kuppinger D et al. S3-Guideline of the German Society for Nutritional Medicine (DGEM) in Cooperation with the GESKES and the AKE. Monitoring of Artificial Nutrition: Specific Aspects. *Aktuel Ernährungsmed* 2013; 38: e90–e100
- [111] Doig GS, Simpson F, Heighes PT et al. Restricted versus continued standard caloric intake during the management of refeeding syndrome in critically ill adults: a randomised, parallel-group, multicentre, single-blind controlled trial. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 943–952
- [112] Deer RR, Volpi E. Protein intake and muscle function in older adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015; 18: 248–253

- [113] Deutz NE, Bauer JM, Barazzoni R et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin Nutr* 2014; 33: 929–936
- [114] Mechanick JL, Berger MM. Chronic critical illness nutritional requirements: more, less, or just different. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014; 17: 162–163
- [115] Moore FA, Phillips SM, McClain CJ et al. Nutrition Support for Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome. *Nutr Clin Pract* 2017; 32: 1215–1275
- [116] Heyland DK, Cahill N, Day AG. Optimal amount of calories for critically ill patients: depends on how you slice the cake. *Crit Care Med* 2011; 39: 2619–2626
- [117] Murray MJ, Murray AB, Murray NJ et al. Infections during severe primary undernutrition and subsequent refeeding: paradoxical findings. *Aust N Z J Med* 1995; 25: 507–511
- [118] Wirth R, Diekmann R, Janssen G et al. [Refeeding syndrome: Pathophysiology, risk factors, prevention, and treatment]. *Internist (Berl)* 2018; 59: 326–333
- [119] Jie B, Jiang ZM, Nolan MT et al. Impact of preoperative nutritional support on clinical outcome in abdominal surgical patients at nutritional risk. *Nutrition* 2012; 28: 1022–1027
- [120] Taylor SJ, Fettes SB, Jewkes C et al. Prospective, randomized, controlled trial to determine the effect of early enhanced enteral nutrition on clinical outcome in mechanically ventilated patients suffering head injury. *Crit Care Med* 1999; 27: 2525–2531
- [121] Kreymann KG, DeLegge MH, Luft G et al. A nutrition strategy for obese ICU patients with special consideration for the reference of protein. *Clin Nutr ESPEN* 2015; 10: e160–e166
- [122] Peterson CM, Thomas DM, Blackburn GL et al. Universal equation for estimating ideal body weight and body weight at any BMI. *Am J Clin Nutr* 2016; 103: 1197–1203
- [123] Im Internet: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thema/tisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003099004.pdf?__blob=publicationFile (Letzter Zugriff: 14.07.2018)
- [124] Hoffer LJ. How much protein do parenteral amino acid mixtures provide. *Am J Clin Nutr* 2011; 94: 1396–1398
- [125] Hurt RT, McClave SA, Martindale RG et al. Summary Points and Consensus Recommendations From the International Protein Summit. *Nutr Clin Pract* 2017; 32: 1425–1515
- [126] Bellomo R, Cass A, Cole L et al. Daily protein intake and patient outcomes in severe acute kidney injury: findings of the randomized evaluation of normal versus augmented level of replacement therapy (RENAL) trial. *Blood Purif* 2014; 37: 325–334
- [127] Koekkoek WACK, van Setten CHC, Olthof LE et al. Timing of PROTein Intake and clinical outcomes of adult critically ill patients on prolonged mechanical VENTilation: The PROTINVENT retrospective study. *Clin Nutr* 2018; Feb 17. pii: S0261-5614(18)30075-X. doi:10.1016/j.clnu.2018.02.012 [Epub ahead of print]
- [128] Braunschweig CL, Freels S, Sheean PM et al. Role of timing and dose of energy received in patients with acute lung injury on mortality in the Intensive Nutrition in Acute Lung Injury Trial (INTACT): a post hoc analysis. *Am J Clin Nutr* 2017; 105: 411–416
- [129] Mesejo A, Acosta JA, Ortega C et al. Comparison of a high-protein disease-specific enteral formula with a high-protein enteral formula in hyperglycemic critically ill patients. *Clin Nutr* 2003; 22: 295–305
- [130] Ferrie S, Allman-Farinelli M, Daley M et al. Protein Requirements in the Critically Ill: A Randomized Controlled Trial Using Parenteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40: 795–805
- [131] Rugeles SJ, Rueda JD, Díaz CE et al. Hyperproteic hypocaloric enteral nutrition in the critically ill patient: A randomized controlled clinical trial. *Indian J Crit Care Med* 2013; 17: 343–349
- [132] Doig GS, Simpson F, Bellomo R et al. Intravenous amino acid therapy for kidney function in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2015; 41: 1197–1208
- [133] Davies ML, Chapple LS, Chapman MJ et al. Protein delivery and clinical outcomes in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Resusc* 2017; 19: 117–127
- [134] Casaer MP, Wilmer A, Hermans G et al. Role of disease and macronutrient dose in the randomized controlled EPaNIC trial: a post hoc analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 247–255
- [135] Vanhorebeek I, Verbruggen S, Casaer MP et al. Effect of early supplemental parenteral nutrition in the paediatric ICU: a preplanned observational study of post-randomisation treatments in the PEPaNIC trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 475–483
- [136] Allingstrup MJ, Esmailzadeh N, Wilkens Knudsen A et al. Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients. *Clin Nutr* 2012; 31: 462–468
- [137] Bauer J, Biolo G, Cederholm T et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14: 542–559
- [138] Morton RW, Murphy KT, McKellar SR et al. A systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of protein supplementation on resistance training-induced gains in muscle mass and strength in healthy adults. *Br J Sports Med* 2018; 52: 376–384
- [139] Wolfe RR, Goodenough RD, Burke JF et al. Response of protein and urea kinetics in burn patients to different levels of protein intake. *Ann Surg* 1983; 197: 163–171
- [140] Collins S, Myatt M, Golden B. Dietary treatment of severe malnutrition in adults. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 193–199
- [141] Scheinkestel CD, Kar L, Marshall K et al. Prospective randomized trial to assess caloric and protein needs of critically ill, anuric, ventilated patients requiring continuous renal replacement therapy. *Nutrition* 2003; 19: 909–916
- [142] Bellomo R, Tan HK, Bhonagiri S et al. High protein intake during continuous hemodiafiltration: impact on amino acids and nitrogen balance. *Int J Artif Organs* 2002; 25: 261–268
- [143] Garlick PJ, McNurlan MA, Patlak CS. Adaptation of protein metabolism in relation to limits to high dietary protein intake. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53 (Suppl. 01): S34–43
- [144] Druml W, Contzen B, Joannidis M et al. S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der AKE, der GESKES und der DGfN. *Aktuell Ernährungsmed* 2015; 40: 21–37
- [145] Lim VS, Ikizler TA, Raj DS et al. Does hemodialysis increase protein breakdown? Dissociation between whole-body amino acid turnover and regional muscle kinetics. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 862–868
- [146] Druml W. Metabolic aspects of continuous renal replacement therapies. *Kidney Int Suppl* 1999; 72: S56–61
- [147] Frankenfield DC, Badellino MM, Reynolds HN et al. Amino acid loss and plasma concentration during continuous hemodiafiltration. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1993; 17: 551–561
- [148] UMBER A, Wolley MJ, Golper TA et al. Amino acid losses during sustained low efficiency dialysis in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin Nephrol* 2014; 81: 93–99
- [149] Yokomatsu A, Fujikawa T, Toya Y et al. Loss of amino acids into dialysate during hemodialysis using hydrophilic and nonhydrophilic polyester-polymer alloy and polyacrylonitrile membrane dialyzers. *Ther Apher Dial* 2014; 18: 340–346
- [150] Wiesen P, Van Overmeire L, Delanaye P et al. Nutrition disorders during acute renal failure and renal replacement therapy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35: 217–222
- [151] Hartl WH, Alpers DH. The trophic effects of substrate, insulin, and the route of administration on protein synthesis and the preservation of small bowel mucosal mass in large mammals. *Clin Nutr* 2011; 30: 20–27

- [152] Barret JP, Jeschke MG, Herndon DN. Fatty infiltration of the liver in severely burned pediatric patients: autopsy findings and clinical implications. *J Trauma* 2001; 51: 736–739
- [153] Harvey SE, Parrott F, Harrison DA et al. Trial of the Route of Early Nutritional Support in Critically Ill Adults. *N Engl J Med* 2014; 371: 1673–1684
- [154] Reignier J, Boisramé-Helms J, Brisard L et al. Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRI-REA-2). *Lancet* 2017; 391: 133–143
- [155] Elke G, van Zanten AR, Lemieux M et al. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2016; 20: 117
- [156] Harvey SE, Parrott F, Harrison DA et al. A multicentre, randomised controlled trial comparing the clinical effectiveness and cost-effectiveness of early nutritional support via the parenteral versus the enteral route in critically ill patients (CALORIES). *Health Technol Assess* 2016; 20: 1–144
- [157] Piton G, Belon F, Cypriani B et al. Enterocyte damage in critically ill patients is associated with shock condition and 28-day mortality. *Crit Care Med* 2013; 41: 2169–2176
- [158] de Haan JJ, Lubbers T, Derikx JP et al. Rapid development of intestinal cell damage following severe trauma: a prospective observational cohort study. *Crit Care* 2009; 13: R86
- [159] Salloom RM, Copeland EM, Souba WW. Brush border transport of glutamine and other substrates during sepsis and endotoxemia. *Ann Surg* 1991; 213: 401–409; discussion 409
- [160] Ali Abdelhamid Y, Cousins CE, Sim JA et al. Effect of Critical Illness on Triglyceride Absorption. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015; 39: 966–972
- [161] Chapman MJ, Deane AM. Gastrointestinal dysfunction relating to the provision of nutrition in the critically ill. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015; 18: 207–212
- [162] Million M, Diallo A, Raoult D. Gut microbiota and malnutrition. *Microb Pathog* 2017; 106: 127–138
- [163] McClave SA, Martindale RG, Rice TW et al. Feeding the critically ill patient. *Crit Care Med* 2014; 42: 2600–2610
- [164] Melis M, Fichera A, Ferguson MK. Bowel necrosis associated with early jejunal tube feeding: A complication of postoperative enteral nutrition. *Arch Surg* 2006; 141: 701–704
- [165] Scaife CL, Saffle JR, Morris SE. Intestinal obstruction secondary to enteral feedings in burn trauma patients. *J Trauma* 1999; 47: 859–863
- [166] Schloerb PR, Wood JG, Casillan AJ et al. Bowel necrosis caused by water in jejunal feeding. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004; 28: 27–29
- [167] Bruns BR, Kozar RA. Feeding the Postoperative Patient on Vasopressor Support: Feeding and Pressor Support. *Nutr Clin Pract* 2016; 31: 14–17
- [168] Mongardon N, Singer M. The evolutionary role of nutrition and metabolic support in critical illness. *Crit Care Clin* 2010; 26: 443–450
- [169] Patel JJ, Kozeniecki M, Biesboer A et al. Early Trophic Enteral Nutrition Is Associated With Improved Outcomes in Mechanically Ventilated Patients With Septic Shock: A Retrospective Review. *J Intensive Care Med* 2016; 31: 471–477
- [170] Yang S, Wu X, Yu W et al. Early enteral nutrition in critically ill patients with hemodynamic instability: an evidence-based review and practical advice. *Nutr Clin Pract* 2014; 29: 90–96
- [171] Flordelis Lasiera JL, Pérez-Vela JL, Umezawa Makikado LD et al. Early enteral nutrition in patients with hemodynamic failure following cardiac surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015; 39: 154–162
- [172] Piton G, Cypriani B, Regnard J et al. Catecholamine use is associated with enterocyte damage in critically ill patients. *Shock* 2015; 43: 437–442
- [173] Kozeniecki M, McAndrew N, Patel JJ. Process-Related Barriers to Optimizing Enteral Nutrition in a Tertiary Medical Intensive Care Unit. *Nutr Clin Pract* 2016; 31: 80–85
- [174] Alkhawaja S, Martin C, Butler RJ et al. Post-pyloric versus gastric tube feeding for preventing pneumonia and improving nutritional outcomes in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD008875
- [175] Li Z, Qi J, Zhao X et al. Risk-Benefit Profile of Gastric vs Transpyloric Feeding in Mechanically Ventilated Patients: A Meta-Analysis. *Nutr Clin Pract* 2016; 31: 91–98
- [176] Deane AM, Adam MD, Dhaliwal R et al. Comparisons between intra-gastric and small intestinal delivery of enteral nutrition in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2013; 17: R125
- [177] Wang D, Zheng SQ, Chen XC et al. Comparisons between small intestinal and gastric feeding in severe traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurosurg* 2015; 123: 1194–1201
- [178] Alhazzani W, Almasoud A, Jaeschke R et al. Small bowel feeding and risk of pneumonia in adult critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2013; 17: R127
- [179] Schlein K. Gastric Versus Small Bowel Feeding in Critically Ill Adults. *Nutr Clin Pract* 2016; 31: 514–522
- [180] Lee JS, Kwok T, Chui PY et al. Can continuous pump feeding reduce the incidence of pneumonia in nasogastric tube-fed patients? A randomized controlled trial. *Clin Nutr* 2010; 29: 453–458
- [181] MacLeod JB, Lefton J, Houghton D et al. Prospective randomized control trial of intermittent versus continuous gastric feeds for critically ill trauma patients. *J Trauma* 2007; 63: 57–61
- [182] Steevens EC, Lipscomb AF, Poole GV et al. Comparison of continuous vs intermittent nasogastric enteral feeding in trauma patients: perceptions and practice. *Nutr Clin Pract* 2002; 17: 118–122
- [183] Kadamani I, Itani M, Zahran E et al. Incidence of aspiration and gastrointestinal complications in critically ill patients using continuous versus bolus infusion of enteral nutrition: a pseudo-randomised controlled trial. *Aust Crit Care* 2014; 27: 188–193
- [184] Marik PE. Feeding critically ill patients the right ‘why’: thinking outside of the box. A personal view. *Ann Intensive Care* 2015; 5: 51
- [185] Evans DC, Forbes R, Jones C et al. Continuous versus bolus tube feeds: Does the modality affect glycemic variability, tube feeding volume, caloric intake, or insulin utilization. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2016; 6: 9–15
- [186] Patel JJ, Rosenthal MD, Heyland DK. Intermittent versus continuous feeding in critically ill adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2018; 21: 116–120
- [187] Brenner W, Hendrix TR, McHugh PR. Regulation of the gastric emptying of glucose. *Gastroenterology* 1983; 85: 76–82
- [188] Meyer JH, Ohashi H, Jehn D et al. Size of liver particles emptied from the human stomach. *Gastroenterology* 1981; 80: 1489–1496
- [189] Bonten MJ, Gaillard CA, van der Hulst R et al. Intermittent enteral feeding: the influence on respiratory and digestive tract colonization in mechanically ventilated intensive-care-unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 394–399
- [190] Gowardman J, Sleight J, Barnes N et al. Intermittent enteral nutrition – a comparative study examining the effect on gastric pH and microbial colonization rates. *Anaesth Intensive Care* 2003; 31: 28–33
- [191] Spilker CA, Hinthorn DR, Pingleton SK. Intermittent enteral feeding in mechanically ventilated patients. The effect on gastric pH and gastric cultures. *Chest* 1996; 110: 243–248

- [192] Bein T, Bischoff M, Brückner U et al. S2e guideline: positioning and early mobilisation in prophylaxis or therapy of pulmonary disorders: Revision 2015: S2e guideline of the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (DGAI). *Anaesthesist* 2015; 64 (Suppl. 01): 1–26
- [193] Guérin C, Reigner J, Richard JC et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 2159–2168
- [194] Linn DD, Beckett RD, Foellinger K. Administration of enteral nutrition to adult patients in the prone position. *Intensive Crit Care Nurs* 2015; 31: 38–43
- [195] Reigner J, Thenoz-Jost N, Fiancette M et al. Early enteral nutrition in mechanically ventilated patients in the prone position. *Crit Care Med* 2004; 32: 94–99
- [196] Reigner J, Dimet J, Martin-Lefevre L et al. Before-after study of a standardized ICU protocol for early enteral feeding in patients turned in the prone position. *Clin Nutr* 2010; 29: 210–216
- [197] Saez de la Fuente I, Saez de la Fuente J, Quintana Estelles MD et al. Enteral Nutrition in Patients Receiving Mechanical Ventilation in a Prone Position. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40: 250–255
- [198] van der Voort PH, Zandstra DF. Enteral feeding in the critically ill: comparison between the supine and prone positions: a prospective crossover study in mechanically ventilated patients. *Crit Care* 2001; 5: 216–220
- [199] Burlew CC, Moore EE, Cuschieri J et al. Who should we feed? Western Trauma Association multi-institutional study of enteral nutrition in the open abdomen after injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73: 1380–1387; discussion 1387
- [200] Collier B, Guillaumondegui O, Cotton B et al. Feeding the open abdomen. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2007; 31: 410–415
- [201] Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ. Does the evidence support a survival benefit of albumin infusion in patients with cirrhosis undergoing large-volume paracentesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11: 191–192
- [202] Plauth M, Schütz T, Pirlich M et al. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES, der AKE und der DGVS. *Aktuel Ernährungsmed* 2014; 39: e1–e42
- [203] Westhoff M, Schönhofer B, Neumann P et al. [Noninvasive Mechanical Ventilation in Acute Respiratory Failure]. *Pneumologie* 2015; 69: 719–756
- [204] Kogo M, Nagata K, Morimoto T et al. Enteral Nutrition During Noninvasive Ventilation: We Should Go Deeper in the Investigation – Reply. *Respir Care* 2017; 62: 1119–1120
- [205] Kogo M, Nagata K, Morimoto T et al. Enteral Nutrition Is a Risk Factor for Airway Complications in Subjects Undergoing Noninvasive Ventilation for Acute Respiratory Failure. *Respir Care* 2017; 62: 459–467
- [206] Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS et al. Effect of Noninvasive Ventilation Delivered by Helmet vs Face Mask on the Rate of Endotracheal Intubation in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 2435–2441
- [207] Terzi N, Darmon M, Reigner J et al. Initial nutritional management during noninvasive ventilation and outcomes: a retrospective cohort study. *Crit Care* 2017; 21: 293
- [208] Weimann A, Breitenstein S, Breuer JP et al. [Clinical nutrition in surgery. Guidelines of the German Society for Nutritional Medicine]. *Chirurg* 2014; 85: 320–326
- [209] Wirth RD, Jäger R, Warnecke M et al. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES, der AKE, der DGN und der DGG. *Klinische Ernährung in der Neurologie –. Aktuel Ernährungsmed* 2013; 38: e49–e89
- [210] Weimann A, Braunert M, Müller T et al. Feasibility and safety of needle catheter jejunostomy for enteral nutrition in surgically treated severe acute pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004; 28: 324–327
- [211] Chapman MJ, Nguyen NQ, Deane AM. Gastrointestinal dysmotility: evidence and clinical management. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013; 16: 209–216
- [212] Li EC, Esterly JS, Pohl S et al. Drug-induced QT-interval prolongation: considerations for clinicians. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 684–701
- [213] Reintam Blaser A, Malbrain ML, Starkopf J et al. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems. *Intensive Care Med* 2012; 38: 384–394
- [214] MacLaren R, Kiser TH, Fish DN et al. Erythromycin vs metoclopramide for facilitating gastric emptying and tolerance to intragastric nutrition in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32: 412–419
- [215] Nguyen NQ, Chapman M, Fraser RJ et al. Prokinetic therapy for feed intolerance in critical illness: one drug or two. *Crit Care Med* 2007; 35: 2561–2567
- [216] Taylor SJ, Allan K, McWilliam H et al. A randomised controlled feasibility and proof-of-concept trial in delayed gastric emptying when metoclopramide fails: We should revisit nasointestinal feeding versus dual prokinetic treatment: Achieving goal nutrition in critical illness and delayed gastric emptying: Trial of nasointestinal feeding versus nasogastric feeding plus prokinetics. *Clin Nutr ESPEN* 2016; 14: 1–8
- [217] Lewis K, Alqahtani Z, McIntyre L et al. The efficacy and safety of prokinetic agents in critically ill patients receiving enteral nutrition: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2016; 20: 259
- [218] Gholipour Baradari A, Alipour A, Firouzian A et al. A Double-Blind Randomized Clinical Trial Comparing the Effect of Neostigmine and Metoclopramide on Gastric Residual Volume of Mechanically Ventilated ICU Patients. *Acta Inform Med* 2016; 24: 385–389
- [219] de Brito-Ashurst I, Preiser JC. Diarrhea in Critically Ill Patients: The Role of Enteral Feeding. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40: 913–923
- [220] Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 920–924
- [221] Heidegger CP, Graf S, Perneger T et al. The burden of diarrhea in the intensive care unit (ICU-BD). A survey and observational study of the caregivers' opinions and workload. *Int J Nurs Stud* 2016; 59: 163–168
- [222] Tirlapur N, Puthucherry ZA, Cooper JA et al. Diarrhoea in the critically ill is common, associated with poor outcome, and rarely due to *Clostridium difficile*. *Sci Rep* 2016; 6: 24691
- [223] Thibault R, Graf S, Clerc A et al. Diarrhoea in the ICU: respective contribution of feeding and antibiotics. *Crit Care* 2013; 17: R153
- [224] Ferrie S, East V. Managing diarrhoea in intensive care. *Aust Crit Care* 2007; 20: 7–13
- [225] Montejo JC. Enteral nutrition-related gastrointestinal complications in critically ill patients: a multicenter study. The Nutritional and Metabolic Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units. *Crit Care Med* 1999; 27: 1447–1453
- [226] Halmos EP. Role of FODMAP content in enteral nutrition-associated diarrhea. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 (Suppl. 04): 25–28
- [227] Jakob SM, Bütikofer L, Berger D et al. A randomized controlled pilot study to evaluate the effect of an enteral formulation designed to improve gastrointestinal tolerance in the critically ill patient – the SPIRIT trial. *Crit Care* 2017; 21: 140
- [228] Weimann A, Braga M, Carli F et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr* 2017; 36: 623–650
- [229] Yang G, Wu XT, Zhou Y et al. Application of dietary fiber in clinical enteral nutrition: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3935–3938

- [230] Kamarul Zaman M, Chin KF, Rai V et al. Fiber and prebiotic supplementation in enteral nutrition: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5372–5381
- [231] Chittawatanarat K, Pokawinpuadun P, Polbhakdee Y. Mixed fibers diet in surgical ICU septic patients. *Asia Pac J Clin Nutr* 2010; 19: 458–464
- [232] Spapen H, Diltoer M, Van Malderen C et al. Soluble fiber reduces the incidence of diarrhea in septic patients receiving total enteral nutrition: a prospective, double-blind, randomized, and controlled trial. *Clin Nutr* 2001; 20: 301–305
- [233] Hart GK, Dobb GJ. Effect of a fecal bulking agent on diarrhea during enteral feeding in the critically ill. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1988; 12: 465–468
- [234] Heather DJ, Howell L, Montana M et al. Effect of a bulk-forming cathartic on diarrhea in tube-fed patients. *Heart Lung* 1991; 20: 409–413
- [235] Rushdi TA, Pichard C, Khater YH. Control of diarrhea by fiber-enriched diet in ICU patients on enteral nutrition: a prospective randomized controlled trial. *Clin Nutr* 2004; 23: 1344–1352
- [236] Shimizu K, Ogura H, Asahara T et al. Gastrointestinal dysmotility is associated with altered gut flora and septic mortality in patients with severe systemic inflammatory response syndrome: a preliminary study. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 330–335, e157
- [237] Joint FAO Working Group. Guidelines for the evaluation of probiotics in food: report of a joint fao/who working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. In Internet: http://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf (Letzter Zugriff: 14.07.2018)
- [238] Wischmeyer PE, McDonald D, Knight R. Role of the microbiome, probiotics, and 'dysbiosis therapy' in critical illness. *Curr Opin Crit Care* 2016; 22: 347–353
- [239] Gu WJ, Deng T, Gong YZ et al. The effects of probiotics in early enteral nutrition on the outcomes of trauma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013; 37: 310–317
- [240] Falcão de Arruda IS, de Aguiar-Nascimento JE. Benefits of early enteral nutrition with glutamine and probiotics in brain injury patients. *Clin Sci (Lond)* 2004; 106: 287–292
- [241] Manzanares W, Lemieux M, Langlois PL et al. Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2016; 19: 262
- [242] Weng H, Li JG, Mao Z et al. Probiotics for Preventing Ventilator-Associated Pneumonia in Mechanically Ventilated Patients: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis. *Front Pharmacol* 2017; 8: 717
- [243] Bo L, Li J, Tao T et al. Probiotics for preventing ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD009066
- [244] Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 651–659
- [245] Lherm T, Monet C, Nougère B et al. Seven cases of fungemia with *Saccharomyces boulardii* in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2002; 28: 797–801
- [246] Heidegger CP, Berger MM, Graf S et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2013; 381: 385–393
- [247] Heyland DK, MacDonald S, Keefe L et al. Total parenteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis. *JAMA* 1998; 280: 2013–2019
- [248] Braunschweig CL, Levy P, Sheehan PM et al. Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 534–542
- [249] Elke G, Schadler D, Engel C et al. Current practice in nutritional support and its association with mortality in septic patients – results from a national, prospective, multicenter study. *Crit Care Med* 2008; 36: 1762–1767
- [250] Casaer MP, Mesotten D, Hermans G et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011; 365: 506–517
- [251] Doig GS, Simpson F, Sweetman EA et al. Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition: a randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309: 2130–2138
- [252] Boullata JJ, Gilbert K, Sacks G et al. A.S.P.E.N. clinical guidelines: parenteral nutrition ordering, order review, compounding, labeling, and dispensing. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014; 38: 334–377
- [253] Kochevar M, Guenter P, Holcombe B et al. ASPEN statement on parenteral nutrition standardization. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2007; 31: 441–448
- [254] Pontes-Arruda A, Dos Santos MC, Martins LF et al. Influence of parenteral nutrition delivery system on the development of bloodstream infections in critically ill patients: an international, multicenter, prospective, open-label, controlled study – EPICOS study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36: 574–586
- [255] Turpin RS, Canada T, Rosenthal V et al. Bloodstream infections associated with parenteral nutrition preparation methods in the United States: a retrospective, large database analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36: 169–176
- [256] Pontes-Arruda A, Zaloga G, Wischmeyer P et al. Is there a difference in bloodstream infections in critically ill patients associated with ready-to-use versus compounded parenteral nutrition. *Clin Nutr* 2012; 31: 728–734
- [257] Yu J, Wu G, Tang Y et al. Efficacy, Safety, and Preparation of Standardized Parenteral Nutrition Regimens: Three-Chamber Bags vs Compounded Monobags – A Prospective, Multicenter, Randomized, Single-Blind Clinical Trial. *Nutr Clin Pract* 2017; 32: 545–551
- [258] Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) am Robert Koch-Institut (RKI). Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen. Teil 1 – Nichtgetunnelte zentralvenöse Katheter. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2017; 60: 171–206
- [259] Nothacker M, Khan C, Koltermann K et al. Evidenzbericht Analyse von Metaanalysen zur perioperativen klinischen Ernährung. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin; 2012: In Internet: <http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/literatur/evidenzbericht-bewertung-metaanalysen-perioperativer-kuenstlicher-ernaehrung.pdf> (Letzter Zugriff: 14.07.2018)
- [260] Hamani D, Kuhn M, Charrueau C et al. Interactions between ω 3 polyunsaturated fatty acids and arginine on nutritional and immunological aspects in severe inflammation. *Clin Nutr* 2010; 29: 654–662
- [261] Galbán C, Montejó JC, Mesejo A et al. An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000; 28: 643–648
- [262] Heyland DK, Novak F, Drover JW et al. Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA* 2001; 286: 944–953
- [263] Montejó JC, Zarazaga A, López-Martínez J et al. Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr* 2003; 22: 221–233
- [264] Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in high-risk surgical patients: a systematic review and analysis of the literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010; 34: 378–386
- [265] Beale RJ, Sherry T, Lei K et al. Early enteral supplementation with key pharmacutrients improves Sequential Organ Failure Assessment score in critically ill patients with sepsis: outcome of a randomized, controlled, double-blind trial. *Crit Care Med* 2008; 36: 131–144
- [266] van Zanten AR, Sztark F, Kaisers UX et al. High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard high-

- protein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 514–524
- [267] Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. Enteral Nutrition in ARDS Study Group. *Crit Care Med* 1999; 27: 1409–1420
- [268] Singer P, Theilla M, Fisher H et al. Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2006; 34: 1033–1038
- [269] Pontes-Arruda A, Aragão AM, Albuquerque JD. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 2325–2333
- [270] Pontes-Arruda A, Demichele S, Seth A et al. The use of an inflammation-modulating diet in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of outcome data. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32: 596–605
- [271] Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT et al. Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. *JAMA* 2011; 306: 1574–1581
- [272] Li C, Bo L, Liu W et al. Enteral Immunomodulatory Diet (Omega-3 Fatty Acid, γ-Linolenic Acid and Antioxidant Supplementation) for Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2015; 7: 5572–5585
- [273] Santacruz CA, Orbegoza D, Vincent JL et al. Modulation of Dietary Lipid Composition During Acute Respiratory Distress Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015; 39: 837–846
- [274] Westman EC. Is dietary carbohydrate essential for human nutrition. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 951–953; author reply 953
- [275] Barazzoni R, Deutz NE, Biolo G et al. Carbohydrates and insulin resistance in clinical nutrition: Recommendations from the ESPEN expert group. *Clin Nutr* 2017; 36: 355–363
- [276] Keller U. [The sugar substitutes fructose and sorbitol: an unnecessary risk in parenteral nutrition]. *Schweiz Med Wochenschr* 1989; 119: 101–106
- [277] Ladefoged K, Berthelsen P, Bröckner-Nielsen J et al. Fructose, xylitol and glucose in total parenteral nutrition. *Intensive Care Med* 1982; 8: 19–23
- [278] Leutenegger AF, Goschke H, Stutz K et al. Comparison between glucose and a combination of glucose, fructose, and xylitol as carbohydrates for total parenteral nutrition of surgical intensive care patients. *Am J Surg* 1977; 133: 199–205
- [279] Preiser JC, Ichai C, Orban JC et al. Metabolic response to the stress of critical illness. *Br J Anaesth* 2014; 113: 945–954
- [280] Preiser JC, van Zanten AR, Berger MM et al. Metabolic and nutritional support of critically ill patients: consensus and controversies. *Crit Care* 2015; 19: 35
- [281] Mundi MS, Nystrom EM, Hurley DL et al. Management of Parenteral Nutrition in Hospitalized Adult Patients [Formula: see text]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2017; 41: 535–549
- [282] Chambrier C, Laville M, Rhzioual Berrada K et al. Insulin sensitivity of glucose and fat metabolism in severe sepsis. *Clin Sci (Lond)* 2000; 99: 321–328
- [283] Saeed M, Carlson GL, Little RA et al. Selective impairment of glucose storage in human sepsis. *Br J Surg* 1999; 86: 813–821
- [284] Ayers P, Adams S, Boullata J et al. A.S.P.E.N. parenteral nutrition safety consensus recommendations: translation into practice. *Nutr Clin Pract* 2014; 29: 277–282
- [285] Bolder U, Ebener C, Hauner H et al. 5. Kohlenhydrate. Leitlinie Parenterale Ernährung der DGEM. *Aktuel Ernährungsmed* 2007; 32: S18–S21
- [286] Mirtallo J, Canada T, Johnson D et al. Safe practices for parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004; 28: S39–70
- [287] Bier DM, Brosnan JT, Flatt JP et al. Report of the IDECG Working Group on lower and upper limits of carbohydrate and fat intake. International Dietary Energy Consultative Group. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53 (Suppl. 01): S177–178
- [288] Green P, Theilla M, Singer P. Lipid metabolism in critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016; 19: 111–115
- [289] Calder PC, Deckelbaum RJ. Dietary lipids: more than just a source of calories. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999; 2: 105–107
- [290] Furukawa K, Yamamori H, Takagi K et al. Influences of soybean oil emulsion on stress response and cell-mediated immune function in moderately or severely stressed patients. *Nutrition* 2002; 18: 235–240
- [291] Martin JM, Stapleton RD. Omega-3 fatty acids in critical illness. *Nutr Rev* 2010; 68: 531–541
- [292] Mayer K, Seeger W. Fish oil in critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 121–127
- [293] Stapleton RD, Martin JM, Mayer K. Fish oil in critical illness: mechanisms and clinical applications. *Crit Care Clin* 2010; 26: 501–514, ix
- [294] Schwab JM, Chiang N, Arita M et al. Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation-resolution programmes. *Nature* 2007; 447: 869–874
- [295] Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature* 2014; 510: 92–101
- [296] Hecker M, Linder T, Ott J et al. Immunomodulation by lipid emulsions in pulmonary inflammation: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2015; 19: 226
- [297] Canadian Clinical Practice Guidelines 2013. Im Internet: https://criticalcarenutrition.com/docs/cpg/9.2lipidtype_May%202009.pdf (Letzter Zugriff: 14.07.2018)
- [298] Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ et al. Clinical and metabolic effects of two lipid emulsions on the parenteral nutrition of septic patients. *Nutrition* 2002; 18: 134–138
- [299] Iovinelli G, Marinangeli F, Ciccone A et al. Parenteral nutrition in ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease: long chain vs medium chain triglycerides. *Minerva Anestesiol* 2007; 73: 65–76
- [300] Lindgren BF, Ruokonen E, Magnusson-Borg K et al. Nitrogen sparing effect of structured triglycerides containing both medium- and long-chain fatty acids in critically ill patients; a double blind randomized controlled trial. *Clin Nutr* 2001; 20: 43–48
- [301] Nijveldt RJ, Tan AM, Prins HA et al. Use of a mixture of medium-chain triglycerides and longchain triglycerides versus long-chain triglycerides in critically ill surgical patients: a randomized prospective double-blind study. *Clin Nutr* 1998; 17: 23–29
- [302] Friesecke S, Lotze C, Köhler J et al. Fish oil supplementation in the parenteral nutrition of critically ill medical patients: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1411–1420
- [303] Grecu I, Mirea L, Grintescu I. Parenteral fish oil supplementation in patients with abdominal sepsis [abstract]. *Clin Nutr* 2003; 22 (Suppl. 01): S23
- [304] Wang X, Li W, Li N et al. Omega-3 fatty acids-supplemented parenteral nutrition decreases hyperinflammatory response and attenuates systemic disease sequelae in severe acute pancreatitis: a randomized and controlled study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32: 236–241
- [305] García-de-Lorenzo A, Denia R, Atlan P et al. Parenteral nutrition providing a restricted amount of linoleic acid in severely burned patients: a randomised double-blind study of an olive oil-based lipid emulsion v. medium/long-chain triacylglycerols. *Br J Nutr* 2005; 94: 221–230

- [306] Huschak G, Zur Nieden K, Hoell T et al. Olive oil based nutrition in multiple trauma patients: a pilot study. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1202 – 1208
- [307] Kari A, Hersio K, Takala J et al. Comparison of two long-chain triglyceride fat emulsions in parenteral nutrition of critically ill patients. *Current Therapeutic Research* 1998; 45: 1077 – 1087
- [308] Edmunds CE, Brody RA, Parrott JS et al. The effects of different IV fat emulsions on clinical outcomes in critically ill patients. *Crit Care Med* 2014; 42: 1168 – 1177
- [309] Palmer AJ, Ho CK, Ajibola O et al. The role of ω -3 fatty acid supplemented parenteral nutrition in critical illness in adults: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2013; 41: 307 – 316
- [310] Manzanares W, Langlois PL, Dhaliwal R et al. Intravenous fish oil lipid emulsions in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2015; 19: 167
- [311] Grau-Carmona T, Bonet-Saris A, García-de-Lorenzo A et al. Influence of n-3 polyunsaturated fatty acids enriched lipid emulsions on nosocomial infections and clinical outcomes in critically ill patients: ICU lipids study. *Crit Care Med* 2015; 43: 31 – 39
- [312] Abbasoglu O, Hardy G, Manzanares W et al. Fish Oil-Containing Lipid Emulsions in Adult Parenteral Nutrition: A Review of the Evidence. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2017; 148607117721907
- [313] Lu C, Sharma S, McIntyre L et al. Omega-3 supplementation in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Intensive Care* 2017; 7: 58
- [314] Pontes-Arruda A, Martins LF, de Lima SM et al. Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and antioxidants in the early treatment of sepsis: results from a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, controlled study: the INTERSEPT study. *Crit Care* 2011; 15: R144
- [315] Stapleton RD, Martin TR, Weiss NS et al. A phase II randomized placebo-controlled trial of omega-3 fatty acids for the treatment of acute lung injury. *Crit Care Med* 2011; 39: 1655 – 1662
- [316] Felbinger TW, Weigand MA, Mayer K. Supplementation in acute lung injury. *JAMA* 2012; 307: 144, author reply 145–146
- [317] Zhu D, Zhang Y, Li S et al. Enteral omega-3 fatty acid supplementation in adult patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2014; 40: 504 – 512
- [318] Manzanares W, Dhaliwal R, Jurewitsch B et al. Parenteral fish oil lipid emulsions in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014; 38: 20 – 28
- [319] Calder PC, Adolph M, Deutz NE et al. Lipids in the intensive care unit: Recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin Nutr* 2017; Sep 7. pii: S0261-5614(17)30315
- [320] Wichmann MW, Thul P, Czarnetzki HD et al. Evaluation of clinical safety and beneficial effects of a fish oil containing lipid emulsion (Lipoplus, MLF541): data from a prospective, randomized, multicenter trial. *Crit Care Med* 2007; 35: 700 – 706
- [321] Heller AR, Rössler S, Litz RJ et al. Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome. *Crit Care Med* 2006; 34: 972 – 979
- [322] Hayes BD, Gosselin S, Caille DP et al. Systematic review of clinical adverse events reported after acute intravenous lipid emulsion administration. *Clin Toxicol (Phila)* 2016; 54: 365 – 404
- [323] Derenski K, Catlin J, Allen L. Parenteral Nutrition Basics for the Clinician Caring for the Adult Patient. *Nutr Clin Pract* 2016; 31: 578 – 595
- [324] Mirtallo JM, Dasta JF, Kleinschmidt KC et al. State of the art review: Intravenous fat emulsions: Current applications, safety profile, and clinical implications. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 688 – 700
- [325] Suchner U, Katz DP, Fürst P et al. Effects of intravenous fat emulsions on lung function in patients with acute respiratory distress syndrome or sepsis. *Crit Care Med* 2001; 29: 1569 – 1574
- [326] Suchner U, Katz DP, Fürst P et al. Impact of sepsis, lung injury, and the role of lipid infusion on circulating prostacyclin and thromboxane A(2). *Intensive Care Med* 2002; 28: 122 – 129
- [327] Lekka ME, Liokatis S, Nathanail C et al. The impact of intravenous fat emulsion administration in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 638 – 644
- [328] Barr LH, Dunn GD, Brennan MF. Essential fatty acid deficiency during total parenteral nutrition. *Ann Surg* 1981; 193: 304 – 311
- [329] Reimund JM, Rahmi G, Escalin G et al. Efficacy and safety of an olive oil-based intravenous fat emulsion in adult patients on home parenteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 445 – 454
- [330] Goodgame JT, Lowry SF, Brennan MF. Essential fatty acid deficiency in total parenteral nutrition: time course of development and suggestions for therapy. *Surgery* 1978; 84: 271 – 277
- [331] al-Saady NM. Does dietary manipulation influence weaning from artificial ventilation. *Intensive Care Med* 1994; 20: 463 – 465
- [332] van den Berg B, Bogaard JM, Hop WC. High fat, low carbohydrate, enteral feeding in patients weaning from the ventilator. *Intensive Care Med* 1994; 20: 470 – 475
- [333] Garrel DR, Razi M, Larivière F et al. Improved clinical status and length of care with low-fat nutrition support in burn patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995; 19: 482 – 491
- [334] Canadian Clinical Practice Guidelines 2013. Im Internet: <https://criticalcarenutrition.com/docs/cpgs2012/4.2a.pdf> (Letzter Zugriff: 14.07.2018)
- [335] Canadian Clinical Practice Guidelines 2013. Im Internet: <https://criticalcarenutrition.com/docs/cpgs2012/4.2b.pdf> (Letzter Zugriff: 14.07.2018)
- [336] Boulétreau P, Chassard D, Allaouchiche B et al. Glucose-lipid ratio is a determinant of nitrogen balance during total parenteral nutrition in critically ill patients: a prospective, randomized, multicenter blind trial with an intention-to-treat analysis. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1394 – 1400
- [337] Nourmohammadi M, Moghadam OM, Lahiji MN et al. Effect of Fat-based versus Carbohydrate-based Enteral Feeding on Glycemic Control in Critically Ill Patients: A Randomized Clinical Trial. *Indian J Crit Care Med* 2017; 21: 500 – 505
- [338] World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations, United Nations University. Protein and amino acid requirements in human nutrition. Report of a joint FAO/WHO/UNU expert consultation (WHO Technical Report Series 935). In: Organization WH (Ed). Geneva: WHO Press; 2007: 1 – 265
- [339] Vinnars E, Hammarqvist F. 25th Arvid Wretling's Lecture – Silver anniversary, 25 years with ESPEN, the history of nutrition. *Clin Nutr* 2004; 23: 955 – 962
- [340] Fürst P. Criteria underlying the formulation of amino acid regimens: established and new approaches. In: Kleinberger G, Deutsch E, ed. New aspects of clinical nutrition. Basel: Karger; 1983: 361 – 376
- [341] Stroud M. Protein and the critically ill; do we know what to give. *Proc Nutr Soc* 2007; 66: 378 – 383
- [342] Ochoa Gautier JB, Martindale RG, Rugeles SJ et al. How Much and What Type of Protein Should a Critically Ill Patient Receive. *Nutr Clin Pract* 2017; 32: 65 – 145
- [343] Coeffier M, Dechelotte P. The role of glutamine in intensive care unit patients: mechanisms of action and clinical outcome. *Nutr Rev* 2005; 63: 65 – 69
- [344] Wischmeyer PE. Glutamine: role in critical illness and ongoing clinical trials. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24: 190 – 197
- [345] Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Treskes M et al. Plasma glutamine depletion and patient outcome in acute ICU admissions. *Intensive Care Med* 2001; 27: 84 – 90
- [346] Van den Berghe G. Low glutamine levels during critical illness – adaptive or maladaptive? *N Engl J Med* 2013; 368: 1549 – 1550

- [347] Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med* 2013; 368: 1489–1497
- [348] van Zanten AR, Dhaliwal R, Garrel D et al. Enteral glutamine supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2015; 19: 294
- [349] Mottaghi A, Yeganeh MZ, Golzarand M et al. Efficacy of glutamine-enriched enteral feeding formulae in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr* 2016; 25: 504–512
- [350] Wernerman J, Kirketeig T, Andersson B et al. Scandinavian glutamine trial: a pragmatic multi-centre randomised clinical trial of intensive care unit patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55: 812–818
- [351] Andrews PJ, Avenell A, Noble DW et al. Randomised trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill patients. *BMJ* 2011; 342: d1542
- [352] Pasin L, Landoni G, Zangrillo A. Glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med* 2013; 369: 482–484
- [353] Bollhalder L, Pfeil AM, Tomonaga Y et al. A systematic literature review and meta-analysis of randomized clinical trials of parenteral glutamine supplementation. *Clin Nutr* 2013; 32: 213–223
- [354] Fadda V, Maratea D, Trippoli S et al. Temporal trend of short-term mortality in severely ill patients receiving parenteral glutamine supplementation. *Clin Nutr* 2013; 32: 492–493
- [355] Wischmeyer PE, Dhaliwal R, McCall M et al. Parenteral glutamine supplementation in critical illness: a systematic review. *Crit Care* 2014; 18: R76
- [356] Tao KM, Li XQ, Yang LQ et al. Glutamine supplementation for critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD010050
- [357] Oldani M, Sandini M, Nespoli L et al. Glutamine Supplementation in Intensive Care Patients: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1319
- [358] Chen QH, Yang Y, He HL et al. The effect of glutamine therapy on outcomes in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2014; 18: R8
- [359] Stehle P, Ellger B, Kojic D et al. Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition improves the clinical outcomes of critically ill patients: A systematic evaluation of randomised controlled trials. *Clin Nutr ESPEN* 2017; 17: 75–85
- [360] van Zanten ARH, Elke G. Parenteral glutamine should not be routinely used in adult critically ill patients. *Clin Nutr* 2017; 36: 1184–1185
- [361] Avenell A. Glutamine in critical care: current evidence from systematic reviews. *Proc Nutr Soc* 2006; 65: 236–241
- [362] Avenell A. Hot topics in parenteral nutrition. Current evidence and ongoing trials on the use of glutamine in critically-ill patients and patients undergoing surgery. *Proc Nutr Soc* 2009; 68: 261–268
- [363] Jiang H, Chen W, Hu W et al. [The impact of glutamine-enhanced enteral nutrition on clinical outcome of patients with critical illness: a systematic review of randomized controlled trials]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 2009; 25: 325–330
- [364] Novak F, Heyland DK, Avenell A et al. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002; 30: 2022–2029
- [365] Grau T, Bonet A, Minambres E et al. The effect of L-alanyl-L-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on infectious morbidity and insulin sensitivity in critically ill patients. *Crit Care Med* 2011; 39: 1263–1268
- [366] McRae MP. Therapeutic benefits of glutamine: An umbrella review of meta-analyses. *Biomed Rep* 2017; 6: 576–584
- [367] Patel JJ, Miller KR, Rosenthal C et al. When Is It Appropriate to Use Arginine in Critical Illness. *Nutr Clin Pract* 2016; 31: 438–444
- [368] Kieft H, Roos AN, van Drunen JD et al. Clinical outcome of immunonutrition in a heterogeneous intensive care population. *Intensive Care Med* 2005; 31: 524–532
- [369] Kuhls DA, Rathmacher JA, Musngi MD et al. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation in critically ill trauma patients. *J Trauma* 2007; 62: 125–131; discussion 131
- [370] Luiking YC, Poeze M, Deutz NE. Arginine infusion in patients with septic shock increases nitric oxide production without haemodynamic instability. *Clin Sci (Lond)* 2015; 128: 57–67
- [371] Ligthart-Melis GC, van de Poll MC, Dejong CH et al. The route of administration (enteral or parenteral) affects the conversion of isotopically labeled L-[2-15N]glutamine into citrulline and arginine in humans. *JPN J Parenter Enteral Nutr* 2007; 31: 343–348; discussion 349
- [372] Ligthart-Melis GC, Deutz NE. Is glutamine still an important precursor of citrulline? *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011; 301: E264–266
- [373] van de Poll MC, Ligthart-Melis GC, Boelens PG et al. Intestinal and hepatic metabolism of glutamine and citrulline in humans. *J Physiol* 2007; 581: 819–827
- [374] Rosenthal MD, Carrott PW, Patel J et al. Parenteral or Enteral Arginine Supplementation Safety and Efficacy. *J Nutr* 2016; 146: 2594S–2600S
- [375] García-de-Lorenzo A, Ortiz-Leyba C, Planas M et al. Parenteral administration of different amounts of branch-chain amino acids in septic patients: clinical and metabolic aspects. *Crit Care Med* 1997; 25: 418–424
- [376] Kuhl DA, Brown RO, Vehe KL et al. Use of selected visceral protein measurements in the comparison of branched-chain amino acids with standard amino acids in parenteral nutrition support of injured patients. *Surgery* 1990; 107: 503–510
- [377] Ott LG, Schmidt JJ, Young AB et al. Comparison of administration of two standard intravenous amino acid formulas to severely brain-injured patients. *Drug Intell Clin Pharm* 1988; 22: 763–768
- [378] Van Way CW, Moore EE, Allo M et al. Comparison of total parenteral nutrition with 25 per cent and 45 per cent branched chain amino acids in stressed patients. *Am Surg* 1985; 51: 609–616
- [379] von Meyenfeldt MF, Soeters PB, Vente JP et al. Effect of branched chain amino acid enrichment of total parenteral nutrition on nitrogen sparing and clinical outcome of sepsis and trauma: a prospective randomized double blind trial. *Br J Surg* 1990; 77: 924–929
- [380] Hoffer LJ, Bistrian BR. Appropriate protein provision in critical illness: a systematic and narrative review. *Am J Clin Nutr* 2012; 96: 591–600
- [381] Hartl WH, Alpers DH, Patterson BW. Measurement of intestinal protein synthesis by continuous arterial tracer application: intrinsically difficult problems arising from different protein pools and study techniques. *Clin Nutr* 2011; 30: 28–32
- [382] Yoneyama S, Terashima H, Yamaguchi R et al. The negative impact of insulin therapy for acute hyperglycemia secondary to glucose load on plasma amino acid profiles in a rat model of sepsis. *Eur Surg Res* 2015; 54: 34–43
- [383] James HA, O'Neill BT, Nair KS. Insulin Regulation of Proteostasis and Clinical Implications. *Cell Metab* 2017; 26: 310–323
- [384] López Hellín J, Baena-Fustegueras JA, Sabín-Urkía P et al. Nutritional modulation of protein metabolism after gastrointestinal surgery. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 254–262
- [385] Tulikoura I, Huikuri K. Changes in nitrogen metabolism in catabolic patients given three different parenteral nutrition regimens. *Acta Chir Scand* 1981; 147: 519–524
- [386] Pearl RH, Clowes GH, Hirsch EF et al. Prognosis and survival as determined by visceral amino acid clearance in severe trauma. *J Trauma* 1985; 25: 777–783
- [387] van Vught LA, Klein Klouwenberg PM, Spitoni C et al. Incidence, Risk Factors, and Attributable Mortality of Secondary Infections in

- the Intensive Care Unit After Admission for Sepsis. *JAMA* 2016; 315: 1469 – 1479
- [388] van Barneveld KW, Smeets BJ, Heesakkers FF et al. Beneficial Effects of Early Enteral Nutrition After Major Rectal Surgery: A Possible Role for Conditionally Essential Amino Acids? Results of a Randomized Clinical Trial. *Crit Care Med* 2016; 44: e353 – 361
- [389] Perinel J, Mariette C, Dousset B et al. Early Enteral Versus Total Parenteral Nutrition in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy: A Randomized Multicenter Controlled Trial (Nutri-DPC). *Ann Surg* 2016; 264: 731 – 737
- [390] Agus MS, Wypij D, Hirshberg EL et al. Tight Glycemic Control in Critically Ill Children. *N Engl J Med* 2017; 376: 729 – 741
- [391] NICE-SUGAR SI, Finfer S, Chittock DR et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283 – 1297
- [392] Porter C, Cotter M, Diaz EC et al. Amino acid infusion fails to stimulate skeletal muscle protein synthesis up to 1 year after injury in children with severe burns. *J Trauma Acute Care Surg* 2013; 74: 1480 – 1485
- [393] Tuvdendorj D, Chinkes DL, Zhang XJ et al. Skeletal muscle is anabolically unresponsive to an amino acid infusion in pediatric burn patients 6 months postinjury. *Ann Surg* 2011; 253: 592 – 597
- [394] Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsfor-schung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung, Hrsg. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 2. Auflage, 3. aktualisierte Ausgabe. Bonn: DGE Medienservice; 2017
- [395] Joint FAO/WHO Expert Consultation on Human Vitamin and Mineral Requirements. Vitamin and mineral requirements in human nutrition: report of a joint FAO/WHO expert consultation. 2. ed. Bangkok, Thailand: WHO Publications; 1998
- [396] Biesalski HK, Bischoff SC, Böhles HJ et al. Leitlinie Parenterale Ernährung der DGEM. Wasser, Elektrolyte, Vitamine und Spurenelemente. *Aktuel Ernährungsmed* 2007; 32: S30 – 34
- [397] Food and Drug Administration (FDA). Parenteral Multivitamin Products; Drugs for Human Use; Drug Efficacy Study Implementation; Amendment. *Federal Register* 2000; 65: 21200 – 21201
- [398] Rousseau AF, Losser MR, Ichai C et al. ESPEN endorsed recommendations: nutritional therapy in major burns. *Clin Nutr* 2013; 32: 497 – 502
- [399] Pierre JF, Heneghan AF, Lawson CM et al. Pharmacconutrition review: physiological mechanisms. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013; 37: 51S – 65S
- [400] Forceville X, Vitoux D, Gauzit R et al. Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis, and outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 1998; 26: 1536 – 1544
- [401] Forceville X, Mostert V, Pierantoni A et al. Selenoprotein P, rather than glutathione peroxidase, as a potential marker of septic shock and related syndromes. *Eur Surg Res* 2009; 43: 338 – 347
- [402] Angstwurm MW, Engelmann L, Zimmermann T et al. Selenium in Intensive Care (SIC): results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35: 118 – 126
- [403] Forceville X, Laviolle B, Annane D et al. Effects of high doses of selenium, as sodium selenite, in septic shock: a placebo-controlled, randomized, double-blind, phase II study. *Crit Care* 2007; 11: R73
- [404] Manzanares W, Biestro A, Torre MH et al. High-dose selenium reduces ventilator-associated pneumonia and illness severity in critically ill patients with systemic inflammation. *Intensive Care Med* 2011; 37: 1120 – 1127
- [405] Alhazzani W, Jacobi J, Sindi A et al. The effect of selenium therapy on mortality in patients with sepsis syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2013; 41: 1555 – 1564
- [406] Huang TS, Shyu YC, Chen HY et al. Effect of parenteral selenium supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e54431
- [407] Allingstrup M, Afshari A. Selenium supplementation for critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD003703
- [408] Bloos F, Trips E, Nierhaus A et al. Effect of Sodium Selenite Administration and Procalcitonin-Guided Therapy on Mortality in Patients With Severe Sepsis or Septic Shock: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1266 – 1276
- [409] Manzanares W, Lemieux M, Elke G et al. High-dose intravenous selenium does not improve clinical outcomes in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2016; 20: 356
- [410] Duncan A, Dean P, Simm M et al. Zinc supplementation in intensive care: results of a UK survey. *J Crit Care* 2012; 27: 102.e1 – 6
- [411] Besecker BY, Exline MC, Hollyfield J et al. A comparison of zinc metabolism, inflammation, and disease severity in critically ill infected and noninfected adults early after intensive care unit admission. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 1356 – 1364
- [412] Heyland DK, Jones N, Cvijanovich NZ et al. Zinc supplementation in critically ill patients: a key pharmacconutrient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32: 509 – 519
- [413] Wanten G, Beunk J, Naber A et al. Tocopherol isoforms in parenteral lipid emulsions and neutrophil activation. *Clin Nutr* 2002; 21: 417 – 422
- [414] Bertrand Y, Pincemail J, Hanique G et al. Differences in tocopherol-lipid ratios in ARDS and non-ARDS patients. *Intensive Care Med* 1989; 15: 87 – 93
- [415] Goode HF, Cowley HC, Walker BE et al. Decreased antioxidant status and increased lipid peroxidation in patients with septic shock and secondary organ dysfunction. *Crit Care Med* 1995; 23: 646 – 651
- [416] Bartels M, Biesalski HK, Engelhart K et al. Pilot study on the effect of parenteral vitamin E on ischemia and reperfusion induced liver injury: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Nutr* 2004; 23: 1360 – 1370
- [417] Lassnigg A, Punz A, Barker R et al. Influence of intravenous vitamin E supplementation in cardiac surgery on oxidative stress: a double-blinded, randomized, controlled study. *Br J Anaesth* 2003; 90: 148 – 154
- [418] Oudemans-van Straaten HM, Spoelstra-de Man AM, de Waard MC. Vitamin C revisited. *Crit Care* 2014; 18: 460
- [419] Rümelin A, Humbert T, Lühker O et al. Metabolic clearance of the antioxidant ascorbic acid in surgical patients. *J Surg Res* 2005; 129: 46 – 51
- [420] Rümelin A, Jaehde U, Kerz T et al. Early postoperative substitution procedure of the antioxidant ascorbic acid. *J Nutr Biochem* 2005; 16: 104 – 108
- [421] Long CL, Maull KI, Krishnan RS et al. Ascorbic acid dynamics in the seriously ill and injured. *J Surg Res* 2003; 109: 144 – 148
- [422] Fowler AA, Syed AA, Knowlson S et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J Transl Med* 2014; 12: 32
- [423] Zabet MH, Mohammadi M, Ramezani M et al. Effect of high-dose Ascorbic acid on vasopressor's requirement in septic shock. *J Res Pharm Pract* 2016; 5: 94 – 100
- [424] Kahn SA, Beers RJ, Lentz CW. Resuscitation after severe burn injury using high-dose ascorbic acid: a retrospective review. *J Burn Care Res* 2011; 32: 110 – 117
- [425] Sadeghpour A, Alizadehasl A, Kyavar M et al. Impact of vitamin C supplementation on post-cardiac surgery ICU and hospital length of stay. *Anesth Pain Med* 2015; 5: e25337

- [426] Hu X, Yuan L, Wang H et al. Efficacy and safety of vitamin C for atrial fibrillation after cardiac surgery: A meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg* 2017; 37: 58–64
- [427] Nathens AB, Neff MJ, Jurkovich GJ et al. Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 2002; 236: 814–822
- [428] Giladi AM, Dossett LA, Fleming SB et al. High-dose antioxidant administration is associated with a reduction in post-injury complications in critically ill trauma patients. *Injury* 2011; 42: 78–82
- [429] Collier BR, Giladi A, Dossett LA et al. Impact of high-dose antioxidants on outcomes in acutely injured patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32: 384–388
- [430] Marik PE, Khangoora V, Rivera R et al. Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. *Chest* 2017; 151: 1229–1238
- [431] Ribeiro Nogueira C, Ramalho A, Lameu E et al. Serum concentrations of vitamin A and oxidative stress in critically ill patients with sepsis. *Nutr Hosp* 2009; 24: 312–317
- [432] Matos AC, Souza GG, Moreira V et al. Effect of vitamin A supplementation on clinical evolution in patients undergoing coronary artery bypass grafting, according to serum levels of zinc. *Nutr Hosp* 2012; 27: 1981–1986
- [433] Nair P, Lee P, Reynolds C et al. Significant perturbation of vitamin D-parathyroid-calcium axis and adverse clinical outcomes in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2013; 39: 267–274
- [434] Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic. *Am J Clin Nutr* 2016; 103: 1033–1044
- [435] Quraishi SA, Bittner EA, Christopher KB et al. Vitamin D status and community-acquired pneumonia: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One* 2013; 8: e81120
- [436] Amrein K, Litonjua AA, Moromizato T et al. Increases in pre-hospitalization serum 25(OH)D concentrations are associated with improved 30-day mortality after hospital admission: A cohort study. *Clin Nutr* 2016; 35: 514–521
- [437] Braun AB, Gibbons FK, Litonjua AA et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D at critical care initiation is associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2012; 40: 63–72
- [438] Kim HJ, Ji M, Song J et al. Clinical Utility of Measurement of Vitamin D-Binding Protein and Calculation of Bioavailable Vitamin D in Assessment of Vitamin D Status. *Ann Lab Med* 2017; 37: 34–38
- [439] Han JE, Jones JL, Tangpricha V et al. High Dose Vitamin D Administration in Ventilated Intensive Care Unit Patients: A Pilot Double Blind Randomized Controlled Trial. *J Clin Transl Endocrinol* 2016; 4: 59–65
- [440] Ala-Kokko TI, Mutt SJ, Nisula S et al. Vitamin D deficiency at admission is not associated with 90-day mortality in patients with severe sepsis or septic shock: Observational FINNAKI cohort study. *Ann Med* 2016; 48: 67–75
- [441] Amrein K, Schnedl C, Holl A et al. Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: the VITdAL-ICU randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 1520–1530
- [442] Langlois PL, Zwec C, D'Aragon F et al. Vitamin D supplementation in the critically ill: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2018; 37: 1238–1246
- [443] Weng H, Li JG, Mao Z et al. Randomised trials of vitamin D3 for critically ill patients in adults: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2017; 43: 277–278
- [444] Putzu A, Belletti A, Cassina T et al. Meta-analyses on Vitamin D in critically ill patients: What data can tell us. *J Crit Care* 2017; 42: 335
- [445] Putzu A, Belletti A, Cassina T et al. Vitamin D and outcomes in adult critically ill patients. A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Crit Care* 2017; 38: 109–114
- [446] Amrein K, Oudemans-van Straaten HM, Berger MM. Vitamin therapy in critically ill patients: focus on thiamine, vitamin C, and vitamin D. *Intensive Care Med* 2018; Mar 8; doi:10.1007/s00134-018-5107-y [Epub ahead of print]
- [447] Jamieson CP, Obeid OA, Powell-Tuck J. The thiamin, riboflavin and pyridoxine status of patients on emergency admission to hospital. *Clin Nutr* 1999; 18: 87–91
- [448] Manzanares W, Hardy G. Thiamine supplementation in the critically ill. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011; 14: 610–617
- [449] Donnino MW, Andersen LW, Chase M et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Thiamine as a Metabolic Resuscitator in Septic Shock: A Pilot Study. *Crit Care Med* 2016; 44: 360–367
- [450] Flannery AH, Adkins DA, Cook AM. Unpeeling the Evidence for the Banana Bag: Evidence-Based Recommendations for the Management of Alcohol-Associated Vitamin and Electrolyte Deficiencies in the ICU. *Crit Care Med* 2016; 44: 1545–1552
- [451] International Society for Burn Injuries. Steering S, Advisory S. ISBI Practice Guidelines for Burn Care. *Burns* 2016; 42: 953–1021
- [452] Matsuda T, Kagan RJ, Hanumadass M et al. The importance of burn wound size in determining the optimal calorie:nitrogen ratio. *Surgery* 1983; 94: 562–568
- [453] Alexander JW, MacMillan BG, Stinnett JD et al. Beneficial effects of aggressive protein feeding in severely burned children. *Ann Surg* 1980; 192: 505–517
- [454] Dickerson RN. Hypocaloric feeding of obese patients in the intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8: 189–196
- [455] Burge JC, Goon A, Choban PS et al. Efficacy of hypocaloric total parenteral nutrition in hospitalized obese patients: a prospective, double-blind randomized trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1994; 18: 203–207
- [456] Choban PS, Burge JC, Scales D et al. Hypoenergetic nutrition support in hospitalized obese patients: a simplified method for clinical application. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 546–550
- [457] Dickerson RN, Boschert KJ, Kudsk KA et al. Hypocaloric enteral tube feeding in critically ill obese patients. *Nutrition* 2002; 18: 241–246
- [458] Choban P, Dickerson R, Malone A et al. A.S.P.E.N. Clinical guidelines: nutrition support of hospitalized adult patients with obesity. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013; 37: 714–744
- [459] Martindale RG, DeLegge M, McClave S et al. Nutrition delivery for obese ICU patients: delivery issues, lack of guidelines, and missed opportunities. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35: 80S–87S
- [460] McClave SA, Kushner R, Van Way CW et al. Nutrition therapy of the severely obese, critically ill patient: summation of conclusions and recommendations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35: 88S–96S
- [461] Dickerson RN, Rosato EF, Mullen JL. Net protein anabolism with hypocaloric parenteral nutrition in obese stressed patients. *Am J Clin Nutr* 1986; 44: 747–755
- [462] Mogensen KM, Andrew BY, Corona JC et al. Validation of the Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Recommendations for Caloric Provision to Critically Ill Obese Patients: A Pilot Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40: 713–721
- [463] Fujioka K, DiBaise JK, Martindale RG. Nutrition and metabolic complications after bariatric surgery and their treatment. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35: 52S–9S
- [464] Mechanick JL, Youdim A, Jones DB et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient – 2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21 (Suppl. 01): S1–27

- [465] Naidu SS. Novel percutaneous cardiac assist devices: the science of and indications for hemodynamic support. *Circulation* 2011; 123: 533–543
- [466] Scurlock C, Raikhelkar J, Mechanick JL. Impact of new technologies on metabolic care in the intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12: 196–200
- [467] Jaksic T, Hull MA, Modi BP et al. A.S.P.E.N. Clinical guidelines: nutrition support of neonates supported with extracorporeal membrane oxygenation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010; 34: 247–253
- [468] De Waele E, van Zwam K, Mattens S et al. Measuring resting energy expenditure during extracorporeal membrane oxygenation: preliminary clinical experience with a proposed theoretical model. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015; 59: 1296–1302
- [469] Wollersheim T, Frank S, Müller MC et al. Measuring Energy Expenditure in extracorporeal lung support Patients (MEEP) – Protocol, feasibility and pilot trial. *Clin Nutr* 2018; 37: 301–307
- [470] Ferrie S, Herkes R, Forrest P. Nutrition support during extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in adults: a retrospective audit of 86 patients. *Intensive Care Med* 2013; 39: 1989–1994
- [471] Scott LK, Boudreaux K, Thalje F et al. Early enteral feedings in adults receiving venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004; 28: 295–300
- [472] Umezawa Makikado LD, Flordelis Lasiera JL, Pérez-Vela JL et al. Early enteral nutrition in adults receiving venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: an observational case series. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013; 37: 281–284
- [473] Ridley EJ, Davies AR, Robins EJ et al. Nutrition therapy in adult patients receiving extracorporeal membrane oxygenation: a prospective, multicentre, observational study. *Crit Care Resusc* 2015; 17: 183–189
- [474] Martin C, Gonzalez H, Ruiz S et al. Acute respiratory distress syndrome following verapamil overdose treated with intravenous lipid emulsion: a rare life-threatening complication. *Ann Fr Anesth Reanim* 2014; 33: e101–102
- [475] Buck ML, Wooldridge P, Ksenich RA. Comparison of methods for intravenous infusion of fat emulsion during extracorporeal membrane oxygenation. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 1536–1540
- [476] Lee HM, Archer JR, Dargan PI et al. What are the adverse effects associated with the combined use of intravenous lipid emulsion and extracorporeal membrane oxygenation in the poisoned patient. *Clin Toxicol (Phila)* 2015; 53: 145–150
- [477] Buck ML, Ksenich RA, Wooldridge P. Effect of infusing fat emulsion into extracorporeal membrane oxygenation circuits. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 1292–1295
- [478] Rihal CS, Naidu SS, Givertz MM et al. 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS Clinical Expert Consensus Statement on the Use of Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices in Cardiovascular Care (Endorsed by the American Heart Association, the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiología Intervención; Affirmation of Value by the Canadian Association of Interventional Cardiology-Association Canadienne de Cardiologie d'intervention). *J Card Fail* 2015; 21: 499–518
- [479] Kilic A, Acker MA, Atluri P. Dealing with surgical left ventricular assist device complications. *J Thorac Dis* 2015; 7: 2158–2164
- [480] Aggarwal A, Kumar A, Gregory MP et al. Nutrition assessment in advanced heart failure patients evaluated for ventricular assist devices or cardiac transplantation. *Nutr Clin Pract* 2013; 28: 112–119
- [481] Yost G, Tatroles A, Bhat G. Preoperative Nutritional Assessment with the Prognostic Nutrition Index in Patients Undergoing Left Ventricular Assist Device Implantation. *ASAIO J* 2018; 64: 52–55
- [482] Anker SD, Chua TP, Ponikowski P et al. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation* 1997; 96: 526–534
- [483] Springer J, Springer JL, Anker SD. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure and beyond: update 2017. *ESC Heart Fail* 2017; 4: 492–498
- [484] Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ et al. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition* 1999; 15: 116–122
- [485] Lomivorotov VV, Efremov SM, Boboshko VA et al. Evaluation of nutritional screening tools for patients scheduled for cardiac surgery. *Nutrition* 2013; 29: 436–442
- [486] Butler J, Howser R, Portner PM et al. Body mass index and outcomes after left ventricular assist device placement. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 66–73
- [487] Lietz K, Long JW, Kfoury AG et al. Outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy in the post-REMATCH era: implications for patient selection. *Circulation* 2007; 116: 497–505
- [488] Musci M, Loforte A, Potapov EV et al. Body mass index and outcome after ventricular assist device placement. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 1236–1242
- [489] Mano A, Fujita K, Uenomachi K et al. Body mass index is a useful predictor of prognosis after left ventricular assist system implantation. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 428–433
- [490] Kato TS, Kitada S, Yang J et al. Relation of preoperative serum albumin levels to survival in patients undergoing left ventricular assist device implantation. *Am J Cardiol* 2013; 112: 1484–1488
- [491] Weitzel LB, Ambardekar AV, Brieke A et al. Left ventricular assist device effects on metabolic substrates in the failing heart. *PLoS One* 2013; 8: e60292
- [492] Emani S, Brewer RJ, John R et al. Patients with low compared with high body mass index gain more weight after implantation of a continuous-flow left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 31–35
- [493] Yost G, Gregory M, Bhat G. Short-form nutrition assessment in patients with advanced heart failure evaluated for ventricular assist device placement or cardiac transplantation. *Nutr Clin Pract* 2014; 29: 686–691
- [494] Yost G, Gregory M, Bhat G. Nutrition Assessment With Indirect Calorimetry in Patients Evaluated for Left Ventricular Assist Device Implantation. *Nutr Clin Pract* 2015; 30: 690–697
- [495] el-Amir NG, Gardocki M, Levin HR et al. Gastrointestinal consequences of left ventricular assist device placement. *ASAIO J* 1996; 42: 150–153
- [496] Morgan JA, Go PH, Xuereb L et al. Outcomes on Continuous Flow Left Ventricular Assist Devices: A Single Institutional 9-Year Experience. *Ann Thorac Surg* 2016; 102: 1266–1273
- [497] Wasler A, Springer WE, Radovancevic B et al. A comparison between intraperitoneal and extraperitoneal left ventricular assist system placement. *ASAIO J* 1996; 42: M573–576
- [498] Page S, Cecere R, Valenti D. Percutaneous gastrojejunostomy placement in a heart failure patient with biventricular assist devices. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33: 721–723
- [499] Slaughter MS, Pappas P, Tatroles A. Percutaneous endoscopic gastrostomy tube in a patient with a left ventricular assist device. *ASAIO J* 2003; 49: 611–612
- [500] Scurlock C, Pinney SP, Lin HM et al. Safety of parenteral nutrition in patients receiving a ventricular assist device. *ASAIO J* 2014; 60: 376–380
- [501] Aslam S, Hernandez M, Thornby J et al. Risk factors and outcomes of fungal ventricular-assist device infections. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 664–671