

KOMPENDIUM
KLINISCHER STUDIEN ZUR
ANWENDUNG VON
**PARENTERALER ERNÄHRUNG MIT
HOHEM PROTEINGEHALT**
BEI KRITISCH KRANKEN PATIENTEN

INHALTSVERZEICHNIS

STUDIEN

The Relationship Between Nutritional Intake and Clinical Outcomes in Critically Ill Patients: Results of an International Multicenter Observational Study
(Alberda et al., 2009)

Provision of Protein and Energy in Relation to Measured Requirements in Intensive Care Patients
(Allingstrup et al., 2012)

Intravenous Amino Acid Therapy for Kidney Function in Critically Ill Patients: A Randomized Controlled Trial
(Doig et al., 2015)

Protein Requirements in the Critically Ill: A Randomized Controlled Trial Using Parenteral Nutrition
(Ferrie et al., 2016)

Optimisation of Energy Provision With Supplemental Parenteral Nutrition in Critically Ill Patients: A Randomised Controlled Clinical Trial
(Heidegger et al., 2013)

Clinical Outcomes Related to Protein Delivery in a Critically Ill Population: A Multicenter, Multinational Observation Study
(Nicolo et al., 2016)

Optimal Protein and Energy Nutrition Decreases Mortality in Mechanically Ventilated, Critically Ill Patients: A Prospective Observational Cohort Study
(Weijs et al., 2012)

Early High Protein Intake Is Associated With Low Mortality and Energy Overfeeding With High Mortality in Non-Septic Mechanically Ventilated Critically Ill Patients
(Weijs et al., 2014)

A Randomized Trial of Supplemental Parenteral Nutrition in Underweight and Overweight Critically Ill Patients: The TOP-UP Pilot Trial
(Wischmeyer et al., 2017)

Resting Energy Expenditure, Calorie and Protein Consumption in Critically Ill Patients: A Retrospective Cohort Study
(Zusman et al., 2016)



Dieses Kompendium enthält Zusammenfassungen von Studien zur Anwendung von parenteraler Ernährung mit hohem Proteingehalt bei kritisch kranken Patienten

BEI KRITISCH KRANKEN PATIENTEN IST EINE HOHE PROTEINAUFNAHME VON BEDEUTUNG

Proteine, und nicht Kalorien, sind die entscheidenden Makronährstoffe bei kritischer Erkrankung mit kataboler Stoffwechsellage.¹ Die meisten kritisch kranken Patienten erhalten jedoch nur die Hälfte der für Intensivpatienten empfohlenen Proteinmenge während ihrer ersten Woche auf der Intensivstation.¹

Im Vergleich zur üblichen Proteinzufuhr war eine höhere Proteingabe bei Intensivpatienten entsprechend den Vorgaben der ASPEN²- und ESPEN³-Leitlinien mit patientenbezogenen Verbesserungen⁴, weniger Beatmungstagen⁵ und niedrigeren Mortalitätsraten verbunden.⁵⁻⁹

	PROTEINZUFUHR	ZUSÄTZLICHE HINWEISE
A.S.P.E.N. ²	1,2–2,0 g/kg IKG/Tag	Wenn BMI <30 kg/m ²
	≥2 g/kg IKG/Tag	Wenn BMI 30–40 kg/m ²
	≥2,5 g/kg IKG/Tag	Wenn BMI ≥40 kg/m ²
ESPEN ³	1,3 g/kg KG/Tag	Schrittweise verabreicht

Der Proteinbedarf kann bei Verbrennungs- oder Multitrauma-Patienten höher sein²

BMI – Body Mass Index
IKG – Ideales Körpergewicht = IBW- ideal Body Weight
KG – Körpergewicht

Referenzen: **1.** Hoffer LJ et al. Nutrition in critical illness: a current conundrum. F1000 Research 2016; 5: 2531. **2.** McClave SA et al. [2016]. 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.). Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 2016 40 [2], 159–211. **3.** Singer, P et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. Clin Nutr 2019 **4.** Ferrie S et al. Protein Requirements in the Critically Ill: A Randomized Controlled Trial using Parenteral Nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2016;40:795–805. **5.** Elke G, et al. Close to recommend 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. **6.** Nicolo M et al. Clinical Outcomes Related to Protein Delivery in a Critically Ill Population: A Multicenter, Multinational Observation Study. J Parenter Enteral Nutr 2016; 40: 45–51. **7.** Alberda C 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;35:1728–37. **8.** Allingstrup MJ et al. Provision of Protein and Energy in Relation to Measured Requirements in Intensive Care Patients. Clin Nutr 2012;31:462–8. **9.** Weijs PJ et al. Fundamental determinants of protein requirements in the ICU. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2014;17:183–9.

Zusammenhang zwischen Nährstoffaufnahme und klinischen Outcome Parametern bei kritisch kranken Patienten: Ergebnisse einer internationalen multizentrischen Beobachtungsstudie

Alberda C, Gramlich L, Jones N, Jeejeebhoy K, Day A, Dhaliwal R, Heyland D. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Intensive Care Medicine*. 2009 July; 35:1728-1737.

HINTERGRUND

Die bisherige Forschungslage zeigt, dass der Ernährungsstatus eines Patienten vor seiner kritischen Erkrankung das Ansprechen auf eine Ernährungsintervention beeinflussen kann. Bei Patienten, die aufgrund einer Unterernährung mit begrenzten Nährstoffreserven ins Krankenhaus kommen, kann es schneller als bei anderen Patienten zu einer kritischen Mangelernährung kommen. Die optimale Menge an Energie und Proteinen bei kritisch kranken Patienten zur Reduktion der Morbidität und Mortalität wird jedoch weiter kontrovers diskutiert. In einigen Beobachtungsstudien wird das kumulative Energiedefizit bei kritisch kranken Patienten mit negativen klinischen Ergebnissen in Verbindung gebracht. Eine andere Beobachtungsstudie von Krishnan et al.¹ hat jedoch ergeben, dass Patienten, die 33 % bzw. 66 % ihres geschätzten Energiebedarfs erhielten, bessere klinische Ergebnisse aufwiesen als Patienten, bei denen der Kalorienbedarf zu fast 100 % gedeckt war.

ZIELSETZUNG

Ziel der Studie war die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der den Patienten verabreichten Kalorien- und Proteinmenge und ihren klinischen Outcome Parametern, wie z. B. die 60-Tage-Mortalität und die Anzahl beatmungsfreier Tage (Ventilator-Free Days, VFD), und des Einflusses des Ernährungsstatus vor der Erkrankung auf diesen Zusammenhang.

METHODIK

Die Ernährungspraktiken in 167 Intensivstationen (ITS) aus 37 Ländern wurden in einer observatorischen Kohortenstudie untersucht. Infrage kamen Intensivstationen, die über einen bezüglich klinischer Ernährung versierten Mitarbeiter und die notwendigen Ressourcen zur Erhebung der erforderlichen Patientendaten innerhalb des Studienzeitraums verfügten. Intensivpatienten ab einem Alter von 18 Jahren, die in den ersten 48 Stunden ihrer stationären Aufnahme mechanisch beatmet wurden und länger als 72 Stunden auf der Intensivstation blieben, wurden in die Studie eingeschlossen. Die demografischen Daten der Patienten wurden mit einem sicheren webbasierten Datenerhebungstool erhoben, und Art und Menge ihrer Ernährung wurde täglich über maximal 12 Tage aufgezeichnet. Die 60-Tage-Mortalität und die Anzahl beatmungsfreier Tage (VFD) wurden ebenfalls prospektiv erfasst.

Der Body Mass Index (BMI, kg/m²) diente auch als Marker für den Ernährungsstatus vor der Aufnahme in die Intensivstation. Die BMI-Bereiche waren <20, 20 bis <25, 25 bis <30, 30 bis <35, 35 bis <40 und ≥40 kg/m². Der Zusammenhang zwischen der Ernährung und der 60-Tage-Mortalität und den VFD sowie der Einfluss des BMI auf diesen Zusammenhang wurden in logistischen Regressionsmodellen, unter Verwendung von zufälligen ITS-Abschnitten und bekannten Risikofaktoren für die Mortalität, bewertet. Die Modelle prognostizierten die 60-Tage-Mortalität anhand der durchschnittlichen täglichen Gesamtzufuhr an Energie und Eiweiß während der ersten 12 Tage auf der Intensivstation vor dem Versterben oder der dauerhaften Umstellung auf eine ausschließlich orale Ernährung.

Referenz: 1. Krishnan JA, et al. Caloric Intake in Medical ICU Patients: Consistency of Care With Guidelines and Relationship to Clinical Outcomes. *Chest* 2003;124:297-305.

ERGEBNISSE

Die Daten von 2.772 mechanisch beatmeten Patienten, die durchschnittlich 1.034 kcal/Tag und 47 g Protein/Tag erhielten, wurden erhoben. In der Studiengruppe erhielten 69 % der Patienten eine rein enterale Ernährung (EN), 8 % eine rein parenterale Ernährung (PN), 17,6 % EN plus PN und 5,4 % keine EN oder PN. Insgesamt lag die Kalorien- bzw. Proteinzufuhr bei 59,2% bzw. 56% der verordneten Menge, wobei Patienten in der Gruppe mit einem BMI <20 größere Mengen erhielten als Patienten mit höheren BMI-Werten.

Intensivpatienten, denen 1.000 Kalorien am Tag zusätzlich verabreicht wurden, zeigten eine niedrigere Mortalität [Odds Ratio für die 60-Tage-Mortalität 0,76; 95%-Konfidenzintervall (KI) 0,61–0,95, p = 0,014] und eine höhere Anzahl an beatmungsfreien Tagen (VFD) (3,5 VFD, 95%-KI 1,2–5,9, p = 0,003). Eine zusätzliche Gabe von 30 Gramm Protein am Tag war mit einer Reduktion der Mortalität assoziiert (adjustierte OR 0,84 [95%-KI: 0,74–0,96, p = 0,008]), ein vergleichbarer Zusammenhang war in Bezug auf die Anzahl der beatmungsfreien Tage jedoch nicht erkennbar. Der positive Einfluss einer höheren Energiezufuhr auf die Mortalität wurde für Patienten mit einem BMI <25 bzw. ≥35 festgestellt, jedoch nicht für Patienten mit einem BMI von 25 bis <35.

FAZIT

Eine erhöhte Kalorien- und Proteinzufuhr scheint bei kritisch kranken Patienten mit besseren klinischen Ergebnisparametern assoziiert zu sein, insbesondere wenn der BMI <25 oder ≥35 liegt.

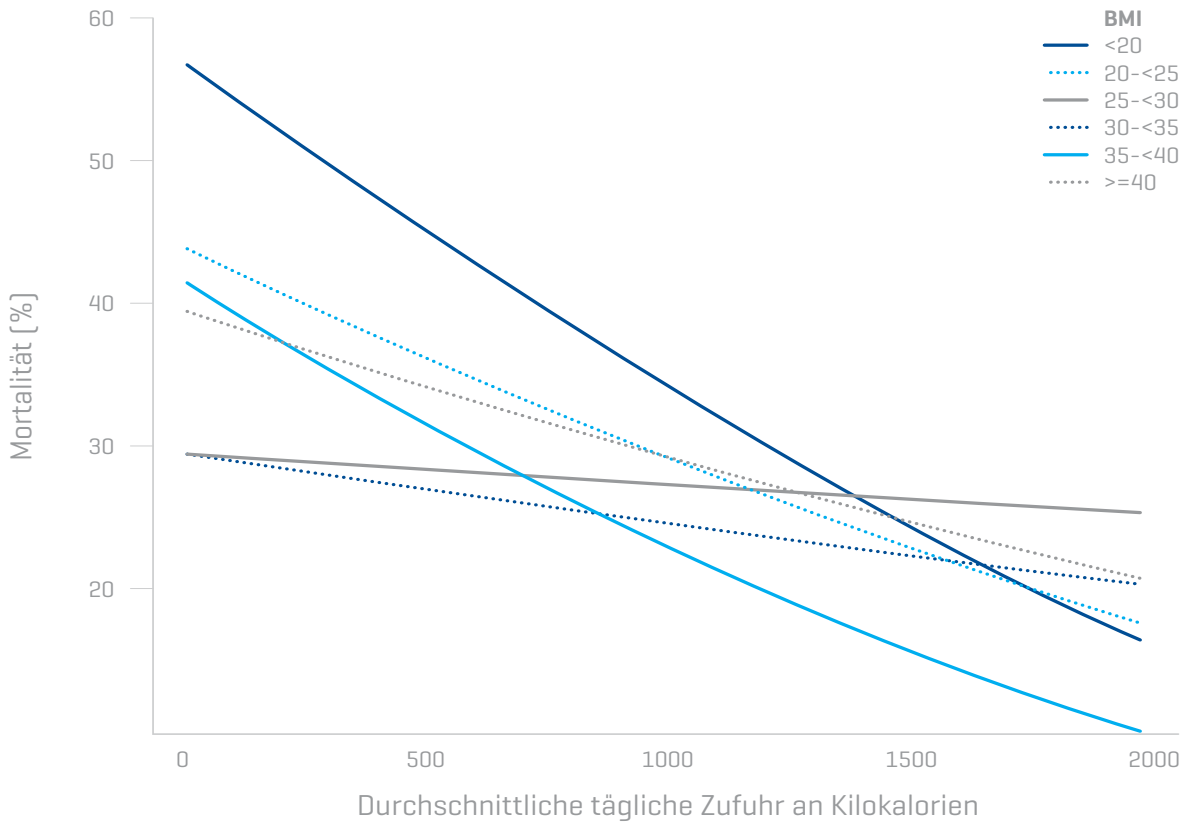


Abbildung 1 Zusammenhang zwischen täglicher Kalorienzufuhr und 60-Tage-Mortalität nach BMI. BMI – Body Mass Index

Zufuhr von Protein und Energie im Verhältnis zum gemessenen Bedarf bei Intensivpatienten

Allingstrup MJ, Esmailzadeh N, Wilkens Knudsen A, Espersen K, Hartvig Jensen T, Wiis J, Perner A, Kondrup J. Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients. *Clinical Nutrition*. 2012; 31:462-8.

HINTERGRUND

Eine adäquate Ernährung ist für Intensivpatienten wichtig; zur Bestätigung, dass eine höhere Proteinzufuhr das Outcome verbessert, sind jedoch noch weitere Untersuchungen notwendig. Im Jahr 2010 zeigten die Ergebnisse eines Reviews von Beobachtungsstudien zur Ernährung auf der Intensivstation die unterstützende Wirkung einer geeigneten Ernährung, da die Studien gezeigt hatten, dass bei schlecht ernährten Patienten die Komplikationsraten höher, die Krankenhausaufenthalte länger und die Kosten höher waren. Des Weiteren verbesserte sich laut einer observatorischen ITS-Studie die Überlebenszeit von Intensivpatienten, wenn sie eine angemessene Energie- und Proteinzufuhr erhielten (ca. 25 kcal/kg KG/Tag, ermittelt durch indirekte Kalorimetrie, und 1,2 g Protein/kg KG/Tag). Es ist nicht bekannt, ob der Zusammenhang zwischen der Proteinzufuhr und dem Überleben auf die Aufrechterhaltung der Stickstoffbilanz und der Magermasse (Lean Body Mass, LBM) zurückzuführen war, da die Stickstoffbilanz in der Studie nicht gemessen wurde. In einer anderen Beobachtungsstudie war eine unzureichende Versorgung mit Energie und Eiweiß in der ersten Woche bei Intensivpatienten mit höheren Mortalitätsraten verbunden.

ZIELSETZUNG

In dieser Studie sollte festgestellt werden, ob ein Zusammenhang zwischen der Patientenmortalität und der Aufnahme von Energie, Protein und Aminosäuren (AS) bzw. der Stickstoff- (N) oder Energiebilanz bestand und ob frühe Ereignisse nach der Aufnahme in die Intensivstation (z. B. Tod, Entlassung oder Komplikationen) durch diese Zusammenhänge verursacht wurden.

METHODIK

In einer observatorischen Kohortenstudie an einer Schwerpunktlinik wurden zwei Gruppen aus 113 in Folge ausgewählten Patienten mit gemischten internistischen bzw. chirurgischen Indikationen untersucht. Die Patienten der ersten Gruppe wurden zwischen Januar 2006 und Mai 2006 rekrutiert, jene der zweiten Gruppe von November 2009 bis Mai 2010. Es wurden Patienten mit unklarem Energie- und Proteinbedarf ausgewählt, wie z.B. Patienten an Beatmungsgeräten, die Verbrennungen von über 15 % der Körperoberfläche oder eine schwere Sepsis aufwiesen (d. h. dokumentierte/vermutete Infektion + zwei SIRS-Kriterien + akute Organdysfunktion, Hypoperfusion oder Hypotonie).

Die anfänglichen Energie- und Proteinziele waren 25–30 kcal/kg KG/Tag bzw. 1,2–1,5 g/kg KG/Tag, bis die Werte der indirekten Kalorimetrie und der Harnstoffausscheidung über 24 Stunden zur Verfügung standen. Innerhalb von 24 Stunden nach der stationären Aufnahme erhielten die Patienten eine enterale Ernährung, die nach Ermessen der Ärzte bei Bedarf durch eine parenterale Ernährung mit Aminosäuren und 50%iger Glucoselösung ergänzt wurde. Die Patienten wurden auf der Grundlage der erhaltenen Proteinmenge in drei Gruppen unterteilt: niedrige Zufuhr von Protein und AS (0,79 ±0,29 g/kg KG/Tag), mittlere Zufuhr von Protein und AS (1,06 ±0,23 g/kg KG/Tag) und hohe Zufuhr von Protein und AS (1,46 ±0,29 g/kg KG/Tag), p <0,001. Das klinische Personal, das die Patienten versorgte, wurde über die Ergebnisse in Kenntnis gesetzt, doch die Prüfarzte griffen hinsichtlich der verordneten Ernährung nicht ein. Alle Patientenparameter wurden bis zum Tod oder zur Entlassung erhoben und die Länge des Aufenthalts wurde erfasst.

ERGEBNISSE

Die Intensivpatienten, die die niedrigste Zufuhr an Protein und Aminosäuren erhielten, starben früher als die anderen Patienten. Die Mortalität wurde durch die Energiezufuhr, den gemessenen Ruheenergieumsatz oder die Energie- und Stickstoffbilanz nicht beeinflusst. Eine Cox-Regressionsanalyse bestätigte, dass eine erhöhte Proteinzufuhr (auch nach Bereinigung um prognostische Ausgangsvariablen) zu einer signifikant geringeren Hazard Ratio für die Mortalität führte. Während der zwei Studienphasen verstarben 25 Patienten auf der Intensivstation (23 %), deren Energie- und Proteinbilanz erhebliche Defizite aufwies. Das Überleben stand in keinem signifikanten Zusammenhang mit Geschlecht, Komorbidität oder den zwei Studienphasen. Zwischen der Proteinaufnahme und den Überlebensraten bestand auch nach der Bereinigung um APACHE-II-(Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation II-) und SOFA-(Sequential Organ Failure Assessment-)Scores oder Alter ein Zusammenhang. Bei den 100 Patienten mit schwerer Sepsis traten 24 Todesfälle ein. Bei den frühen nicht infektiösen Komplikationen (<6 Tage) im Vergleich zu späten Komplikationen ergab sich eine Hazard Ratio von 5,43 (95%-KI: 1,12–26,4), p = 0,03, analysiert zusammen mit der Zufuhr von Protein und Aminosäuren. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Überlebensdauer mit zunehmender Zufuhr von Protein und Aminosäuren von einer geringen über eine mittlere bis hin zu hoher Zufuhr ansteigt – die Zufuhr von 0,79, 1,06 bzw. 1,46 g Protein/kg KG/Tag korrelierte mit einer 10-Tages-Überlebensrate von 50 %, 78 % bzw. 87 %.

FAZIT

Im Terzil der Patienten mit der niedrigsten Zufuhr an Protein und Aminosäuren trat der Tod früher ein. Die plausibelste Interpretation dieser Daten ist, dass diese Gruppe schneller nicht infektiöse Komplikationen entwickelte und dass diese aufgrund einer inadäquaten Ernährung häufiger mit einem ungünstigen Outcome assoziiert waren. Die Hazard Ratio für die Mortalität bei diesen Intensivpatienten wurde durch die Energiezufuhr, den gemessenen Ruheenergieumsatz oder die Energie- und Stickstoffbilanz nicht beeinflusst. In Anbetracht dieser Daten erscheint eine randomisierte klinische Studie zur Zufuhr von 1,5 g/kg KG/Tag an Protein/Aminosäuren bei Intensivpatienten lohnenswert.

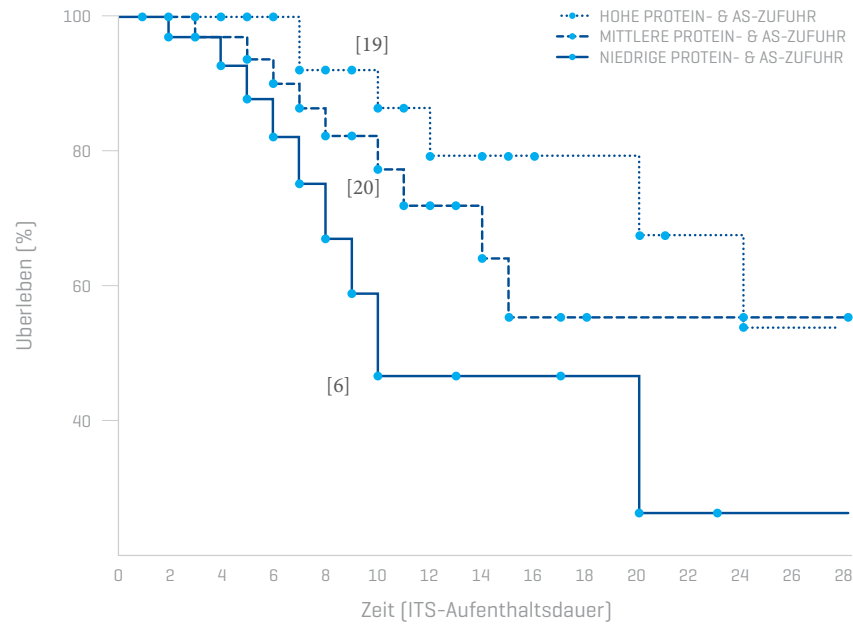


Abbildung: 28-Tage-Überleben auf der Intensivstation. Kaplan-Meier-Kurve des 28-Tage-Überlebens in drei Patientengruppen, unterteilt nach abnehmender Proteinzufuhr während des Aufenthalts auf der Intensivstation. Anfängliche Patientenzahl in den drei Gruppen: niedrige Protein- und AS-Zufuhr: 37; mittlere Protein- und AS-Zufuhr: 38; hohe Protein- und AS-Zufuhr: 38. Durchschnittliche Proteinzufuhr in den drei Gruppen: niedrige Protein- und AS-Zufuhr: 53,8 g/Tag; mittlere Protein- und AS-Zufuhr: 84,3 g/Tag; hohe Protein- und AS-Zufuhr: 114,9 g/Tag. Die eckigen Klammern bezeichnen die Anzahl von Patienten, für die an Tag 10 noch ein Risiko bestand, d. h. die weder zensiert noch tot waren. Die Punkte bezeichnen die Zensierung eines oder mehrerer Patienten. Bei acht Patienten war die Beobachtungszeit länger als 28 Tage und lag bei maximal 77 Tagen. Kurvenvergleich für alle Patienten: Mantel Log-Rank-Test: p ¼ 0,021; Gehan-Breslow-Test: p ¼ 0,027. Log-Rank-Test für Trend: p ¼ 0,011.

Intravenöse Aminosäuretherapie zur Verbesserung der Nierenfunktion bei kritisch kranken Patienten:

Eine randomisierte kontrollierte klinische Studie

Doig G, Simpson F, Bellomo R, Heighes P, Sweetman E, Chesher D, Pollock C, Davies A, Botha J, Harrigan P, Reade M. Intravenous amino acid therapy for kidney function in critically ill patients: A randomized controlled trial. *Intensive Care Medicine*. 2015 April; 41:1197–1208.

HINTERGRUND

Bei kritisch kranken Patienten, die eine akute Nierenschädigung (Acute Kidney Injury, AKI), charakterisiert durch eine starke Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR), entwickeln, sind die Wahrscheinlichkeit eines längeren Aufenthalts auf der Intensivstation (ITS) und das Mortalitätsrisiko höher. Es gibt jedoch keine Interventionsmöglichkeit, die akute Nierenschädigung bei diesen Patienten zu verhindern oder die GFR zu erhalten.

Es ist eine anerkannte Tatsache, dass bei Patienten mit chronischer Nierenkrankheit (Chronic Kidney Disease, CKD), die sich über längere Zeit proteinreich ernähren, die CKD rasch in höhere Stadien fortschreitet. Im Tiermodell wurde jedoch gezeigt, dass Nieren durch einen erhöhten renalen Blutfluss als Reaktion auf eine kurzzeitige Aminosäureninfusion vor akuten ischämischen Insulten geschützt werden können. 1973 wurde in einer klinischen Studie an 53 schwer kranken Patienten außerdem festgestellt, dass eine kurzzeitige Infusion mit Aminosäuren dazu beitrug, dass sich die Patienten schneller von akutem Nierenversagen erholten. Eine 2007 veröffentlichte klinische Studie an 14 Patienten konnte nachweisen, dass kritisch kranke Patienten mit einer Kreatininclearance unter 50 ml/min, die randomisiert kurzzeitig eine höhere Dosis Aminosäuren in ihrer Infusion erhielten, eher in der Lage waren, die Diurese aufrechtzuerhalten und weniger Furosemid für das Flüssigkeitsgleichgewicht benötigten. Außerdem war laut einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) an 242 Patienten mit hohem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung bei Patienten, die randomisiert eine höhere tägliche Proteinzufuhr erhielten, die Wahrscheinlichkeit signifikant niedriger, dass eine Nierenersatztherapie (Renal Replacement Therapy, RRT) benötigt wurde.

ZIELSETZUNG

In dieser Studie wurde untersucht, ob die Nierenfunktion bei kritisch kranken Patienten durch eine kurzzeitige tägliche Aminosäuretherapie in Form einer intravenösen (i. v.) Supplementierung mit Standardamino-säuren erhalten werden konnte.

METHODIK

Diese multizentrische randomisierte klinische Studie der Phase II wurde von Dezember 2010 bis Februar 2013 auf den Intensivstationen von 16 allgemeinen und Schwerpunkt-kliniken in Australien und Neuseeland durchgeführt. Die Studienteilnehmer waren kritisch kranke Patienten mit hohem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung und einem BMI (Body Mass Index) über 18 kg/m², bei denen ein Aufenthalt auf der Intensivstation von mehr als zwei Tagen erwartet wurde. Die Studienteilnehmer erhielten randomisiert eine tägliche intravenöse Supplementierung von bis zu 100 g Aminosäuren oder die Standardversorgung (kontinuierliche Infusion einer Standardmischung mit 100 g/l der L-Aminosäuren aus Synthamin 17 ohne Elektrolyte, Baxter Healthcare, Australien); die Randomisierung wurde mittels eines zentralen Web-servers durchgeführt. Nach Anpassung an das Idealgewicht des Patienten und die Proteinzufuhr aus den standardmäßigen Nahrungsquellen betrug der Gehalt an Aminosäuren in der Infusion insgesamt 2,0 g/kg KG/Tag und wurde bis zur Entlassung aus der Intensivstation so aufrechterhalten. Die Studienintervention war nicht verblindet.

Die Dauer der Nierenfunktionsstörung bei den Patienten, adjustiert bezüglich der Zeit mit bestehendem Risiko auf der Intensivstation, war der primäre Outcome Parameter. Sekundäre Outcome Parameter waren weitere Messwerte der Nierenfunktion, wie z. B. Anwendung von RRT, anhand des Serumkreatinins geschätzte eGFR sowie aus der Konzentration von Cystatin C im Serum geschätzte eGFR. Tertiäre Outcome Parameter waren der Vitalstatus an Studientag 90, der Zubrod/WHO Performance Status sowie andere Parameter für die stationäre Versorgung, wie z. B. Aufenthalt auf der Intensivstation, Aufenthalt im Krankenhaus, Tage mit mechanischer Beatmung und Organfunktionsstörungen.

ERGEBNISSE

In die Studie wurden 474 Patienten aufgenommen und randomisiert (235 für die Standardversorgung und 239 für die i. v. Aminosäuretherapie). Die Patienten, die bei der Aufnahme in die Studie eine Aminosäuretherapie erhielten, hatten höhere APACHE-II-Scores (20,2 ±6,8 vs. 21,7 ±7,6, p = 0,02), und eine größere Zahl der Patienten wies bereits eine vorbestehende Nierenfunktionsstörung auf (29/235 vs. 44/239, p = 0,07). Nach der Aufnahme in die Studie war die Dauer der Nierenfunktionsstörung bei beiden Gruppen gleich (mittlere Differenz 0,21 AKI-Tage pro 10 Patienten-ITS-Tage, 95%-KI -0,27 bis 1,04, p = 0,45). Die Aminosäuretherapie verbesserte jedoch signifikant die eGFR (Interaktion Behandlungsgruppe x Zeit, p = 0,004), mit einem frühzeitigen Spitzenwert für die Differenz von 7,7 ml/min/1,73 m² (95%-KI 1,0–14,5 ml/min/1,73 m², p = 0,02) an Studientag 4. Die tägliche Urinproduktion war ebenfalls signifikant erhöht (+300 ml/Tag, 95%-KI 145–455 ml, p = 0,0002).

FAZIT

Die tägliche intravenöse Supplementierung mit Standardamino-säuren hatte keinen Einfluss auf den primären Outcome Parameter der Studie, die Dauer der Nierenfunktionsstörung. Die Studienintervention verbesserte jedoch die eGFR und erhöhte die Urinproduktion. Diese physiologischen Wirkungen deuten darauf hin, dass bei kritischer Erkrankung eine renale Funktionsreserve besteht, und rechtfertigen weitere Untersuchungen dieser Behandlung bei bestimmten Hochrisikopopulationen.

**Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (CKD-EPI),
Nach Randomisierung von 474 kritisch kranken Patienten**

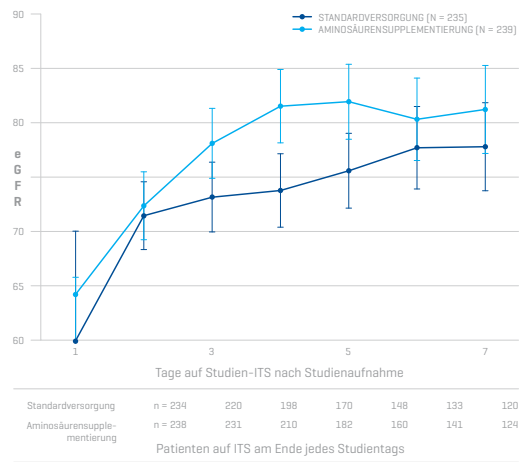


Abbildung 1 Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Kreatinin-basierte CKD-EPI-Formel) nach Tagen nach der Randomisierung. Die eGFR wurde anhand der Kreatinin-basierten CKD-EPI-Formel in der von Levey et al. beschriebenen Weise geschätzt [20]. ITS – Intensivstation. p = 0,004 für die Interaktion von Behandlung und Zeit, ermittelt anhand ANOVA mit Wiederholungsmessungen. Die Fehlerbalken bezeichnen 95%-Konfidenzintervalle um die Differenzen zwischen den Gruppen zu jedem Zeitpunkt

Proteinbedarf kritisch kranker Patienten: Eine randomisierte kontrollierte klinische Studie mit parenteraler Ernährung

Ferrie S, Allman-Farinelli M, Daley M, Smith K. Protein Requirements in the critically ill: a randomized controlled trial using parenteral nutrition. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2016 Aug;40(6):795-805.

HINTERGRUND

Die Empfehlung für eine hohe Protein-/Aminosäurezufuhr bei kritisch kranken Patienten (1,2 – 2,0 g/kg KG/Tag, im Vergleich zu 0,8 g/kg KG/Tag bei Gesunden) basiert weitgehend auf Beobachtungsstudien. Es liegt jedoch gegenwärtig keine randomisierte klinische Studie mit einem solchen Vergleich vor.

ZIELSETZUNG

In dieser Studie wurde untersucht, ob eine erhöhte Aminosäurendosierung bei Patienten in den ersten Tagen auf der Intensivstation zu einer besseren Handkraft bei Entlassung aus der Intensivstation (ITS) als primärem Outcome Parameter und einem besseren Fatigue-Score, besserer Muskelmasse, Handkraft und/oder Stickstoffbilanz als sekundären Outcome Parametern führt.

METHODIK

Insgesamt erhielten 119 Patienten (sowie eine Patientin, deren Familie die Einwilligung zurückzog, nachdem die Patientin nach 16 Stunden Versorgung mit der Lösung mit hohem Aminosäuregehalt verstorben war) in randomisierter, verblindeter Form PN-Lösungen mit einem Gehalt an Aminosäuren von 0,8 g/kg KG/Tag oder 1,2 g/kg KG/Tag. Die Studienteilnehmer wurden auf einer allgemeinen internistisch-chirurgischen Intensivstation einer großen Universitätsklinik ausgewählt. Die erste Studiengruppe umfasste 60 Patienten und die zweite 59 Patienten, die während eines 12-monatigen Zeitraums von 2013 bis 2014 untersucht wurden. Patienten wurden nicht in die Studie aufgenommen, wenn sie unter 16 Jahre alt waren, schätzungsweise nicht mindestens 3 Tage lang eine parenterale Ernährung erhalten würden oder bereits vor kurzem eine erhebliche Ernährungsintervention erhalten hatten (in den letzten 3 Tagen >1 Liter nicht studienspezifischer PN-Lösung oder oraler/enteraler Ernährung, die >30 % des geschätzten Bedarfs gedeckt hat).

Als PN-Lösung wurden Dreikammerbeutel von Baxter mit 6,6 g oder 9 g Stickstoff/l verwendet, die für 10 Tage oder bis zur Entlassung von der Intensivstation über einen zentralen Venenzugang zusammen mit Vitaminen und Spurenelementen verabreicht wurden. Die Lösungen wurden in der Krankenhausapotheke identisch verpackt und mit einem von vier Codes gekennzeichnet. Die Patienten, Mitarbeiter, Prüfarzte und Datenanalysten waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet. Die gesamte Energie- und Proteinaufnahme wurde täglich berechnet und erfasst, ebenso im Hinblick auf möglicherweise verabreichte enterale Ernährung, Dextroselösungen oder Propofolinfusionen.

Der primäre Outcome Parameter der Studie war die Handkraft bei Entlassung von der Intensivstation. Die Patienten wurden an Tag 7 außerdem auf sekundäre Outcome Parameter wie Handkraft, Fatigue-Score, Stickstoffbilanz, mit Ultraschall gemessene Dicke der Arm- und Beinmuskeln, Präalbumin- und Kreatininwerte hin bewertet. Die Mortalität der Patienten auf der Intensivstation und im Krankenhaus allgemein sowie die Aufenthaltsdauer wurden erfasst und die Mortalität 6 Monate nach der Aufnahme in die Studie erhoben.

ERGEBNISSE

Die Handkraft bei Entlassung von der Intensivstation unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant ($p = 0,054$). Die Gruppe, die eine höhere Aminosäurendosierung erhalten hatte, zeigte an Tag 7 eine bessere Handkraft, größere Muskeldicke im Ultraschall und einen reduzierten Chalder-Fatigue-Score. Außerdem war ihre mittlere (SD) Stickstoffbilanz (-0,5 (3,1) g/Tag) an Tag 3 günstig im Vergleich zur Gruppe mit geringerer Zufuhr von Aminosäuren (-5,6 (1,8) g/Tag). An Tag 7 unterschied sich die Stickstoffbilanz zwischen den Gruppen nicht mehr signifikant. Des Weiteren zeigten die Gruppen keinen Unterschied bei der Mortalität und den Parametern zur Aufenthaltsdauer. Die Patientenergebnisse waren unabhängig durch das Alter, den APACHE-II-Score, das Geschlecht und den Ernährungsstatus der Patienten beeinflusst.

FAZIT

Intensivpatienten mit parenteraler Ernährung, die eine höhere Aminosäurendosierung erhielten, zeigten Verbesserungen bei einer Reihe unterschiedlicher Outcome Parameter. Diese Studie untermauert die Empfehlung aktueller Leitlinien, Intensivpatienten mit einer höheren Proteinzufuhr zu versorgen.

Optimierung der Energiezufuhr durch supplementierende parenterale Ernährung bei kritisch kranken Patienten: Eine randomisierte kontrollierte klinische Studie

Heidegger CP, Berger MM, Graf S, Zingg W, Darmon P, Costanza MC, Thibault R, Pichard C, Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. *Lancet*. 2013;381(9864):385-93.

HINTERGRUND

Ernährung spielt eine wesentliche Rolle bei der Genesung von Intensivpatienten. Wenn der Gastrointestinaltrakt arbeitet, empfehlen Leitlinien eine enterale Ernährung (EN,EE), d. h. Sondennahrung. Häufig können mit der enteralen Ernährung alleine jedoch nicht ausreichend Energie oder Protein zugeführt werden, was zu Unterernährung führt. Außerdem kann die enterale Ernährung, wenn sie bei stabilen Patienten zu früh eingesetzt wird, zu Problemen wie gastrointestinalen Unverträglichkeiten oder Bronchoaspiration mit erhöhtem Risiko für Lungenentzündung führen. Metaanalysen haben ergeben, dass parentale Ernährung (PN, PE), also intravenöse Ernährung, nicht mit erhöhter Mortalität assoziiert ist, der richtige Zeitpunkt jedoch entscheidend ist. Wird diese zu lange mit enteraler Ernährung kombiniert, werden Patienten möglicherweise üerversorgt, was zu neuen Problemen wie Infektionen und Stoffwechselstörungen, einschließlich Hyperglykämie und Leberfunktionsstörungen, führt, was wiederum eine verlängerte Beatmungsdauer nach sich ziehen kann.

ZIELSETZUNG

In dieser Studie sollte untersucht werden, ob bei kritisch kranken Patienten bessere Ergebnisse erzielt werden, wenn sie vom vierten bis achten Tag auf der Intensivstation eine supplementierende parenterale Ernährung (SPN, SPE) erhalten; dabei handelt es sich um eine Kombination aus enteraler und parenteraler Ernährung, wenn die enterale Ernährung alleine nicht ausreicht, um das Energieziel zu 100% zu erreichen.

METHODIK

In die an zwei Prüfzentren durchgeführte randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie wurden 305 Patienten aufgenommen, von denen 153 randomisiert SPN und 152 EN erhielten. 30 Patienten führten die Studie nicht vollständig durch, was weitgehend auf Verstöße gegen den Prüfplan zurückzuführen war. An den Tagen 4 bis 8 betrug die mittlere Energiezufuhr 28 kcal/kg KG/Tag für die SPN-Gruppe und 20 kcal/kg KG/Tag für die EN-Gruppe.

Für die Studie infrage kamen Patienten, die am dritten Tag auf der Intensivstation weniger als 60 % ihres Ernährungsbedarfs aus der enteralen Ernährung erhalten hatten, schätzungsweise mindestens fünf weitere Tage auf der Intensivstation bleiben mussten, wahrscheinlich länger als sieben Tage überleben würden und über einen funktionierenden Gastrointestinaltrakt verfügten. Die Patienten erhielten randomisiert supplementierende parenterale Ernährung oder nur enterale Ernährung.

Nach der Randomisierung wurde am dritten Tag auf der Intensivstation das Energieziel der Patienten mittels indirekter Kalorimetrie errechnet, um die Ernährung für Tag 4 zu bestimmen. Wenn die Berechnung des Energieziels mittels indirekter Kalorimetrie nicht möglich war, wurde die Energiezufuhr auf 25 kcal/kg ideales Körpergewicht/Tag für Männer und 30 kcal/kg ideales Körpergewicht/Tag für Frauen festgesetzt. Ab Tag 4 wurde die supplementierende parenterale Ernährung über einen zentralen oder peripheren Venenkatheter für fünf Tage verabreicht. Sowohl die EN- als auch die PN-Formulierungen stammten von vier verschiedenen Herstellern. Die PN-Formulierungen enthielten 0,62–1,37 kcal/ml Energie (20 % Proteine, 29 % Lipide [15 % mittelkettige Triglyceride] und 51 % Kohlenhydrate). Die Patienten, die supplementierende parenterale Ernährung erhielten, wurden zweimal am Tag evaluiert, um sicherzustellen, dass 100 % ihres Energieziels gedeckt war.



Der primäre Endpunkt war das Auftreten einer im Krankenhaus erworbenen Infektion (Nosokomialinfektion) nach dem Prüfzeitraum, ab Tag 9 bis Tag 28. Sekundäre Endpunkte waren die Anzahl der Tage mit einer Antibiotikabehandlung, der Umfang von invasiver und nichtinvasiver mechanischer Beatmung, die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus, die Mortalität auf der Intensivstation, die allgemeine Mortalität, Glykämie, Verabreichung von Medikamenten und andere Faktoren.

ERGEBNISSE

27 % der Patienten in der SPN-Gruppe (41 von 153) entwickelten eine Nosokomialinfektion, im Vergleich zu 38 % (58 von 152) der Patienten in der EN-Gruppe (Hazard Ratio 0,65, 95%-KI 0,43–0,97; p = 0,0338). Die SPN-Gruppe wies auch eine niedrigere mittlere Anzahl an Nosokomialinfektionen pro Patient auf [–0,42 [–0,79 bis –0,05]; p = 0,0248]. Außerdem wurden die Patienten in der SPN-Gruppe im Nachbeobachtungszeitraum weniger Tage mit Antibiotika behandelt als die Patienten in der EN-Gruppe und hatten mehr antibiotikafreie Tage. Die Raten der Mortalität auf der Intensivstation und der allgemeinen Mortalität waren bei beiden Gruppen ähnlich.

FAZIT

Der Einsatz von supplementierender parenteraler Ernährung bei Intensivpatienten zur Deckung des Energieziels ab dem vierten Tag ihres Krankenhausaufenthalts vermag möglicherweise Nosokomialinfektionen zu reduzieren. Diese Strategie sollte als eine Methode zur Verbesserung des klinischen Outcomes bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation betrachtet werden, wenn eine enterale Ernährung unzureichend ist.

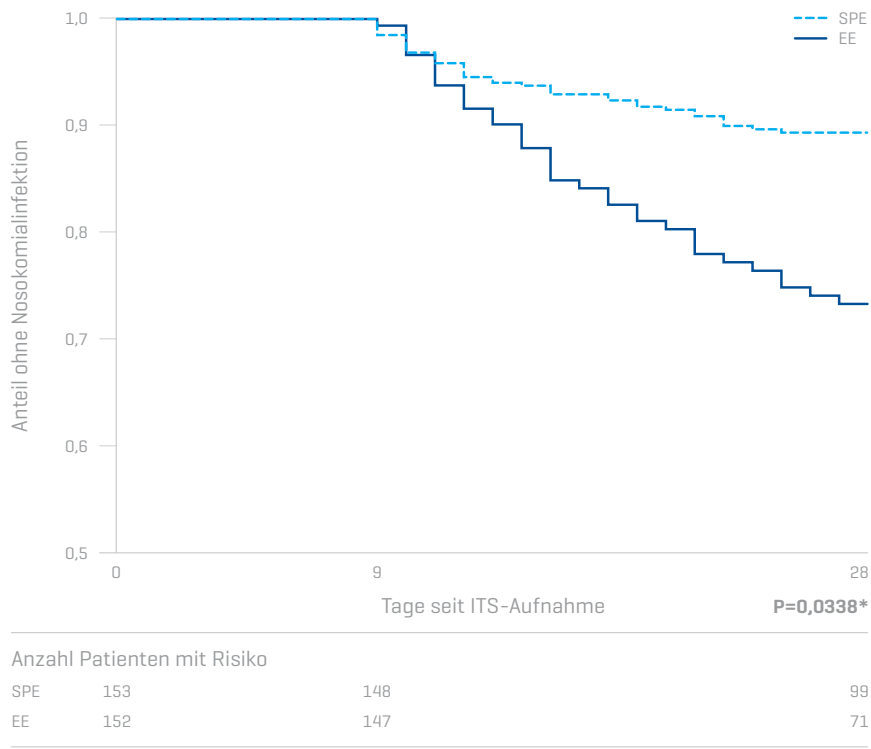


Abbildung 1

27 % der Patienten in der SPN (SPE)-Gruppe (41 von 153) entwickelten eine Nosokomialinfektion, im Vergleich zu 38 % (58 von 152) der Patienten in der EN (EE)-Gruppe.

SPN (SPE) – supplementierende parenterale Ernährung; EN (EE)– enterale Ernährung; ITS - Intensivstation

*Statistisch signifikant mit Benjamini-Hochberg-Korrektur.

Klinische Outcomes im Zusammenhang mit der Proteinzufuhr bei kritisch kranken Patienten: Eine multizentrische, multinationale Beobachtungsstudie

Nicolo M, Heyland D, Chittams J, Sammarco T, and Compher C. Clinical outcomes related to protein delivery in a critically ill population: a multicenter, multinational observation study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016 Jan;40 (1):45-51. doi: 10.1177/0148607115583675. Epub 2015 Apr 21.

HINTERGRUND

Patienten profitieren von einer optimalen Zufuhr von Energie und Protein. Daten zum Einfluss der Proteinzufuhr auf die klinischen Outcome Parameter bei Patienten stehen jedoch nur in begrenztem Umfang zur Verfügung. Studienergebnisse deuten darauf hin, dass höhere Proteindosen die Auswirkungen kataboler Verluste bei kritisch kranken Patienten mildern können. Außerdem wird eine höhere Proteinzufuhr mit weniger Infektionen, weniger Beatmungstagen und einer niedrigeren Mortalität in Zusammenhang gebracht. Eine unzureichende Versorgung mit Protein und/oder Energie spielt möglicherweise eine Rolle beim Muskelabbau von Patienten mit kataboler Stoffwechsellage. Weitere Daten werden benötigt, um die tatsächlichen Auswirkungen der Proteinzufuhr auf die Mortalität und die Zeit bis zur Entlassung (Time to Discharge Alive, TDA) bei kritisch kranken Patienten beurteilen zu können.

ZIELSETZUNG

In der Studie sollte der Einfluss der verordneten Proteinzufuhr auf die Mortalität und die TDA anhand von Daten der International Nutrition Survey 2013 untersucht werden. Die Hypothese war, dass eine erhöhte Proteinzufuhr zu niedrigerer Mortalität und reduzierter TDA führen würde.

METHODIK

Vorliegende Daten aus den Improving Nutrition Practices in den Critically Ill International Nutrition Surveys 2013 wurden in einer retrospektiven Analyse ausgewertet. Die Datenbank enthielt Daten zu 4.040 geeigneten Patienten aus 202 Einrichtungen, wobei die geprüfte Stichprobe auf Patienten beschränkt war, die für mindestens vier Tage auf der Intensivstation blieben (2.828), und eine Teilstichprobe aus Patienten bestand, die mindestens 12 Tage auf der Intensivstation lagen (1.584). Der Zeitrahmen von vier Tagen wurde gewählt um sicherzustellen, dass Daten zur Energie- und Proteinzufuhr bei den Patienten vorlagen. Ein weiteres Einschlusskriterium war, dass die Patienten innerhalb von 48 Stunden nach der Aufnahme in die Intensivstation mechanisch beatmet wurden. Die Datenbank enthielt Informationen zur Mortalität und Zeit bis zur Entlassung (TDA) der Patienten für 60 Tage nach der Aufnahme auf die Intensivstation (ITS).

Im Rahmen dieser Studie waren die Variablen für Nahrungsaufnahme die mittlere tägliche Energie- und Proteinzufuhr aus allen Quellen, wie z. B. enterale Ernährung (EN, EE), parenterale Ernährung (PN, PE), Proteinsupplementierung und energiehaltige Medikamente, für bis zu 12 Tage. Darüber hinaus wurde die Adjustierungsvariable "auswertbare Ernährungstage" für die Stichprobe mit ≥ 4 Tagen ITS-Aufenthalt eingeführt, weil die Protein- und Energiezufuhr für manche Patienten für 4 Tage aufgezeichnet wurde und für andere für 5 bis 12 Tage. Der Prozentsatz an zugeführtem Protein wurde durch Berechnung der tatsächlichen mittleren täglichen Proteinzufuhr über die auswertbaren Ernährungstage ermittelt, wobei die bei der stationären Aufnahme angegebene verordnete Proteinzufuhr als 100 % angenommen wurde. Dieselbe Methode wurde zur Ermittlung der Energiezufuhr der Patienten verwendet.

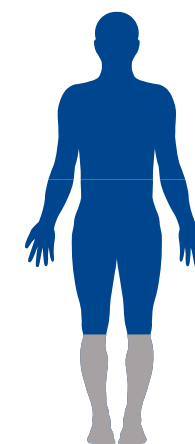
Die Prozentsätze der Protein- und Energiezufuhr wurden mittels logistischer Regression mit den Mortalitätsdaten verglichen sowie mittels der Cox-Proportional-Hazards-Methode der TDA gegenübergestellt.

ERGEBNISSE

Die Mortalitätsrate war bei Patienten, die mehr Eiweiß zu sich nahmen, niedriger. In der Stichprobe mit vier Tagen Aufenthalt auf der Intensivstation betrug die mittlere Proteinzufuhr 51 g (60,5 % der verordneten Menge) bzw. 1.100 kcal (64,1 % der verordneten Menge). Die Stichprobe mit 12 Tagen Aufenthalt auf der Intensivstation erhielt eine mittlere Proteinzufuhr von 57 g (66,7 % der verordneten Menge) bzw. 1.200 kcal (70,7 % der verordneten Menge). Patienten, die ≥ 80 % der verordneten Proteinzufuhr erhielten, profitierten von reduzierter Mortalität (4-Tage-Stichprobe: Odds Ratio [OR], 0,68; 95%-Konfidenzintervall [KI], 0,50–0,91; 12-Tage-Stichprobe: OR, 0,60; 95%-KI, 0,39–0,93), während die Zufuhr von ≥ 80 % der verordneten Energiemenge nicht mit reduzierter Mortalität assoziiert war. Außerdem war eine Proteinzufuhr von ≥ 80 % der verordneten Menge zwar nicht mit einer kürzeren Zeit bis zur Entlassung (TDA) in der Stichprobe mit ≥ 4 Tagen verbunden, war aber ein Prädiktor für eine kürzere TDA in der Stichprobe mit ≥ 12 Tagen. Die Erreichung von ≥ 80 % der verordneten Energiezufuhr war für Patienten in den nicht adjustierten (HR, 0,81; 95%-KI, 0,71–0,94), adjustierten (HR, 0,82; 95%-KI, 0,71–0,96) und voll adjustierten (HR, 0,81; 95%-KI, 0,69–0,96) Modellen für die Proteinzufuhr mit einer längeren Zeit bis zur Entlassung (TDA) assoziiert. Die Entlassungsrate für die Gruppe mit ≥ 12 Tagen wurde von der Energiezufuhr nicht beeinflusst.

FAZIT

Patienten, die mindestens 80 % der verordneten Proteinzufuhr erhalten, haben bessere Ergebnisse in Bezug auf das Überleben und die Zeit bis zur Entlassung. Die Erreichung von mindestens 80 % der verordneten Energiezufuhr hatte keinen positiven Einfluss auf die Outcome Parameter. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass auf der Intensivstation höchste Anstrengungen unternommen werden sollten, um die verordnete Proteinzufuhr zu erreichen.



Nicolo et al. [2016] stellten fest, dass die Verabreichung von mindestens **80 % der verordneten Proteinzufuhr** bei kritisch kranken Patienten mit längerem Überleben und einer **kürzeren Zeit bis zur Entlassung** assoziiert war.

Ernährung mit optimalem Protein- und Energiegehalt senkt die Mortalität bei mechanisch beatmeten kritisch kranken Patienten:

Eine prospektive observatorische Kohortenstudie

Weijs P, Stapel S, de Groot S, Driessen R, de Jong E, Girbes A, Strack van Schijndel R, Beishuizen A. 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(1):60-8.

HINTERGRUND

Kritisch kranke Patienten erhalten häufig nicht die optimale Ernährung, d.h. eine Energiezufuhr, die mittels indirekter Kalorimetrie ermittelt wird, sowie eine Proteinzufuhr von mindestens 1,2 g/kg Körpergewicht/Tag. Um die Ernährung der Patienten zu verbessern, wurde in dieser Studie angeregt, individuelle Ziele für die Energie- und Proteinzufuhr zu bestimmen (optimale Ernährung) und diese Ziele zu erreichen, da die Erfüllung dieser Ziele nachweislich für den Behandlungserfolg bei den Patienten maßgeblich ist.

ZIELSETZUNG

Diese prospektive observatorische Kohortenstudie an 886 mechanisch beatmeten kritisch kranken Patienten untersuchte unter Verwendung von indirekter Kalorimetrie, ob der gezielte Ernährungsansatz (Proteinzufuhr von mindestens 1,2 g/kg KG/Tag) die klinischen Ergebnisse beeinflusst.

METHODIK

Die Studie wurde von August 2004 bis März 2010 auf einer gemischt internistisch-chirurgischen Intensivstation eines akademischen Lehrkrankenhauses durchgeführt und konzentrierte sich auf Patienten, die eine langfristige intensivmedizinische Versorgung benötigen würden. Patienten wurden nach ihrem dritten bis fünften Tag auf der Intensivstation in die Studie aufgenommen, wenn sie voraussichtlich mindestens weitere fünf bis sieben Tage künstlich ernährt werden mussten, eine Messung mittels indirekter Kalorimetrie vorgenommen wurde, sie älter waren als 18 Jahre und es sich um ihren ersten Aufenthalt auf der Intensivstation mit indirekter Kalorimetrie handelte. Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie eine inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO_2) $>0,6$, Luftverlust durch Manschette und/oder Thoraxdrainage aufwiesen und eine metabolische Überwachung und/oder Personal nicht zur Verfügung stand.

Der Kalorienbedarf der Patienten wurde mittels indirekter Kalorimetrie geschätzt und die während der enteralen Ernährung zu verabreichende Nahrungsformulierung und -menge wurde mit einem Algorithmus bestimmt. Folgende enterale Produkte wurden verwendet: Nutrison Standard (Gesamtenergiegehalt 1.000 kcal/l; Protein 40 g/l) und Nutrison Protein Plus (1.250 kcal/l bzw. 63 g/l) von Numico sowie Nutrition Promote von Abbott (1.000 kcal/l bzw. 63 g/l). Die parenterale Ernährung bestand aus einer All-in-one Mischlösung aus der Krankenhausapotheke mit einem Energiegehalt von 1.000 kcal/l und einem Aminosäuregehalt von 47 g Aminosäuren/l, die später durch eine Mischlösung von Fresenius-Kabi (1.050 kcal/l bzw. 50 g Aminosäuren/l) ersetzt wurde.

Anhand einer Cox-Regressionsanalyse wurde untersucht, ob die Erreichung der Protein- und Energieziele Auswirkungen auf die 28-Tage-Mortalität hatte, wobei Bereinigungen hinsichtlich Geschlecht, Alter, BMI, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score, Diagnose und Hyperglykämie vorgenommen wurden.

ERGEBNISSE

Bei Patienten, bei denen das Protein- und Energieziel (PEZ) erreicht wurde, betrug die 28-Tage-Mortalitätsrate 14,7 % - im Vergleich zu den Patienten ohne Ziel (OZ), bei denen die 28-Tage-Mortalitätsrate bei 20,4 % lag. Die Festlegung und Erreichung der Protein- und Energieziele bei mechanisch beatmeten Intensivpatienten führt zu einer Abnahme der 28-Tage-Mortalität im Krankenhaus um 50 % im Vergleich zu Patienten, bei denen keines der Ziele erreicht wurde.

Patienten in der OZ-Gruppe hatten einen kürzeren Aufenthalt auf der Intensivstation, weniger Krankenhaustage insgesamt und weniger Zeit am Beatmungsgerät im Vergleich zu Patienten, bei denen nur das Energieziel (EZ) erfüllt wurde, und Patienten, bei denen das Protein- und Energieziel (PEZ) erreicht wurde ($p < 0,05$). Die Gruppe von Patienten, bei denen nur das Proteinziel erfüllt wurde, wurde aufgrund der geringen Patientenzahl ($n = 24$) nicht weiter ausgewertet.

Bei den OZ-, EZ- und PEZ-Gruppen betrug die Energiezufuhr 75 % ± 15 %, 96 % ± 5 % bzw. 99 % ± 5 % des Zielwerts und die Proteinzufuhr 72 % ± 20 %, 89 % ± 10 % bzw. 112 % ± 12 % des Zielwerts. Die Hazard Ratios (95%-Konfidenzintervall) für die 28-Tage-Mortalität betrugen bei EZ- und PEZ-Patienten 0,84 [0,68–1,03] bzw. 0,51 [0,33–0,78].

FAZIT

Bei mechanisch beatmeten kritisch kranken Patienten, bei denen die Protein- und Energieziele erreicht wurden, zeigte sich eine Abnahme der 28-Tage-Mortalität um 50 % im Vergleich zu Patienten, bei denen keines der Ziele erreicht wurde. Wurde allein das Energieziel erreicht, wurde keine Reduktion der Mortalität beobachtet.

Bei mechanisch beatmeten kritisch kranken Patienten ohne Sepsis ist eine frühzeitige hohe Proteinzufuhr mit niedriger Mortalität assoziiert, eine Energiezufuhr über den Bedarf dagegen mit hoher Mortalität

Weijls P, Looijaard W, Beishuizen A, Girbes A and Oudemans-van Straaten H. Early high protein intake is associated with low mortality and energy overfeeding with high mortality in non-septic mechanically ventilated critically ill patients. *Critical Care*. 2014 Dec; 18:701.

HINTERGRUND

Beobachtungsstudien an kritisch kranken Patienten, die eine Proteinzufuhr von 1,2 bis 1,5 g/kg Körpergewicht/Tag erhalten, haben eine niedrigere Mortalität festgestellt; es sind jedoch randomisierte Studien zur Untersuchung der frühzeitigen Proteingabe notwendig, da eine hohe Proteinzufuhr zu einem frühen Zeitpunkt Patienten mit einer Sepsis schaden kann. In einer kleinen Beobachtungsstudie wurde ein Zusammenhang zwischen einer höheren Proteinzufuhr und Muskelschwund festgestellt. Post mortem vorgenommene Muskelbiopsien haben je nach zugeführter Menge an Aminosäuren eine beeinträchtigte Autophagie ergeben. Des Weiteren zeigte eine Post-hoc-Analyse der Studie EPaNIC (Early Versus Late Parenteral Nutrition in Critically Ill Adults) eine Korrelation zwischen verzögerter Genesung und der kumulativen Menge an Eiweiß/Aminosäuren, die frühzeitig auf der Intensivstation zugeführt wurde.

Zur Untersuchung des Einflusses der Proteinzufuhr unabhängig von der Energiezufuhr wurden in der vorliegenden Studie mehrere Nahrungsformulierungen mit unterschiedlichem Protein-Energie-Verhältnis und ein Algorithmus zur Bestimmung der Energie- und Proteinziele verwendet.

ZIELSETZUNG

Die Studienhypothesen waren wie folgt: Eine frühzeitige Proteinzufuhr von mehr als 1,2 g/kg KG/Tag entsprechend den ESPEN-(European Society for Clinical Nutrition and Metabolism-)Leitlinien ist nutzbringend, eine frühzeitige hohe Proteinzufuhr ist bei Patienten mit einer Sepsis möglicherweise schädlich und eine frühzeitige über den Bedarf hinausgehende Energiezufuhr ist schädlich und verschleiert dadurch den Nutzen einer frühzeitigen hohen Proteinzufuhr. Die Forscher führten eine Post-hoc-Analyse mit neuen prospektiven Beobachtungsdaten zur frühzeitigen Protein- und Energiezufuhr an Tag 4 und deren Zusammenhang mit der Mortalität im Krankenhaus, insbesondere bei Sepsis, durch.

METHODIK

Eine gemischt internistisch-chirurgische Intensivstation an einem Universitätskrankenhaus lieferte prospektive Beobachtungsdaten, die die Forscher post hoc analysierten. Die Daten stammten aus dem Zeitraum von August 2004 bis März 2010. Hämodynamisch stabile, mechanisch beatmete Intensivpatienten, die bereits seit drei bis fünf Tagen auf der Intensivstation lagen und voraussichtlich mindestens fünf bis sieben weitere Tage künstlich ernährt werden würden, wurden in die Studie aufgenommen. Bei den Patienten wurde bereits bei Aufnahme auf die Intensivstation eine indirekte Kalorimetrie durchgeführt, sie waren älter als 18 Jahre und hatten noch nie zuvor auf der Intensivstation gelegen. Ausschlusskriterien waren eine inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO₂) >0,6, Luftverlust und nicht verfügbare Daten der metabolischen Überwachung.

Hämodynamisch stabile Patienten erhielten in den ersten 24 Stunden auf der Intensivstation eine frühzeitige enterale Ernährung. Diese wurde gegenüber der parenteralen Ernährung bevorzugt, die nur bei nicht funktionierendem Gastrointestinaltrakt gegeben wurde und nicht als Supplementierung bei unzureichender enteraler Ernährung.

Anfangs wurde der Energiebedarf nach der Harris-Benedict-Formel berechnet, wobei 10 % für Aktivität und 20 % für Stress aufgeschlagen wurden; eine Anpassung erfolgte nach Durchführung von indirekter Kalorimetrie mit einem Deltatracmonitor. Das Energieziel war der gemessene Ruheenergieumsatz mit einem 10%igen Zuschlag für Aktivität, und die Proteinzufuhr betrug 1,2 bis 1,5 g/kg des prästationären Körpergewichts.

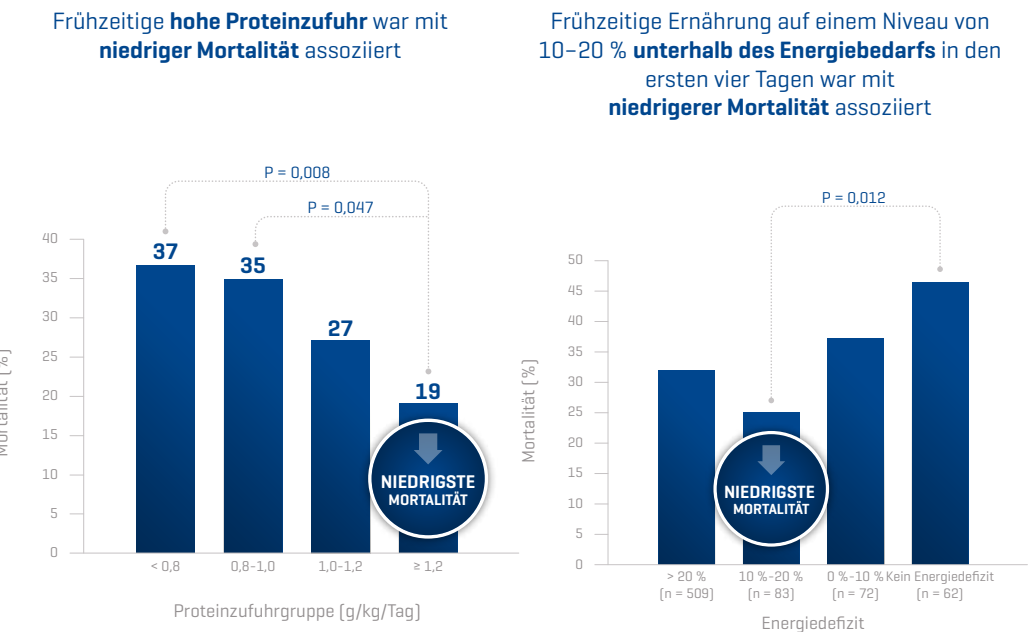
Um die Rolle der Proteinzufuhr an Tag 4 nach der stationären Aufnahme (bei festgelegten Dosen von 0,8, 1,0 bzw. 1,2 g/kg KG), Energiezufuhr über Bedarf (Verhältnis zwischen Energiezufuhr und gemessenem Ruheenergieumsatz >1,1) und der Aufnahmediagnose Sepsis im Hinblick auf die Krankenhausmortalität zu bestimmen (nach Bereinigung um den Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score), wurden die einzelnen Zusammenhänge anhand einer logistischen Regressionsanalyse untersucht.

ERGEBNISSE

Eine frühzeitige Proteinzufuhr beeinflusst Patienten mit und ohne Sepsis auf verschiedene Weise. Von den während des Studienzeitraums auf der Intensivstation aufgenommenen 4.803 Patienten erfüllten 843 die Einschlusskriterien und 117 davon litten an einer Sepsis. Die Nährstoffzufuhr erfolgte bei 618 Patienten vollständig enteral, bei sieben vollständig parenteral und bei 218 Patienten gemischt. An Tag 4 betrug die mittlere Energiezufuhr insgesamt (n = 843) 1.710 (+/-699) kcal, was 95 % des gemessenen Ruheenergieumsatzes entspricht. Die mittlere Proteinzufuhr an Tag 4 betrug 0,97 (+/-0,49) g/kg des prästationären Körpergewichts pro Tag und die Mortalität im Krankenhaus lag bei 36 %. Bei Patienten mit Sepsis oder Energiezufuhr über Bedarf bestand kein Zusammenhang zwischen der Proteinzufuhr an Tag 4 und der Mortalität. Bei Patienten ohne Sepsis und ohne Energiezufuhr über Bedarf (n = 419) nahm die Mortalität mit höherer Proteinzufuhr ab: Sie betrug 37 % bei <0,8 g/kg KG/Tag, 35 % bei 0,8 bis 1,0 g/kg KG/Tag, 27 % bei 1,0 bis 1,2 g/kg KG/Tag und 19 % bei ≥1,2 g/kg KG/Tag (p = 0,033). Bei Patienten ohne Sepsis und ohne Energiezufuhr über Bedarf war eine Proteinzufuhr von ≥1,2 g/kg KG/Tag mit einer signifikant niedrigeren Mortalität assoziiert (OR 0,42, 95%-KI 0,21–0,83, p = 0,013).

FAZIT

Eine frühzeitige hohe Proteinzufuhr (≥1,2 g/kg KG an Tag 4 nach der stationären Aufnahme) war bei kritisch kranken Patienten ohne Sepsis und ohne Energiezufuhr über Bedarf mit niedrigerer Mortalität assoziiert, während eine frühzeitige Energiezufuhr über Bedarf mit höherer Mortalität verbunden war. Patienten mit einer Sepsis profitierten nicht von einer frühzeitigen hohen Proteinzufuhr.



STUDIENDESIGN

Eine prospektive Beobachtungsstudie an 843 Intensivpatienten

- 117 Patienten mit Sepsis
- 307 Patienten ohne Sepsis, Energiezufuhr über Bedarf
- 419 Patienten ohne Sepsis, Energiezufuhr nicht über Bedarf
- Energiezufuhr über Bedarf war definiert als ein Verhältnis zwischen Energiezufuhr und gemessenem Ruheenergieumsatz von >1,1

Eine randomisierte Studie zu supplementierender parenteraler Ernährung bei untergewichtigen und übergewichtigen kritisch kranken Patienten: Die Pilotstudie TOP-UP

Wischmeyer P, Hasselmann M, Kummerlen C, Kozar R, Kutsogiannis D, Karvellas C, Besecker B, Evans D, Preiser J, Gramlich L, Jeejeebhoy K, Dhaliwal R, Jiang X, Day A, Heyland D. A randomized trial of supplemental parenteral nutrition in underweight and overweight critically ill patients: the TOP-UP pilot trial. *Critical Care*. 2017; 21:142. doi: 10.1186/s13054-017-1736-8.

HINTERGRUND

In internationalen Ernährungsleitlinien besteht kein Konsens hinsichtlich der optimalen Energie- und Proteinzufuhr für kritisch kranke Patienten, und existierende Daten sind nicht eindeutig. In Europa, Kanada und den USA befürworten Leitlinien zur Ernährungspraxis die enterale Ernährung (EN, EE) bei kritisch kranken Patienten, die hämodynamisch stabil sind, und empfehlen die frühzeitige Einleitung der enteralen Ernährung auf der Intensivstation. Parentale Ernährung (PN, PE) wird bei 35 bis 70 % der kritisch kranken Patienten ebenfalls eingesetzt, doch sind sich die aktuellen Leitlinien nicht einig, wann damit begonnen werden sollte. Laut Daten aus Beobachtungsstudien beeinflusst die frühzeitige Gabe von Energie und Eiweiß bei Intensivpatienten die Patientenmortalität, insbesondere bei jenen mit unzureichender Nährstoffaufnahme und einem BMI (Body Mass Index) von <25 oder >35.

ZIELSETZUNG

In dieser randomisierten Studie sollte festgestellt werden, ob supplementierende parenterale Ernährung (SPN, SPE) + enterale Ernährung bei unter- und übergewichtigen Intensivpatienten die 60-Tage-Überlebensrate und die Lebensqualität (QoL) im Vergleich zur reinen enteralen Ernährung, die die übliche Patientenversorgung darstellt, verbessert.

METHODIK

Eine Prüfer-initiierte, multizentrische, randomisierte, kontrollierte Pilotstudie wurde vom 1. Juni 2011 bis zum 20. Januar 2015 in 11 Intensivstationen in Kanada, den USA, Belgien und Frankreich durchgeführt. Erwachsene Intensivpatienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz, die voraussichtlich für >72 Stunden eine mechanische Beatmung benötigen würden und einen BMI <25 oder ≥35 aufwiesen, erhielten randomisiert für sieben Tage entweder nur enterale Ernährung (EN, EE) oder SPN + EN, um 100 % ihrer verordneten Ernährungsziele zu erreichen. Ziel der Pilotstudie war es nachzuweisen, dass die Patienten eine Verbesserung der Nährstoffzufuhr um 30 % erreichen würden.

Die EN-Kontrollgruppe erhielt eine Formulierung, die vom jeweiligen Behandlungsteam auf der Grundlage seiner Einschätzung des Ernährungsstatus gewählt wurde; die Formulierung wurde mit 20 ml/h eingeleitet und alle vier Stunden in Schritten von 20 ml/h erhöht, soweit dies vertragen wurde, bis das Energieziel erreicht war. Der SPN+EN-Gruppe wurde die SPN sobald wie möglich durch einen zentralen Zugang intravenös verabreicht. Die verwendete PN-Lösung (ein Dreikammerbeutel mit einem Stickstoffgehalt von 9 g/l, Baxter Inc.) wurde ebenfalls mit 20 ml/h eingeleitet und alle vier Stunden in Schritten von 20 ml/h erhöht. Beide Gruppen (nur EN und SPN+EN) erhielten dieselbe Verordnung bezüglich der Kalorien- und Proteinzufuhr, wobei der Studiengruppe auf parenteralem Weg zusätzliche Kalorien und Eiweiß zugeführt wurden. Die vorgeschlagene Zieldosis an Eiweiß und Energie basierte auf dem BMI des Patienten.



Der primäre Endpunkt der Studie war die Erzielung einer erhöhten Kalorien- und Proteinzufuhr (um ca. 30 %) in der SPN+EN-Gruppe im Vergleich zur EN-Gruppe. Die Prüfarzte untersuchten außerdem die Kalorien- und Proteinzufuhr bei Patienten mit einem BMI <25 bzw. >35 sowie bei chirurgischen Intensivpatienten im Vergleich zu internistischen Intensivpatienten. Die sekundären Outcome Parameter umfassten die Prüfung der SPN-Intervention, Qualitätsmaßnahmen in Bezug auf Prüfplaneinhaltung und den Erfolg bei der Verabreichung der SPN. Weitere untersuchte Endpunkte waren die Mortalität auf der Intensivstation und im Krankenhaus allgemein, die 6-Monats-Mortalität, infektiöse Komplikationen, Dauer der mechanischen Beatmung, des Aufenthalts auf der Intensivstation und des Krankenhausaufenthalts. Funktionsbezogene Indizes wurden ebenfalls untersucht, wie z. B. der Bartel-Index bei Aufnahme und Entlassung, die Handkraft und ein 6-Minuten-Gehtest bei Entlassung, und bei Nachbeobachtungsterminen nach drei bzw. sechs Monaten wurden der Vitalstatus der Patienten und der SF-36-(36-Item Short Form Health Survey-) Score bestimmt.

ERGEBNISSE

Zwischen den beiden Gruppen (nur EN und SPN+EN) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bei den Endpunkten, einschließlich der Infektionsrisiken. Insgesamt wurden 125 von 730 voruntersuchten Patienten in die Studie aufgenommen. Die SPN-Gruppe wies im Vergleich zur EN-Gruppe eine um 26 % höhere Kalorienzufuhr und eine um 22 % höhere Proteinzufuhr auf (beide p <0,001). Außerdem erhielten chirurgische Intensivpatienten im Vergleich zu internistischen Intensivpatienten weniger Nahrung über EN und zeigten eine größere Zunahme der Kalorien- und Proteinzufuhr, wenn sie SPN erhielten. In der SPN+EN-Gruppe wurden im Vergleich zur EN-Gruppe eine reduzierte Mortalität im Krankenhaus, bessere funktionsbezogene Outcome Parameter bei der Entlassung und bessere Lebensqualität festgestellt, wobei der Unterschied jedoch nicht statistisch signifikant war.

FAZIT

In der SPN+EN-Gruppe wurde die Kalorien- und Proteinzufuhr in der ersten Woche auf der Intensivstation im Vergleich zur EN-Gruppe signifikant erhöht; es wurde eine Steigerung der Kalorienzufuhr um beinahe 30 % erreicht, wobei sich das Infektionsrisiko nicht erhöhte. Die Verabreichung von SPN+EN im Rahmen des vorgegebenen Prüfplans der Studie war machbar.

Ruheenergieumsatz, Kalorien- und Proteinzufuhr bei kritisch kranken Patienten: Eine retrospektive Kohortenstudie

Zusman O, Theilla M, Cohen J, Kagan I, Bendavid I, Singer P. Resting energy expenditure, calorie and protein consumption in critically ill patients: a retrospective cohort study. *Critical Care*. 2016; 20:367,1-8.

HINTERGRUND

Die optimale Menge der Nährstoffzufuhr bei kritisch kranken Patienten ist unklar. In den meisten Studien werden Schätzgleichungen verwendet, um die Zielwerte für die Kalorienaufnahme zu bestimmen; diese können jedoch inadäquate Ergebnisse liefern. Wird die Kalorienzufuhr erhöht, um die gemessenen Ziele zu erreichen, kann dies sowohl nutzen als auch schaden. Andererseits hat eine Unterernährung kritisch kranker Patienten ebenfalls negative Folgen. Bei vielen Intensivpatienten wird der Energiebedarf nicht vollständig gedeckt und der Anteil der zugeführten Kalorien variiert. Die indirekte Kalorimetrie ist eine genauere Methode zur Messung des Ruheenergieumsatzes und kann auch aktuelle Daten zu Veränderungen beim Energiebedarf liefern.

ZIELSETZUNG

In dieser Studie sollte untersucht werden, wie es Intensivpatienten hinsichtlich ihrer Proteinaufnahme und des prozentualen Anteils an verabreichten Kalorien im Verhältnis zum Ruheenergieumsatz, der mittels indirekter Kalorimetrie bestimmt wurde, (% AdCal/REE) ging. Die 60-Tage-Mortalität der Intensivpatienten, die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und die Dauer der mechanischen Beatmung wurden ebenfalls analysiert.

METHODIK

Von 2003 bis 2015 wurden alle Intensivpatienten am Rabin Medical Center, für die indirekte Kalorimetriemessungen (Deltatrac II, Datex-Ohmeda, GE, USA) zur Bestimmung der Zielwerte für die Kalorienzufuhr vorlagen, in die Studie aufgenommen. Die Patienten erhielten außerdem enterale Ernährung (EN) mit oder ohne supplementierende parenterale Ernährung (SPN oder TPN). Nur Patienten mit einem Intensivstation-Aufenthalt >96 Stunden oder auswertbaren Ernährungstagen wurden in die Hauptanalyse einbezogen, um mögliche Verzerrungen auszuschließen, die durch einen kurzen Aufenthalt, frühen Tod oder die Erwartung, dass die Ernährung die Länge des Aufenthalts beeinflusst, verursacht werden könnten.

Die Daten zu Ernährung, Proteinzufuhr und anderen Variablen stammten aus einem Computersystem. Die Ernährung jedes Patienten, wie z. B. der prozentuale Anteil der täglich verabreichten Kalorien im Verhältnis zum Ruheenergieumsatz (% AdCal/REE) und der Mittelwert für die Dauer des Intensivstation-Aufenthalts, und der Zusammenhang mit der 60-Tage-Mortalität wurde beurteilt. Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt, um jeglichen Einfluss der Dauer der Ernährung auf die Ergebnisse auszuschließen. Dabei wurden beispielsweise nur Messwerte ab Tag 3 verwendet, es wurde eine Bereinigung um die gesamten auswertbaren Ernährungstage vorgenommen und es wurden nur Patienten einbezogen, die länger als 7 Tage überlebten.

Die Studie verwendete ein Cox-Proportional-Hazards-Modell zur Ermittlung der 60-Tage-Mortalität und analysierte den Zusammenhang zwischen dem Wert für % AdCal/REE (modelliert zur Berücksichtigung von Nichtlinearität) und der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und der Beatmungsdauer.

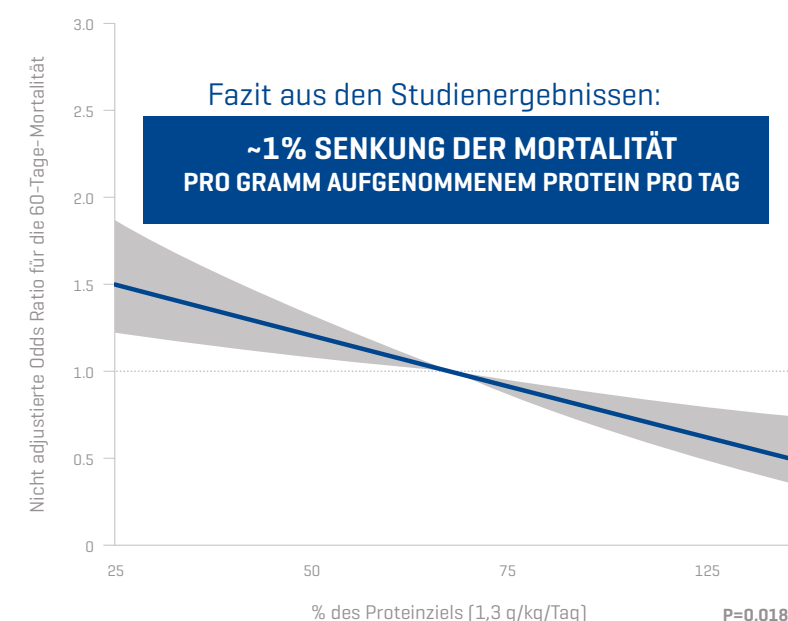
ERGEBNISSE

Die Patientenmortalität, die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und die Beatmungsdauer wurden von der Energie- und Proteinzufuhr beeinflusst. Die Patienten wiesen eine niedrigere Mortalität auf, wenn sie eine bestimmte Menge an Energie (bis zu 70 %) und Eiweiß zu sich nahmen. Von den 6.994 Patienten, die während des Studienzeitraums in die Intensivstation aufgenommen wurden, wurden 1.171 Patienten in die abschließende Analyse einbezogen. Nach Bereinigung um andere Variablen ($p < 0,01$) bestand zwischen % AdCal/REE und der Mortalität eine signifikante nichtlineare ($p < 0,01$) Assoziation. Eine Erhöhung von % AdCal/REE von 0 auf 70 % resultierte in reduzierter Mortalität mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,98 (KI 0,97–0,99). Eine Erhöhung um mehr als 70 % führte jedoch zu einer erhöhten Mortalität bei einer HR von 1,01 (KI 1,01–1,02). Die niedrigste Mortalität ergab sich bei 70 % AdCal/REE. Bei der Proteinzufuhr bestand ebenfalls eine signifikante Assoziation mit der 60-Tage-Mortalität (HR 0,99, KI 0,98–0,99, $p = 0,02$). Die Studie fand eine lineare Assoziation zwischen der Proteinzufuhr und einer Abnahme der Mortalität im Multivariablenmodell (HR 0,99, 95%-KI 0,98–0,99, $p = 0,018$), was darauf hindeutet, dass die Mortalität mit jedem Gramm an täglich zugeführtem Protein um 1 % abnimmt. Dies unterstreicht die Bedeutung der Proteinzufuhr für ein verlängertes Überleben. Die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und die Beatmungsdauer schienen zu steigen, wenn % AdCal/REE über 70 % lag.

FAZIT

Der Kalorienbedarf der Patienten muss möglichst genau bestimmt werden, beispielsweise mithilfe indirekter Kalorimetrie. Unter- und Überernährung können Intensivpatienten gleichermaßen schaden. Mit einer höheren Kalorienzufuhr war eine Zunahme der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und der Beatmungsdauer verbunden. Ein Adcal/REE-Wert von 70 % verschaffte den Patienten jedoch einen Überlebensvorteil. Eine Erhöhung der Proteinzufuhr war mit einer Reduktion der 60-Tage-Mortalität assoziiert.

Assoziation zwischen Proteinzufuhr und 60-Tage-Mortalität



MORTALITÄT

Alberda C, Gramlich L, Jones N, Jeejeebhoy K, Day A, Dhaliwal R, Heyland D. **The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study.** *Intensive Care Medicine.* 2009 July; 35:1728-1737.

Allingstrup MJ, Esmailzadeh N, Wilkens Knudsen A, Espersen K, Hartvig Jensen T, Wiis J, Perner A, Kondrup J. **Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients.** *Clinical Nutrition.* 2012; 31:462-8.

Nicolo M, Heyland D, Chittams J, Sammarco T, and Compher C. **Clinical outcomes related to protein delivery in a critically ill population: a multicenter, multinational observation study.** *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016 Jan;40 (1):45-51. doi: 10.1177/0148607115583675. Epub 2015 Apr 21.

Weijs P, Stapel S, de Groot S, Driessen R, de Jong E, Girbes A, Strack van Schijndel R, Beishuizen A. **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(1):60-8.

Weijs P, Looijaard W, Beishuizen A, Girbes A and Oudemans-van Straaten H. **Early high protein intake is associated with low mortality and energy overfeeding with high mortality in non-septic mechanically ventilated critically ill patients.** *Critical Care.* 2014 Dec; 18:701.

Wischmeyer P, Hasselmann M, Kummerlen C, Kozar R, Kutsogiannis D, Karvellas C, Besecker B, Evans D, Preiser J, Gramlich L, Jeejeebhoy K, Dhaliwal R, Jiang X, Day A, Heyland D. **A randomized trial of supplemental parenteral nutrition in underweight and overweight critically ill patients: the TOP-UP pilot trial.** *Critical Care.* 2017; 21:142. doi: 10.1186/s13054-017-1736-8.

Zusman O, Theilla M, Cohen J, Kagan I, Bendavid I, Singer P. **Resting energy expenditure, calorie and protein consumption in critically ill patients: a retrospective cohort study.** *Critical Care.* 2016; 20:367,1-8.

NIERENFUNKTION

Doig G, Simpson F, Bellomo R, Heighes P, Sweetman E, Chesher D, Pollock C, Davies A, Botha J, Harrigan P, Reade M. **Intravenous amino acid therapy for kidney function in critically ill patients: A randomized controlled trial.** *Intensive Care Medicine.* 2015 April; 41:1197-1208.

BEATMUNGSFREIE TAGE

Alberda C, Gramlich L, Jones N, Jeejeebhoy K, Day A, Dhaliwal R, Heyland D. **The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study.** *Intensive Care Medicine.* 2009 July; 35:1728-1737.

NOSOKOMIALINFEKTION

Heidegger CP, Berger MM, Graf S, Zingg W, Darmon P, Costanza MC, Thibault R, Pichard C. **Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial.** *Lancet.* 2013;381(9864):385-93.

LEBENSQUALITÄT

Ferrie S, Allman-Farinelli M, Daley M, Smith K. **Protein Requirements in the critically ill: a randomized controlled trial using parenteral nutrition.** *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 2016 Aug;40(6):795-805.

FUNKTIONELLE OUTCOMES

Ferrie S, Allman-Farinelli M, Daley M, Smith K. **Protein Requirements in the critically ill: a randomized controlled trial using parenteral nutrition.** *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 2016 Aug;40(6):795-805.

Baxter Healthcare GmbH
Stella-Klein-Löw-Weg 15
A - 1020 Wien
www.baxter.at

Baxter AG
Thurgauerstr. 130
CH -8152 Glattpark (Opfikon)
www.baxter.ch

Baxter Deutschland GmbH
Edisonstr. 4
D-85716 Unterschleißheim
www.baxter.de