

Postoperative Ernährung – früher oder später?

T.W. FELBINGER, H.P. RICHTER

Eine spezifische Ernährungstherapie hat im Rahmen des Gesamtherapiekonzeptes chirurgischer Patienten heute einen unverzichtbaren Stellenwert eingenommen. In den letzten 20 Jahren hat eine zunehmende Anzahl an Untersuchungen belegt, dass bestimmte ernährungstherapeutische Interventionen bei diesen Patienten eine signifikante Verbesserung des klinischen Outcome zur Folge haben. In diesem Zusammenhang gewinnt auch der Einsatz von nichtenergetischen Substraten im Sinne einer Immunmodulation bei einzelnen Patientengruppen zunehmend an Bedeutung. Bei vielen unkomplizierten postoperativen Verläufen wird eine spezielle Ernährungstherapie nicht notwendig oder indiziert sein. Aber gerade die im Folgenden dargestellte relativ hohe Prävalenz mangelernährter Patienten oder solcher Patienten, deren Ernährungszustand sich im klinischen Bereich weiter verschlechtert, unterstreicht die Bedeutung einer gezielten postoperativen Ernährungstherapie bei bestimmten Patientengruppen.

Screening des Ernährungszustandes bei Klinikaufnahme

Bei der Frage, ob eine Ernährungstherapie früher oder später postoperativ gestartet werden soll, muss zunächst geklärt werden, ob eine klinische Ernährungstherapie überhaupt indiziert ist. Die initiale Erhebung des Ernährungsstatus sollte gemäß den ESPEN-Guidelines (ESPEN = European Society of Parenteral and Enteral Nutrition) konsequent bei Klinikaufnahme durchgeführt werden [1]. Mittels des *nutritional risk score* (NRS-2002) ist mit vier einfachen Fragen der klinische Ernährungsstatus schnell und einfach zu bestimmen: Mit einem Eingangsscreening sollte jeder Patient daraufhin untersucht werden, ob der BMI $< 20,5 \text{ kg/m}^2$ beträgt, ob es einen ungewollten Gewichtsverlust in den letzten 3 Monaten gab, ob eine ungewollt verminderte Nahrungsaufnahme in der letzten Woche bestand oder ob eine schwere Erkrankung vorliegt. Wenn eine dieser Fragen zutrifft, wird ein differenziertes Screening angeschlossen, welches die Störung des Ernährungszustandes genauer quantifiziert. Je nachdem, ob ein Gewichtsverlust von mehr als 5% innerhalb von 3 Monaten, 2 Monaten oder 1 Monat erfolgte, oder bei entsprechender Einschränkung der Nahrungszufuhr, werden zwischen 0 und 3 Punkten vergeben. Je nach metabolischem Stress werden zusätzlich zwischen 0 und 3 Punkte vergeben. Bei einem Alter über 70 Jahre wird ein zusätzlicher Punkt vergeben. Sollte dieser Score, der Werte zwischen 0 und 7 ergeben kann, kleiner als 3 sein, sollte das Screening wöchentlich wiederholt werden. Bei einem Score von 3 oder einem höheren Score liegt ein Ernährungsrisiko vor. Hier sollte gezielt eine Ernährungstherapie eingeleitet werden.

Die Wichtigkeit dieses Screening wird durch die relativ hohe Prävalenz der Mangelernährung bei stationären Patienten unterstrichen. Pirlich et al. konnten 2006 in einer von der DGEM (Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin) in Auftrag gegebenen Untersuchung an ca. 2000 Patienten zeigen, dass 27% aller zur stationären Aufnahme kommenden Patienten in deutschen Kliniken unabhängig von der Versorgungsstufe Zeichen einer Mangelernährung aufweisen [2]. Während die Prävalenz einer Mangelernährung in einzelnen Patientengruppen wie bei COPD-Patienten oder Intensivpatienten bis zu 40% betragen kann, so wird sie bei allgemeinchirurgischen Patienten mit 10-15% eingeschätzt [3, 4]. In prospektiven Erhebungen waren im Wesentlichen die Diagnosen Diabetes mellitus und Mangelernährung Hauptdeterminanten für das Entstehen einer Infektion im OP-Gebiet. In einer weiteren großen europäischen, multizentrischen Studie mit über 5000 Patienten wurde bestätigt, dass die Komplikationsrate für chirurgische Patienten mit ein-

geschränktem Ernährungsstatus während des klinischen Aufenthaltes signifikant höher war und einen unabhängigen Risikofaktor für ein schlechteres Outcome darstellte [5]. Während der Einführung des DRG-Systems in den USA zeigte sich ebenso bereits vor fast 25 Jahren, dass mangelernährte Patienten eine signifikant erhöhte postoperative Komplikationsrate aufweisen [6].

Aus diesen genannten Gründen ist es sinnvoll, Risikopatienten entsprechend rechtzeitig zu identifizieren. Wie die postoperative Ernährungstherapie gestaltet wird, hängt letztlich von der Frage ab, ob sich ein komplizierter intensivmedizinischer Verlauf oder ein unkomplizierter postoperativer Verlauf bei den Patienten einstellt.

Unkomplizierter postoperativer Verlauf

Ein wesentlicher Paradigmenwechsel insbesondere bei abdominalchirurgischen Patienten fand nach Verbreitung des von Kehlet et al. entwickelten Fast-Track- oder ERAS-Konzeptes (ERAS = *enhanced recovery after surgery*) statt. Das multimodale Therapiekonzept stützt sich darauf, schon präoperativ auf eine Darmspülung und ausgedehnte Darmvorbereitung vor Kolon-Eingriffen zu verzichten, die präoperative Nüchternheitsperiode auf ein Minimum zu reduzieren und bei Fehlen von Kontraindikationen (z.B. Gastroparese, Subileus, Dysphagie, etc.) sogar Glukose- oder Proteindrinks bis 2 Stunden vor Operationsbeginn zuzulassen, um die Homöostase möglichst wenig zu beeinflussen. Intraoperativ kann durch großzügige Indikation eines thorakalen Periduralkatheters auf Opioide weitgehend verzichtet werden. Weiterhin muss eine sehr liberale Volumenzufuhr vermieden werden und auf das unnötige Einlegen von Drainagen verzichtet werden. Postoperativ wird durch die Verwendung des Periduralkatheters ebenso die Gabe von Opioiden mit ihren negativen Aspekten weitgehend vermieden. Der Patient soll früh mobilisiert werden und einer frühen oralen bzw. bei entsprechender Indikation enteralen Substraten zugeführt werden. Bei unkomplizierten Eingriffen sollen bereits am Tag der Operation Trinklösungen, Joghurt oder Pudding angeboten werden. Die einzelnen Schritte des Fast-Track-Konzeptes führen in ihrer Gesamtheit nachgewiesenermaßen zu einer schnelleren Mobilisierung und Rekonvaleszenz des Patienten. Übelkeit und Darmatonien können weitgehend vermieden, bzw. vermindert werden [7-9]. Die frühzeitige Nahrungszufuhr vermindert die Dauer der postoperativen Darmatonie, beschleunigt die Toleranz gegenüber fester Kost und verkürzt die Zeitdauer bis zum vollen oralen Kostaufbau. Metabolische Konsequenzen der raschen Nahrungszufuhr sind eine Verminderung der Katabolie mit geringeren Stickstoffverlusten. Dieses ist das aktuelle Konzept bei allen Patienten mit NRS<3, bei denen eine spezielle Ernährungstherapie nicht indiziert ist.

Im Gegensatz dazu wird bei Patienten, welche nach dem präoperativen Screening eine schwere Mangelernährung haben (z.B. BMI <18), nach den Empfehlungen der DGEM sogar eine präoperative Ernährungstherapie empfohlen. Sollte man sich zu einer solchen präoperativen Ernährung entschließen, so muss diese mindestens 10 – 14 Tage andauern, um gewünschte Effekte zu erzielen. Hier ist speziell auf eine ausreichende Proteinversorgung (1,0–1,5 g/kg/d), aber auch evtl. auf die Vermeidung eines Refeeding-Syndroms (Hypophosphatämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie mit entsprechenden klinischen Folgen) bei vorbestehendem Hungerstoffwechsel zu achten.

Zusammenfassend kann bei einem unkompliziertem postoperativen Verlauf chirurgischer Patienten die perorale oder enterale Nahrungszufuhr innerhalb 8-12 Stunden postoperativ gestartet werden. Die Geschwindigkeit des Kostaufbaus richtet sich nach begleitenden Nebenwirkungen wie Blähungen, Inappetenz, Völlegefühl oder Übelkeit [10, 11].

Komplizierter postoperativer Verlauf

Auch nach Trauma bzw. großen operativen Eingriffen zeigen Metaanalysen, dass ein früher Beginn der enteralen Ernährung innerhalb von 48 Stunden postoperativ gegenüber einem später begonnenen Start mit einer geringeren Rate von infektiösen Komplikationen und einer geringeren Krankenhausverweildauer assoziiert ist [12].

Bei Anastomosen des oberen Gastrointestinaltraktes werden von einzelnen Gruppen auch bei adäquaten Perfusionsverhältnissen des Darmes 3-5 Tage Nahrungskarenz gefordert. Allerdings ist das Problem der postoperativen Nüchternheit und Entlastung der Anastomose im Duodenum oder oberen Jejunum mittels einer jejunalen Ernährungssonde nach intraoperativer Anlage in der heutigen klinischen Routine meist zu umgehen. Speziell in der Ösophagus-Chirurgie und der Pankreas-Chirurgie hat sich dieses Vorgehen sehr bewährt. Unkomplizierte Anastomosen im kolorektalen Bereich dagegen fordern keinen verzögerten Beginn der oralen Nahrungszufuhr [11]. Dasselbe trifft für Magenresektionen zu [13].

Bei funktionierendem Gastrointestinaltrakt kann nach den Empfehlungen der DGEM der Ernährungsaufbau mit 10-20 ml/h gestartet werden und alle 8-12 Stunden um 10-20 ml/h erhöht werden. Das Abwarten von Darmgeräuschen zum Start einer enteralen Ernährungstherapie ist heute verlassen worden, da Darmgeräusche nichts weiter als transpylorisch transportierte Luft bedeutet. Fehlende Darmgeräusche bei einem via Magensonde dekomprimierten Magen weisen damit nicht unbedingt auf eine Magen-Darmatonie hin. Sollten die Perfusionsverhältnisse des Magen-Darm-Trakts gestört sein (z.B. während hohen Zufuhrraten an Katecholaminen oder schlechten Anastomosen-Verhältnissen oder bei ausgedehnter Peritonitis), wird von der DGEM ein langsamerer Ernährungsaufbau mit 10 ml/h Steigerung alle 24 Stunden und einer maximalen Zufuhr rate von 50 ml/h empfohlen [11]. Grund für die vorsichtige Steigerung ist die Vermeidung der Entwicklung einer intestinalen Ischämie mit der Ausbildung einer möglichen intestinalen Gangrän. Diese seltene Komplikation weist eine hohe Letalität auf. Spezifische Laborparameter existieren bei diesen Patienten nicht. Von vorrangiger Bedeutung ist die regelmässige sorgfältige klinische Untersuchung des Abdomens. Wenn bei einem suspekten Befund mit zunehmender Druckdolenz des Abdomen gleichzeitig eine Erhöhung der Laktatkonzentration im Plasma oder ein sprunghafter Anstieg der Dosierung von Katecholaminen zu verzeichnen sind, ist die Ernährungstherapie vorübergehend zu stoppen und entsprechende Diagnostik zu beginnen. Auch wenn in früheren Metaanalysen der Nachweis erbracht werden konnte, dass eine Flüssigkeitstherapie, welche nach Parametern der gastralen Tonometrie gesteuert wurde, die Mortalität in diesem Patientengut um 10% senken konnte (Übersicht bei [14]), hat diese Methode zur Beurteilung der regionalen Perfusion nie Einzug in die klinische Routine erhalten. Grund dafür ist im Wesentlichen, dass die relativ robuste, gastrale Perfusion die Verhältnisse im viel vulnerableren Dünndarm nicht adäquat reflektieren kann.

Ziel der Ernährungstherapie

Was die Energiezufuhr betrifft, so muss dem Kliniker bewusst sein, dass eine ausschliessliche orale oder enterale Ernährungstherapie vor allem bei sehr kranken Patienten eher zu einer Hypoalimentation führt, während eine kombinierte enterale und orale oder eine kombinierte enterale und parenterale Substratzufuhr eher zu einer Hyperalimentation führt [15]. Dies ist wichtig, zu wissen, da, wie im Folgenden dargestellt, eine Hyperalimentation in der Frühphase und eine Hypoalimentation in der prolongierten Phase des Patienten mit kompliziertem Verlauf vermieden werden muss.

Vermeidung einer Hyperalimentation

Das Problem der Hyperalimentation mit einer Überlastung der Plasma-Clearance ist am besten bei der Glukose gezeigt: Eine zu hohe Glukosezufuhr resultiert in einer Hyperglykämie. Diese ist bei neurologischen, kardiologischen oder kritisch kranken Patienten auch in aktuellen Untersuchungen mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [16-18]. Krishnan et al. [19] zeigten, dass Schwerkranke, die in der Frühphase nach Aufnahme nur 33-66% der empfohlenen kalorischen Energiezufuhr von 25 kcal/kgKG/Tag erhielten, bezogen auf eine Kontrollgruppe, die kaum ernährt wurde, eine 18% höhere Wahrscheinlichkeit hatten, zu überleben. Demgegenüber wiesen die Patienten, die mehr als 66% der berechneten Kalorienzufuhr im selben Zeitraum erhielten, eine 29% geringere Wahrscheinlichkeit auf, die Klinik lebend zu verlassen. Auch die kürzlich erschienene EPaNIC-Studie aus der Gruppe um van den Berghe weist in dieselbe Richtung: Hier wurden im wesentlichen kardiochirurgische Patienten, die nicht mangelernährt waren und nach Auffassung der DGEM eigentlich eher einem oralen Kostaufbau zugeführt hätten sollen, mit einer frühen parenteralen Supplementierung kombiniert ernährt. Eine Hyperalimentation wurde aufgrund der begleitenden intensivierten Insulintherapie, wie von van den Berghe mehrfach publiziert, maskiert. Unter einer enteralen Hypoalimentation erholten sich Patienten schneller, verglichen mit der hyperalimentierten parenteral und enteral ernährten Gruppe [20].

Aber selbst bei einer reinen enteralen Substratzufuhr zeigten Ibrahim et al. [21] bei schwerkranken internistischen Patienten, dass ein zu schneller Ernährungsaufbau mit einer inadäquat hohen Zufuhr der Sondenkost im Vergleich zu einer mehrtägigen Adaptationsphase mit einer erhöhten Komplikationsrate und einer schlechteren Verträglichkeit einhergeht. Das bedeutet, dass die Forderung nach einem frühen Beginn der Ernährung nicht notwendigerweise mit einem aggressiven Kostaufbau gleichzusetzen ist.

Vermeidung einer Hypoalimentation

Villet et al. [22] demonstrierten bei Langliegern auf der Intensivstation, dass die Energiebilanzen nach vier Wochen ein mittleres Energiedefizit von ca. 12.000 kcal aufweisen. Das Energiedefizit korrelierte bei allen Patienten mit der Anzahl der erlittenen Infektionen. Das beste klinische Ergebnis hatten die Patienten, die mittels einer kombinierten enteralen und parenteralen Ernährung die höchste Energiezufuhr erzielten (2160 kcal/Tag). In einer weiteren Untersuchung von langzeitbeatmeten Patienten fanden Faisy et al. [23], dass gerade beim Fokus auf die enterale Zufuhr oft weniger als 50% der notwendigen Energie tatsächlich verabreicht werden. Ein Unterschätzen des Energiebedarfes in der prolongierten Phase, bzw. das Erlauben eines Energiedefizites in dieser Phase von „Langliegern“ ist mit einer höheren Rate an Komplikationen assoziiert.

Die enterale Zufuhr ist der parenteralen Zufuhr vorzuziehen, wo immer sie ohne zusätzliche Komplikationen möglich ist. Bei Fehlen einer Mangelernährung wird man die kombinierte Ernährung ab einigen Tagen nach versuchtem enteralen Substrataufbau wählen. Bei Mangelernährung und erwarteten Schwierigkeiten beim enteralen Substrataufbau ist die kombinierte Substratzufuhr so schnell wie möglich zu beginnen.

Auswahl der Sondenkost

Als Standard-Sondenkost wird bei Indikation zu einer enteralen Ernährung eine hochkalorische, nährstoffbalancierte Routine-Sondenkost (Energiegehalt: 1 kcal/ml) empfohlen.

Ein weiteres Verdünnen der Sondenkost oder ein Mischen mit schwarzem Tee hat sich in der Routine nicht als vorteilhaft erwiesen. Speziell bei posttraumatischen Patienten und Patienten nach großen viszeral-chirurgischen Eingriffen sind in mehreren Metaanalysen Vorteile einer immunmodulierenden Trinklösung bzw. einer immunmodulierenden enteralen Nährlösung, die Omega-3-Fettsäuren, Arginin und Nukleotide enthält, gegenüber einer Standardsondenkost dokumentiert. In den meisten Untersuchungen konnten eine geringere Rate postoperativer Komplikationen und ein kürzerer Krankenhausaufenthalt durch Einsatz dieser Lösungen erzielt werden [24, 25]. Für den Einsatz dieser Substanzen bei den genannten Indikationen wird in den europäischen und amerikanischen Leitlinien eine starke Empfehlung ausgesprochen [11, 26].

Die Interpretation der Bedeutung von Prä- oder Probiotika ist derzeit noch nicht abgeschlossen und bleibt bei der Vielzahl der verwendeten Stämme mit unterschiedlichen immunologischen Auswirkungen auf den Patienten schwierig. In mehreren Studien mit kleineren Fallzahlen konnten positiven Effekten unter der Therapie mit Prä- und Probiotika nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu war in einer aktuellen multizentrischen Untersuchung von Besselink et al. durch die prophylaktische Gabe dieser Substanzen bei Patienten mit hohem Risiko für die Entstehung einer Pankreatitis die Rate an infektiösen Komplikationen nicht gesenkt, aber die Mortalität in der Behandlungsgruppe signifikant erhöht [27].

Zusammenfassung

Zusammengefasst gilt der Grundsatz: *nil nocere*. Bei vielen unkomplizierten postoperativen Verläufen wird eine spezifische Ernährungstherapie überhaupt nicht indiziert sein. Ein schneller oraler Kostaufbau ist das Ziel. Bei vorherrschender oder drohender Mangelernährung mit schwerem Stress-Stoffwechsel ist eine Ernährungstherapie früh zu beginnen und in Abhängigkeit der gastrointestinalen Perfusion entsprechend zu steigern. Dabei muss eine Hyperalimentation in der Frühphase und eine Hypoalimentation in der prolongierten Phase vermieden werden. Spezifische immunmodulierende Substrate werden nach schwerem Trauma oder grossen gastrointestinalen Eingriffen bei Ausschluss einer schweren Sepsis empfohlen.

Literatur

1. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, Nitenberg G, van den Berghe G, Wernerman J, Ebner C, Hartl W, Heymann C, Spies C. (2006) ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr* 25: 210-223
2. Pirlich M, Schutz T, Norman K, Gastell S, Lubke HJ, Bischoff SC, Bolder U, Frieling T, Guldenzoph H, Hahn K, Jauch KW, Schindler K, Stein J, Volkert D, Weimann A, Werner H, Wolf C, Zurcher G, Bauer P, Lochs H. (2006) The German hospital malnutrition study. *Clin Nutr* 25: 563-572
3. Burkhardt J, Werner A, Haberzettl D, Herbst A, Fedders M, Weimann A. (2011) Screening und Therapie der Mangelernährung - Kostenabbildung im DRG-System? *Aktuel Ernährungsmed: P2_2*
4. Rittler P, Jauch KW (2010) Mangelernährung in der Chirurgie. In: Weimann A (ed) *Krankheitsbedingte Mangelernährung : eine Herausforderung für unser Gesundheitswesen?* Pabst Science Publ., Lengerich ; Berlin ; Bremen ; Miami, Fla. ; Riga ; Viernheim ; Wien ; Zagreb
5. Sorensen J, Kondrup J, Prokopowicz J, Schiesser M, Krahenbuhl L, Meier R, Liberda M, Euro Osg. (2008) EuroOOPS: an international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome. *Clin Nutr* 27: 340-349
6. Linn BS, Robinson DS. (1988) The possible impact of DRGs on nutritional status of patients having surgery for cancer of the head and neck. *JAMA* 260: 514-518
7. Hasenberg T, Rittler P, Post S, Jauch KW, Senkal M, Spies C, Schwenk W, Shang E. (2007) [A survey of perioperative therapy for elective colon resection in Germany, 2006]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 78: 818-826
8. Bisgaard T, Kehlet H. (2002) Early oral feeding after elective abdominal surgery--what are the issues? *Nutrition* 18: 944-948

9. Han-Geurts IJ, Hop WC, Kok NF, Lim A, Brouwer KJ, Jeekel J, (2007) Randomized clinical trial of the impact of early enteral feeding on postoperative ileus and recovery. *Br J Surg* 94: 555-561
10. Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F, (2009) ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: surgery. *Clin Nutr* 28: 378-386
11. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P, Jauch KW, Kemen M, Hiesmayr JM, Horbach T, Kuse ER, Vestweber KH, (2006) ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. *Clin Nutr* 25: 224-244
12. Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Su X, Suchner U, (2001) Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA* 286: 944-953
13. Carrere N, Seulin P, Julio CH, Bloom E, Gouzi JL, Pradere B, (2007) Is nasogastric or nasojejunal decompression necessary after gastrectomy? A prospective randomized trial. *World journal of surgery* 31: 122-127
14. Ramsay G, van Saene RH, (1998) Selective gut decontamination in intensive care and surgical practice: where are we? *World journal of surgery* 22: 164-170
15. Reid C, (2006) Frequency of under- and overfeeding in mechanically ventilated ICU patients: causes and possible consequences. *J Hum Nutr Diet* 19: 13-22
16. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Hegarty C, Bailey M, (2008) Blood glucose concentration and outcome of critical illness: the impact of diabetes. *Crit Care Med* 36: 2249-2255
17. Fogelholm R, Murros K, Rissanen A, Avikainen S, (2005) Admission blood glucose and short term survival in primary intracerebral haemorrhage: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76: 349-353
18. Worthley MI, Shrive FM, Anderson TJ, Traboulsi M, (2007) Prognostic implication of hyperglycemia in myocardial infarction and primary angioplasty. *Am J Med* 120: 643 e641-647
19. Krishnan JA, Parce PB, Martinez A, Diette GB, Brower RG, (2003) Caloric intake in medical ICU patients: consistency of care with guidelines and relationship to clinical outcomes. *Chest* 124: 297-305
20. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, Van Cromphaut S, Ingels C, Meersseman P, Muller J, Vlasselaers D, Debaveye Y, Desmet L, Dubois J, Van Assche A, Vanderheyden S, Wilmer A, Van den Berghe G, (2011) Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 365: 506-517
21. Ibrahim EH, Mehringer L, Prentice D, Sherman G, Schaiff R, Fraser V, Kollef MH, (2002) Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: results of a clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 26: 174-181
22. Villet S, Chioloro RL, Bollmann MD, Revelly JP, Cayeux RNM, Delarue J, Berger MM, (2005) Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin Nutr* 24: 502-509
23. Faisy C, Lerolle N, Dachraoui F, Savard JF, Abboud I, Tadie JM, Fagon JY, (2009) Impact of energy deficit calculated by a predictive method on outcome in medical patients requiring prolonged acute mechanical ventilation. *Br J Nutr* 101: 1079-1087
24. Drover JW, Dhaliwal R, Weitzel L, Wischmeyer PE, Ochoa JB, Heyland DK, (2011) Perioperative use of arginine-supplemented diets: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Surg* 212: 385-399, 399 e381
25. Marik PE, Zaloga GP, (2010) Immunonutrition in high-risk surgical patients: a systematic review and analysis of the literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 34: 378-386
26. August DA, Huhmann MB, (2009) A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 33: 472-500
27. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, Nieuwenhuijs VB, Bollen TL, van Ramshorst B, Witteman BJ, Rosman C, Ploeg RJ, Brink MA, Schaapherder AF, Dejong CH, Wahab PJ, van Laarhoven CJ, van der Harst E, van Eijck CH, Cuesta MA, Akkermans LM, Gooszen HG, (2008) Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 371: 651-659