S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES, der AKE und der DGVS
Klinische Ernährung in der Gastroenterologie (Teil 1) – Leber

S3-Guideline of the German Society for Nutritional Medicine (DGEM) in Cooperation with the GESKES, the AKE, and the DGVS
Clinical Nutrition in the Gastroenterology (Part 1) – Liver

Autoren M. Plauth[1], T. Schütz[2], M. Pirlich[3], A. Canbay[4] und das DGEM Steering Committee*

Institute
[1] Städtisches Klinikum Dessau, Klinik für Innere Medizin, Dessau-Roßlau
[2] Universitätsmedizin Leipzig, IFB Adipositas-Erkrankungen, Forschungsbereich Bariatrische Chirurgie, Leipzig
[3] Evangelische Elisabeth Klinik, Abteilung für Innere Medizin, Berlin
[4] Universitätsklinikum Essen, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Essen

Schlüsselwörter
- Leitlinie
- akutes Leberversagen
- alkoholische Steatohepatitis
- nicht alkoholische Steatohepatitis
- Leberzirrhose
- Lebertransplantation
- ernährungsbedingte Leberschädigung

Keywords
- clinical practice guideline
- acute liver failure
- alcoholic steatohepatitis
- non-alcoholic steatohepatitis
- liver cirrhosis
- liver transplantation
- nutrition-associated liver injury

Zusammenfassung

Ziel: Mangelernährung wirkt sich negativ auf die Prognose aus und ist insbesondere bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen ein häufiger Befund. In der klinischen Praxis wird das Potenzial der Ernährungstherapie nicht völlig ausgeschöpft. Mit dieser Leitlinie sollen umfassende aktuelle und evidenzbasierte Empfehlungen für die Ernährungstherapie von Patienten mit Lebererkrankungen gegeben werden.

Methoden: Frühere Leitlinien der Deutschen und der Europäischen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM, ESPEN) zur enteralen und parenteralen Ernährung von Patienten mit Lebererkrankungen wurden entsprechend den Prinzipien der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) und ÄZQ (Ärztliche Zentralstelle für Qualitätssicherung) aktualisiert und vollständig überarbeitet und erweitert.

Ergebnisse: Die vorliegende Leitlinie umfasst 80 im Konsentierungsverfahren ermittelte Empfehlungen zur Ernährungstherapie leberkranker Patienten im Hinblick auf pathophysiologische Grundlagen, Indikationsstellung und Durchführung einer Ernährungstherapie sowie ihrer Ergebnisse. Empfehlungen werden für die Krankheitsbilder akutes Leberversagen (ALF), alkoholische Steatohepatitis (ASH), nicht alkoholische Steatohepatitis (NASH), Leberzirrhose (LC), Lebertransplantation und Operation sowie ernährungsbedingte Leberschädigung (NALI) gegeben.

Schlussfolgerung: Patienten mit chronischer Lebererkrankung leiden häufig an einer Mangelernährung; diese Patientengruppe profitiert daher von einer Ernährungstherapie. Die Datenlage ist bei ALF-Patienten wesentlich unsicherer, da nur wenige Untersuchungsergebnisse für diese schwere aber seltene Erkrankung vorliegen.

Abstract

Aim: Malnutrition carries a poor prognosis and is a frequent finding especially in patients with chronic liver disease. In clinical practice, however, the potential of nutrition therapy frequently is not fully employed. This guideline is aimed at giving comprehensive, up-to-date and evidence-based recommendations for nutrition therapy in patients with liver disease.

Methods: Previous guidelines of the German and European Societies for Nutritional Medicine (DGEM, ESPEN) on enteral and parenteral nutrition in patients with liver disease were updated and thoroughly revised and extended according to the requirements of the AWMF (German Association of the Scientific Medical Societies) and the AEZQ (Agency for Quality in Medicine).

Results: The present guideline comprises 80 recommendations developed in a consensus process on the nutritional therapy of patients with liver disease with regard to pathophysiological principles, indication for and application of nutritional therapy and the resulting outcome. Recommendations are given for the following conditions: acute liver failure (ALF), alcoholic steatohepatitis (ASH), non-alcoholic steatohepatitis (NASH), liver cirrhosis (LC), liver transplantation and surgery, as well as nutrition associated liver injury (NALI).

Conclusion: Patients with chronic liver disease frequently suffer from malnutrition; therefore, this group of patients benefits from nutrition therapy. For patients with ALF evidence is poor because there are only few research results for this severe but rare condition.

Bibliografie
DOI http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1360016
Aktuel Ernahrungsmed 2014; 39: e1–e42
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0341-0501

Korrespondenzadresse
Prof. Dr. med. Mathias Plauth
Städtisches Klinikum Dessau,
Klinik für Innere Medizin
Auenweg 38
06847 Dessau-Roßlau
Tel.: 0340/501-1275
mathias.plauth@klinikum-dessau.de

* DGEM Steering Committee: Bischoff SC, Lochs H, Weimann A sowie das DGEM-Präsidium

1 Methoden

Die vorliegende Leitlinie stellt eine umfassende Aktualisierung früherer DGEM- [1, 2] und ESPEN-Leitlinien [3–5] dar, die die enterale und die parenterale Ernährung nun in einer Leitlinie zusammenbringt. Es handelt sich hierbei um eine S3-Leitlinie der DGEM (AWMF-Registernummer 073/024). Die Methodik ist im Leitlinienreport ausführlich beschrieben, wo sich auch die Suchstrategien und Evidenztabellen finden. Der Leitlinienreport ist über die Internetseite der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) abrufbar (www.awmf.org, AWMF-Registernummer der Fachgesellschaft 073). Ein Auszug zum methodischen Vorgehen bei der Leitlinienerstellung wurde bereits in der Aktuellen Ernährungsmedizin veröffentlicht [6], ebenso wie die verwendete Terminologie [7].
Neben dem Empfehlungsgrad wird auch die Outcomebewertung bei den Empfehlungen mitangegeben (biomedizinische Endpunkte [BM], patientenzentriertes Outcome [PC], gesundheitsökonomische Parameter, medizinische Entscheidungsfindung, Mehr-Komponenten-Outcome-Modelle [MC]) [8].

2 Pathophysiologische Grundlagen

2.1 Wie wirkt sich die Lebererkrankung auf den Ernährungsstatus und auf den Energie- und Substratstoffwechsel aus?

Konsensbasierte Expertenstatements

- Bei akutem Leberversagen (acute liver failure, ALF) ist der Ruheenergieverbrauch gegenüber den gesunden Personen um den Faktor 1,2–1,3 erhöht *[starker Konsens]*.
- Bei Patienten mit alkoholischer Steatohepatitis (ASH) ist der Ruheenergieverbrauch um das 1,3-Fache gegenüber dem Normalwert erhöht *[Konsens]*.
- Patienten mit nicht alkoholischer Fettleber (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) haben einen normalen Ruheenergieverbrauch *[starker Konsens]*.
- Die Leberzirrhose (LC) geht mit einer hohen Prävalenz von Mangelernährung, Eiweiß- und Spurenelementmangel einher [starker Konsens]. Skelettmuskelmasse und -funktion sind häufig reduziert *[starker Konsens]*.
- Bei Leberzirrhose ist der Kohlenhydrat-, Protein- und Lipidstoffwechsel gestört und durch hepatozelluläre Glykogenverarmung, Beeinträchtigung des nicht oxidativen Glukosestoffwechsels und eine verringerte Albumin-Syntheserate gekennzeichnet *[starker Konsens]*.

Empfehlung 1:

Wann immer möglich, sollte der Energiebedarf eines Patienten mit akutem Leberversagen durch indirekte Kalorimetrie gemessen werden.
[KKP; starker Konsens]

Empfehlung 2:

Für die Praxis kann davon ausgegangen werden, dass der Energiebedarf von Leberzirrhosepatienten dem 1,3-Fachen des Ruheenergieverbrauchs (REE) entspricht und dass dies bei der Gesamtenergiezufuhr entsprechend berücksichtigt werden sollte.
[B (BM); starker Konsens]

Kommentar: Bei **ALF-Patienten** wird die Messung des Energieverbrauchs nicht routinemäßig eingesetzt, obwohl gut bekannt ist, dass der hepatische Energieverbrauch 25% des Gesamtenergieverbrauchs ausmacht [9]. Eine Untersuchung an 33 hepatologischen Zentren in Europa [10] zeigte, dass der REE nur von 12,5% dieser Zentren durch indirekte Kalorimetrie ermittelt wurde und dass 53% in der Regel die Harris-Benedict-Formel anwandten [11]. Bei Patienten mit ALF wurde mittels indirekter Kalorimetrie ein um 18 bzw. 30% höherer REE als bei gesunden Kontrollen nachgewiesen [12, 13]. ALF-Patienten unterscheiden sich also hinsichtlich ihres Energieverbrauchs nicht von anderen kritisch Kranken. Anders als bei einer Sepsis zeigen die Gewebe des Splanchnikusgebiets keine Aufnahme, sondern eine Abgabe von freien Fettsäuren [14]. Bei ALF sind die Plasmakonzentrationen von Aminosäuren auf das 3- bis 4-Fache erhöht. Charakteristisch für das Aminosäuremuster sind die Abnahme verzweigtkettiger Aminosäuren (VKAS) und die Zunahme von Tryptophan sowie aromatischer und schwefelhaltiger Aminosäuren [15–17]. Im Gegensatz zu Gesunden und sogar Sepsispatienten nehmen bei ALF-Patienten die Splanchnikusorgane keine Aminosäuren auf [15].
Bei **ASH-Patienten** unterschied sich das Verhältnis von gemessenem zu berechnetem REE nicht von dem gesunder Personen [18, 19] oder von Patienten mit Zirrhose [20]. Bezogen auf ihre reduzierte Muskelmasse lag der REE bei ASH-Patienten jedoch um 55% über dem gesunder Kontrollen [18, 19]. Jhangiani et al. beobachteten bei Alkoholikern ohne labormedizinisch nachweisbare Lebererkrankung, aber nicht bei alkoholischer LC einen erhöhten REE (25,8 gegenüber 20,8 kcal·kg $KG^{-1}\cdot d^{-1}$) [21]. In ähnlicher Weise war auch in einer Gruppe von Alkoholkranken mit Fettleber, ASH oder LC der Alkoholmissbrauch mit einem erhöhten REE (26%) verbunden; ein Rückgang des REE stellte sich durchgehend nach 4-tägiger Alkoholabstinenz ein [22]. Nach Adjustierung der Werte auf die Körpermasse lag der REE von Alkoholkranken mit oder ohne Lebererkrankung um 11% höher als bei Probanden mit moderatem Alkoholkonsum [23]. Nicht abstinente LC-Patienten wiesen einen höheren Leuzinumsatz und eine höhere nicht oxidative Leuzinverwertung auf als abstinente LC-Patienten oder Kontrollen als Hinweis auf einen katabolen Effekt von Alkohol [24].
Bei **NAFLD/NASH** lässt sich nur schwer ein klares Bild gewinnen, da sich die untersuchten Patientenpopulationen im Hinblick darauf unterschieden, ob ein(e) Übergewicht/Adipositas, eine chronische Entzündung und ein metabolisches Syndrom vorlagen oder nicht. Bei übergewichtigen oder adipösen Patienten mit NAFLD war unter Ruhe- wie unter Belastungsbedingungen sowohl die hepatische als auch die Gesamtrate der Fettoxidation im Vergleich zu schlanken Kontrollen reduziert (BMI NAFLD 34,1 $kg\cdot m^{-2}$; BMI Kontrollen 23,4 $kg\cdot m^{-2}$) [25]. Die Fähigkeit zur Fettoxidation im Basalzustand verhielt sich umgekehrt proportional zum histologischen Befund einer NAFLD, einschließlich des Schweregrads der Steatose und der Krankheitsaktivität. Nach Adjustierung der Werte auf die fettfreie Masse, unterschied sich der REE von übergewichtigen bzw. adipösen Personen nicht von dem Schlanker. Bei extrem übergewichtigen Männern mit NAFLD und metabolischem Syndrom lag der REE höher (17%) als bei Männern ohne metabolisches Syndrom und es fanden sich höhere Entzündungsmarker im Blut, höhere ALT-Werte sowie eine höhere Prävalenz von viszeraler Adipositas und arterieller Hypertonie [26]. In einer vergleichenden Untersuchung von Patienten mit nur geringfügig unterschiedlichem BMI (NAFLD 27,7 $kg\cdot m^{-2}$; Kontrollen 25,3 $kg\cdot m^{-2}$) fanden Kotronen et al. [27] keinen Un-

terschied in der hepatischen Lipidoxidation, aber eine erhöhte Lipidoxidation auf Ganzkörperbasis bei den Patienten mit NAFLD. Bezogen auf die fettfreie Masse unterschied sich der REE der NAFLD-Patienten nicht von dem der Kontrollen. Nicht-adipöse, normolipämische, normotone, nicht-diabetische Patienten mit bioptisch gesicherter NAFLD zeigten gegenüber den Kontrollen eine verringerte periphere Glukoseaufnahme und eine erhöhte Lipidoxidation bei geringerer Insulinempfindlichkeit (BMI NAFLD 26,4 $kg \cdot m^{-2}$; BMI Kontrollen 25,8 $kg \cdot m^{-2}$) [28].

Bei der **Leberzirrhose** (LC) korrelieren Prävalenz und Schweregrad einer Protein-Energie-Mangelernährung vom Mischtyp mit dem klinischen Stadium der chronischen Lebererkrankung; sie reicht von 20 % bei Patienten mit gut kompensierter Erkrankung bis zu über 60 % bei Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose [29 – 31]. Mangelernährung ist bei LC mit einer höheren Prävalenz von Aszites und hepatorenalem Syndrom sowie höherer Krankenhausmortalität, längerer Hospitalisierung und höheren Krankenhauskosten assoziiert [32]. LC-Patienten leiden häufig an einem massiven Eiweißmangel; die daraus resultierende Sarkopenie geht mit verminderter Muskelfunktion [33] und reduzierter Überlebensrate einher [34, 35]. Die Ätiologie einer Lebererkrankung selbst scheint die Prävalenz und den Grad der Mangelernährung und des Eiweißmangels nicht zu beeinflussen [30, 31, 33]. Die höhere Prävalenz und der ausgeprägtere Grad der Mangelernährung bei Alkoholkranken resultiert offensichtlich aus der ungesunden Lebensführung und schlechten sozioökonomischen Bedingungen.

Bei LC wurde ein normaler oder erhöhter Proteinumsatz aufgrund eines erhöhten Proteinabbaus und/oder einer reduzierten Proteinsynthese beobachtet [36]. Die Albumin-Syntheserate, nicht jedoch die Fibrinogen-Syntheserate korreliert mit quantitativen Leberfunktionstests und dem klinischen Stadium einer Zirrhose [37, 38]. Dennoch erreichen stabile Zirrhotiker offensichtlich eine effiziente Stickstoffretention und deutliche Bildung von Magermasse durch die erhöhte Eiweißaufnahme während der Wiederaufnahme der oralen Ernährung [39].

Die Verwertung oxidativer Brennstoffe ist durch eine erhöhte Nüchternrate der Lipidoxidation und das häufige Auftreten einer Insulinresistenz (selbst bei Patienten im Stadium Child-Pugh A) gekennzeichnet [40 – 44]. Eine erhöhte Lipidoxidation geht mit erhöhten Blutkonzentrationen des Rezeptors TNF-α und des löslichen TNF-α-Rezeptors einher [45]. Postabsorptiv ist die Glukose-Oxidationsrate reduziert und die hepatische Glukosesynthese niedrig, trotz einer erhöhten Glukoneogenese aufgrund der Glykogenverarmung in der Leber [46]. Daher ist die Stoffwechsellage bei LC nach nächtlichem Fasten vergleichbar mit der eines Gesunden nach längerem Hungern [40]. Insulinresistenz beeinträchtigt den Skelettmuskelstoffwechsel: die Glukoseaufnahme und nicht oxidative Glukoseverwertung (z. B. Glykogensynthese) sind reduziert, während die Glukoseoxidation und Laktatproduktion nach Glukosezufuhr normal sind [46 – 48]. Es ist nicht bekannt, in welchem Umfang die Glukosespeicherung als Glykogen lediglich in der Skelettmuskulatur oder sowohl in den Muskeln als auch in der Leber beeinträchtigt ist [49, 50]. Bei etwa 15 – 37 % der Patienten entwickelt sich ein manifester Diabetes, der Indikator für eine ungünstige Prognose ist [51, 52].

Nach einer Mahlzeit ist die Unterdrückung der Lipidoxidation nicht einheitlich gestört [53, 54]. Die Plasmaclearance und Lipidoxidationsraten sind nicht reduziert; die Nettokapazität für die Verwertung von exogenem Fett scheint also nicht beeinträchtigt [55, 56]. Bei LC sind essenzielle und mehrfach ungesättigte Fettsäuren vermindert, wobei die jeweilige Absenkung mit dem Ernährungszustand und der Schwere der Lebererkrankung korreliert [57, 58].

Die Körperzusammensetzung von Zirrhotikern ist massiv verändert und von Eiweißmangel und einer Akkumulation von Ganzkörperwasser bereits im Stadium Child-Pugh A gekennzeichnet [33, 59]. Dies geht Hand in Hand mit einer Kochsalzretention, sodass üblicherweise keine Hypernatriämie vorliegt. Dagegen kommt es oft zu einer Verarmung an Kalium, Magnesium, Phosphat und anderen intrazellulären Mineralstoffen.

Ein Mangel an wasserlöslichen Vitaminen, meist der B-Gruppe, ist bei Zirrhose häufig, insbesondere bei alkoholbedingter Zirrhose [60, 61]. Ein Mangel an fettlöslichen Vitaminen wurde bei cholestatisch bedingter Steatorrhö, Gallensalzmangel und bei Alkoholikern beobachtet [62, 63].

Die Messung des REE bei LC-Patienten und Kontrollen erbrachte keinen Unterschied, wenn der REE auf die Körperoberfläche [21, 40, 53, 64] oder die Körpermasse bezogen wurde (LC: 22 – 27 $kcal \cdot kg\ KG^{-1} \cdot d^{-1}$) [42, 53, 65, 66]. Jedoch wurden bei LC erhöhte Werte ermittelt, wenn der REE auf die Körpermagermasse, bestimmt mittels Kreatininausscheidung im Urin [53, 64, 67] oder auf die Körperzellmasse [53] bezogen wurde. Der gemessene REE ist bei 30 – 35 % der zirrhotischen Patienten höher (Hypermetabolismus) als der Schätzwert (nach Harris und Benedict oder Schofield bzw. anderen Formeln) und bei 18 % der Patienten niedriger als der Schätzwert [43, 68, 69]. Wann immer möglich sollte die indirekte Kalorimetrie zur Messung des REE herangezogen werden, da der gemessene REE beim einzelnen Patienten erheblich vom Schätzwert abweichen kann [70]. Bei LC war ein Hypermetabolismus mit verringertem ereignisfreien Überleben und ungünstigem Ergebnis nach Transplantation assoziiert [69, 71]; mit Verbesserung der Körperzusammensetzung scheint er sich zu normalisieren [72]. Schätzungen des Gesamtenergieverbrauchs ($32\ kcal \cdot kg\ KG^{-1} \cdot d^{-1}$) lassen vermuten, dass sich der Tages-Energiebedarf eines LC-Patienten auf etwa das 1,3-Fache des gemessenen REE beläuft ($24\ kcal \cdot kg\ KG^{-1} \cdot d^{-1}$) [39, 73]. Die nahrungsinduzierte Thermogenese [47, 54, 74] und der Energieverbrauch bei definierter körperlicher Aktivität zeigen bei stabilen Zirrhosepatienten [74 – 76] ebenfalls keine Abweichung von den bei Gesunden erhobenen Werten. Jedoch ist das Ausmaß spontaner körperlicher Aktivität bei LC-Patienten erheblich geringer. Offensichtlich wird der erhöhte Energiebedarf im fortgeschrittenen Krankheitsstadium durch verringerte körperliche Aktivität als Abbild der schlechten körperlichen Verfassung ausgeglichen [76, 77].

Bei zirrhotischen Patienten ohne Aszites sollte das tatsächliche Körpergewicht für die Berechnung der basalen Stoffwechselrate herangezogen und dabei Formeln wie z. B. die von Harris und Benedict verwendet werden [11]. Bei Patienten mit Aszites sollte vom Idealgewicht entsprechend der Körpergröße ausgegangen werden; dies trotz der Empfehlung aus der Untersuchung von 10 LC-Patienten, von denen jedoch nur 4 vollständig ausgewertet wurden [78], die davon ausgeht, dass bei der Berechnung des Energieumsatzes anhand der Körpermasse die Aszitesmasse nicht unberücksichtigt bleiben sollte.

2.2 Wie wirkt sich eine Transplantation oder ein anderer chirurgischer Eingriff auf den Energie- und Substratstoffwechsel aus?

Konsensbasierte Expertenstatements

- Ein chirurgisches Trauma verursacht einen Stickstoffverlust des gesamten Körpers, von dem sich Patienten ein Jahr nach orthotoper Lebertransplantation noch nicht vollständig erholt haben *[starker Konsens]*.
- Nach einer Transplantation besteht bei den Patienten die Gefahr, eine sarkopenische Adipositas und ein metabolisches Syndrom zu entwickeln *[starker Konsens]*.

Empfehlung 3:

Durch den Einsatz der Ernährungstherapie sollte der durch das Operationstrauma bedingte Verlust an Ganzkörpereiweiß und die Muskelfunktion früher und schneller wieder ausgeglichen werden. *[KKP; starker Konsens]*

Kommentar: Plank u. Mitarb. beschrieben einen Verlust von 1,0 kg des Gesamtkörpereiweißes überwiegend aus der Skelettmuskulatur unmittelbar nach der Operation, und dieser Verlust konnte innerhalb der darauffolgenden 12 Monate nicht zurückgewonnen werden [79]. Über einen Beobachtungszeitraum von 24 Monaten nach Lebertransplantation blieb eine Erholung des initialen postoperativen Verlustes der Körperzellmasse (bestimmt mittels Ganzkörperkalium) aus [80]. Selberg u. Mitarb. [48, 81] konnten als funktionales Äquivalent zu diesen Beobachtungen nachweisen, dass sich die Glukoseaufnahme und nicht oxidative Glukoseverwertung der Skelettmuskulatur auch 12 und mehr Monate nach einer Lebertransplantation noch nicht normalisiert hatten. Es überrascht nicht, dass auch die Funktion der Atemmuskulatur ein Jahr nach Transplantation noch nicht den Normalwert wieder erreicht [79]. Analysen zur Körperzusammensetzung 50 oder 93 Monate nach einer Leber- oder Nierentransplantation zeigten eine signifikant höhere Körperzellmasse als bei Patienten mit terminaler Leber- bzw. Nierenerkrankung. Trotz guter Transplantatfunktion hatte sich die Körperzellmasse der transplantierten Patienten jedoch nicht normalisiert, erkennbar an deutlich geringeren Werten des Phasenwinkels im Vergleich mit gesunden Kontrollen. Dies verdeutlicht die Tatsache, dass die bloße Organtransplantation die Stoffwechsellage eines Patienten nicht normalisieren kann [82]. Darüber hinaus besteht eine Diskrepanz zwischen der unzureichenden Erholung des fettfreien Körpergewebes einerseits und einer unverhältnismäßigen Zunahme an Fettmasse andererseits, sodass diese Patienten durch die Entwicklung einer sarkopenischen Adipositas und eines metabolischen Syndroms gefährdet sind [79, 82 – 84].
Nach einer Lebertransplantation haben die Patienten im Durchschnitt denselben Energiebedarf wie das Gros der Patienten, die sich einer großen Bauchoperation unterziehen (*vergl.* DGEM-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Chirurgie“ [85]). In der Regel ist eine Energiezufuhr von 1,3 × REE ausreichend [86, 87]. In einer Längsschnittstudie erreichte der postoperative Hypermetabolismus am 10. postoperativen Tag mit 124 % des berechneten Grundumsatzes seinen Höhepunkt [79]. Sechs bis 12 Monate nach Transplantation bestand kein Unterschied mehr zwischen gemessenem und berechnetem Energieverbrauch [66, 79].

2.3 Wie wirkt sich der Ernährungsstatus bei Lebererkrankungen auf die Prognose aus?

Konsensbasierte Expertenstatements

- Bei akutem Leberversagen wurde der Effekt der Mangelernährung auf das klinische Resultat nicht ausreichend untersucht *[starker Konsens]*.
- Adipositas ist bei Patienten mit akutem Leberversagen ebenso häufig vertreten wie in der Gesamtbevölkerung *[Konsens]*.
- Die Prognose ist für adipöse Patienten mit akutem Leberversagen schlechter als bei nicht adipösen *[Konsens]*.
- Hochgradig mangelernährte Patienten mit alkoholischer Steatohepatitis haben eine schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als nicht mangelernährte Patienten mit alkoholischer Steatohepatitis *[starker Konsens]*.
- In den meisten Fällen zeigt sich eine nicht alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD)/nicht alkoholische Steatohepatitis (NASH) als integraler Bestandteil des metabolischen Syndroms. Es ist daher schwierig, zwischen den Auswirkungen des Ernährungsstatus einerseits und der Komorbiditäten andererseits auf die Prognose einer NAFLD/NASH zu differenzieren *[starker Konsens]*.
- Bei Leberzirrhose wird die Prognose durch eine Mangelernährung negativ beeinflusst *[starker Konsens]*.
- Mangelernährung bei Zirrhotikern ist ebenso wie Adipositas bei akutem Leberversagen und nicht alkoholischer Steatohepatitis mit einer schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit nach Lebertransplantation assoziiert *[starker Konsens]*.

Kommentar: Das Datenmaterial zur Auswirkung des Ernährungsstatus auf Verlauf und Prognose eines ALF ist sehr begrenzt. Rutherford und Kollegen [88] analysierten die Daten von 782 erwachsenen ALF-Patienten, die zwischen 1998 und 2004 prospektiv untersucht wurden. Die Autoren fanden zwar dieselbe Adipositasprävalenz (30 %) bei ALF-Patienten wie in der Gesamtbevölkerung, jedoch war das Risiko einer Transplantation oder eines tödlichen Verlaufs bei adipösen Patienten signifikant erhöht und ihre Überlebensrate nach Transplantation geringer. Der Anteil adipöser Patienten, bei denen eine Transplantation vorgesehen war, unterschied sich in den verschiedenen BMI-Kategorien nicht. In einer kleinen retrospektiven Untersuchungsreihe erwiesen sich übergewichtige Patienten als anfälliger für ein ALF [89]. Bei hochgradig unterernährten Patienten mit Anorexia nervosa wurde ein ALF-ähnlicher Befund beschrieben [90], jedoch ohne morphologischen Nachweis einer Leberzellnekrose [91]. Nach Wiederaufnahme einer angemessenen Ernährung erholten sich die Patienten vollständig.
Mangelernährte ASH-Patienten zeigten in den publizierten Daten der gemeinsam ausgewerteten American Veteran Affairs (VA) Studien eine höhere Morbiditäts- und Mortalitätsrate für unterernährte ASH-Patienten [92 – 94]. Die VA-Studiendaten belegten eindeutig den Zusammenhang zwischen einem niedrigen Verzehr normaler Kost und hoher Mortalität [93]. Die Schwere einer alkoholischen Lebererkrankung, die bei 152 Langzeitalkoholikern nach 5-tägiger Abstinenz histologisch ermittelt wurde, korrelierte mit dem Körpergewicht [95].
Bei hochgradig mangelernährten LC-Patienten zeigten mehrere Studien eine höhere Morbidität und Mortalität ebenso wie eine höhere Mortalität nach Lebertransplantation [34, 35, 71, 96 – 102]. Die Datenlage zu einer höheren Prävalenz hepatischer En-

zephalopathie (HE) bei mangelernährten LC-Patienten ist widersprüchlich [44, 103].
In verschiedenen deskriptiven Studien wurden höhere Raten insbesondere für infektiöse Komplikationen, Mortalität sowie Krankenhausverweildauer bei Patienten mit präoperativer Unterernährung berichtet, die wegen einer terminalen chronischen Lebererkrankung transplantiert wurden [43, 71, 96–98, 100, 102]. Lediglich 50% der LC-Patienten mit stark eingeschränkter kardiopulmonaler Belastbarkeit überlebten das erste Jahr nach einer orthotopen Lebertransplantation (OLT) gegenüber 90% mit besserer kardiopulmonaler Funktion [104].
Eine überraschend hohe Mortalität und Morbidität wurde bei Patienten beobachtet, die aufgrund einer NASH transplantiert wurden [105]. Bei übergewichtigen oder adipösen Patienten, die wegen einer chronischen Lebererkrankung transplantiert werden, ist der BMI alleine kein Prädiktor für das Ergebnis [106].
Es stehen nur wenige Daten zu Patienten mit chronischer Lebererkrankung zur Verfügung, die sich einer anderen Operation als der orthotopen Lebertransplantation (OLT) unterziehen mussten [107]. Bei unterernährten LC-Patienten ist das Risiko postoperativer Komplikationen einschließlich einer höheren Mortalität nach viszeralchirurgischen Eingriffen erhöht [108].

2.4 Welche Methoden sollten zur Beurteilung des Ernährungsstatus bei Leberkranken eingesetzt werden?

Empfehlung 4:

Zur Ermittlung von Risikopatienten sollten einfache, am Krankenbett anzuwendende Methoden wie das Nutritional Risk Screening (NRS-2002), das Subjective Global Assessment (SGA) oder anthropometrische Methoden eingesetzt werden.
[B (BM, MC); starker Konsens]

Empfehlung 5:

Zur Quantifizierung einer Mangelernährung soll die Ermittlung des Phasenwinkels α mittels bioelektrischer Impedanzanalyse (BIA) oder die Messung der Handkraft erfolgen, auch wenn die BIA bei Aszitespatienten eine etwas geringere Validität aufweist.
[KKP; starker Konsens]

Kommentar: Zur Beurteilung des Ernährungsstatus wurde bei ASH-Patienten der VA-Studien ein Punktwertsystem eingesetzt, das Variablen umfasste wie tatsächliches Gewicht/Idealgewicht, Anthropometrie, Kreatinin-Größen-Index, Serumspiegel viszeraler Proteine, absolute Lymphozytenzahl und Hautreaktionen vom Spättyp [92–94]. Dieses kombinierte Punktsystem enthält fehlerträchtige Variablen, wie die Serumspiegel viszeraler Proteine oder die Kreatininausscheidung im 24-h-Sammelurin und wurde mehrfach überarbeitet; eine spätere Veröffentlichung aus dieser Untersuchungsreihe schrieb auch der absoluten CD^{8+}-Lymphozytenzahl und der Handkraft eine prognostische Bedeutung zu [94]. Es besteht ein eindeutiger Zusammenhang zwischen geringem Nahrungsverzehr und hoher Mortalität [93].
Bei der Leberzirrhose werden am Krankenbett durchführbare Methoden wie SGA oder Anthropometrie oder die Messung der Handkraft [109–113] als angemessen erachtet zur Identifizierung mangelernährter Patienten. Das von Mendenhall et al. [92–94] vorgeschlagene kombinierte Punktesystem wurde auch bei ambulanten LC-Patienten eingesetzt und war mit dem Nahrungsverzehr assoziiert [114]. Die Handkraft ist ein guter Prädiktor der Komplikationsrate in den nächsten 12 Monaten [110, 115]. Das modifizierte SGA des Royal-Free-Hospital, welches SGA und Anthropometrie kombiniert, hat sich als starker Prädiktor der Mortalität erwiesen [112, 116]. Als prognostische Indikatoren wurde die Kombination von reduzierter Körperzellmasse (bestimmt mittels BIA, weniger als 35% der Körpermasse) und Hypermetabolismus [71, 101, 117] oder die Bestimmung des Phasenwinkels α [118–121] systematisch untersucht. Das Vorliegen eines Hypermetabolismus lässt sich jedoch nur mittels indirekter Kalorimetrie nachweisen, die nicht allen Krankenhäusern zur Verfügung steht. Die akkurate quantitative Erfassung des Ernährungsstatus ist bei LC-Patienten angesichts von Überwässerung [122] oder eingeschränkter hepatischer Eiweißsynthese (z.B. Albumin) [37, 38] schwierig und erfordert aufwendige Methoden wie die Ganzkörperkaliummessung [101], duale Röntgen-Absorptiometrie (DXA), In-vivo-Neutronenaktivierungsanalyse [33, 59] oder Isotopendilution [123]. Unter den am Krankenbett einsetzbaren Methoden zur Klassifizierung des Ernährungsstatus von LC-Patienten ist die Bestimmung des Phasenwinkels α oder der Körperzellmasse (BCM) mittels BIA-Verfahren trotz einiger Limitationen bei Aszites [124–126] anderen Methoden wie der Anthropometrie oder der renalen 24-h-Kreatininausscheidung [118, 120, 124, 127], vorzuziehen.

2.5 Monitoring

Empfehlung 6:

Eine engmaschige Überwachung der Glukose-, Laktat-, Triglyzerid- und Ammoniakspiegel soll erfolgen.
[KKP; starker Konsens]

Kommentar: Insbesondere bei ALF ist eine angemessene Stoffwechselüberwachung notwendig, um die Nährstoffzufuhr an die Substratverwertung anpassen zu können. Erhöhte arterielle Ammoniakkonzentrationen haben sich bei ALF-Patienten als unabhängiger Prädiktor für ein schlechtes klinisches Ergebnis erwiesen [128–130]. Daher sollte die Zufuhr von Aminosäuren entsprechend den ermittelten Ammoniakkonzentrationen angepasst werden. Es wird eine strenge Kontrolle der Plasmaspiegel für Glukose (Zielwert: 8–10 mmol/L), Laktat (Zielwert: <5,0 mmol/L), Triglyzeride (Zielwert: <3,0 mmol/L) und Ammoniak (Zielwert: <100 µmol/L) empfohlen. Patienten mit Hypophosphatämie nach Acetaminophen-induzierter Leberschädigung haben eine günstigere Prognose. Hochgradige Hypophosphatämie führt jedoch zur respiratorischen Insuffizienz und zur Dysfunktion von ZNS und Erythrozyten [131]. Daher sollten die Serum-Phosphatkonzentrationen zur Unterstützung der Leberregeneration überwacht und korrigiert werden; siehe auch DGEM-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Intensivmedizin“ [132].

3 Akutes Leberversagen (ALF)

▼

3.1 Wann ist eine Ernährungstherapie indiziert, wann kontraindiziert?

- orale Ernährung ± orale Nahrungssupplementation
- enterale Ernährung (EE)
- parenterale Ernährung (PE)

Empfehlung 7:

Bei mangelernährten Patienten mit akutem Leberversagen sollten die enterale Ernährung und/oder parenterale Ernährung wie bei anderen kritisch Kranken umgehend eingeleitet werden.
[KKP; starker Konsens]

Empfehlung 8:

Patienten mit akutem Leberversagen ohne Mangelernährung sollten wie andere kritisch Kranke künstlich ernährt werden, wenn nicht davon auszugehen ist, dass sie innerhalb der nächsten 5 – 7 Tage zu einer normalen oralen Nahrungsaufnahme zurückkehren können.
[KKP; starker Konsens]

Empfehlung 9:

Eine parenterale Ernährung sollte als Zweitlinienbehandlung bei Patienten begonnen werden, die durch orale und/oder enterale Ernährung nicht bedarfsdeckend ernährt werden können.
[KKP; starker Konsens]

Kommentar: Bei der Behandlung des ALF sind Maßnahmen zur Stabilisierung des Stoffwechsels und der Vitalfunktionen sowie die Behandlung des Hirnödems von höchster Wichtigkeit. Hier hat die Ernährungstherapie 2 Zielsetzungen:

1. Sicherstellen einer ausreichenden Energieversorgung, insbesondere Aufrechterhaltung einer Euglykämie durch Gabe von Glukose, Fett, Vitaminen und Spurenelementen und
2. Sicherstellen einer optimalen Eiweißsyntheserate durch bedarfsdeckende Eiweiß- bzw. Aminosäurezufuhr.

Abhängig vom klinischen Verlauf lassen sich 3 Formen des ALF unterscheiden [133]. Beim hyperakuten Leberversagen kommt es innerhalb von 7 Tagen nach Auftreten eines Ikterus zur Enzephalopathie, und die Patienten erholen sich entweder schnell spontan bzw. dank einer Transplantation oder sterben. Aufgrund der kurzen Erkrankungsdauer wird der Ernährungstherapie nur geringe Bedeutung zugemessen, und die Prognose ist bei diesem Subtyp günstiger. Bei akutem Leberversagen beträgt das Intervall zwischen Auftreten des Ikterus und beginnender Enzephalopathie 8 – 28 Tage, und bei subakutem Leberversagen kann dieses Intervall 29 – 72 Tage lang sein. Bei diesen letzteren Formen des ALF ist eine Ernährungstherapie offensichtlich erforderlich. Prinzipiell sind die Entscheidungen über Zeitpunkt des Beginns und Modalität der Ernährungstherapie in Anlehnung an die Empfehlungen zur Ernährungstherapie von Intensivpatienten zu treffen (*vergl.* DGEM-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Intensivmedizin“ [132]).

3.2 Wie soll die orale Ernährung durchgeführt werden?

Empfehlung 10:

Patienten, die an einer leichten Form der Enzephalopathie leiden, können oral ernährt werden, solange Husten- und Schluckreflexe intakt sind.
[KKP; starker Konsens]

Empfehlung 11:

Bei diesen Patienten sollten orale bilanzierte Diäten (OBD) eingesetzt werden, wenn sich die Ernährungsziele nicht alleine durch orale Nahrung erreichen lassen.
[KKP; starker Konsens]

Kommentar: Es stehen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien zur Verfügung. Diese Empfehlungen basieren auf der klinischen Praxis, normale physiologische Ernährungsmethoden anzuwenden, solange sie zielführend sind und erst als Zweit- oder Drittlinienoption auf EE und/oder PE zurückgegriffen wird.

3.3 Wie ist die enterale Ernährung durchzuführen?

- Welche Sondennahrung? Spezielle Nährstoffe?
- Welche Dosierung?
- Welche Art der Verabreichung (Trink-, Sondennahrung usw.)?

Konsensbasiertes Expertenstatement

- Die derzeitige klinische Praxis vieler europäischer Leberzentren belegt die Sicherheit und Durchführbarkeit der enteralen Ernährung bei Patienten mit akutem Leberversagen *[starker Konsens]*.

Empfehlung 12:

Patienten mit akutem Leberversagen, die oral nicht ernährt werden können, sollten enterale Ernährung über eine nasogastrale/nasojejunale Sonde erhalten.
[KKP; starker Konsens]

Empfehlung 13:

Enterale Standardnahrungen können eingesetzt werden, da keine Daten zum Nutzen einer krankheitsspezifischen Zusammensetzung vorliegen.
[KKP; starker Konsens]

Empfehlung 14:

Die Sondenkost kann in gleichen Mengen verabreicht werden wie bei anderen kritischen Kranken.
[KKP; starker Konsens]

Kommentar: Das verfügbare Datenmaterial ist begrenzt, und die Empfehlungen basieren auf einem Vorgehen in Analogie zu dem bei kritisch Kranken anderer Ätiologien sowie einer Umfrage, die die klinische Praxis in europäischen Hepatologiezentren im Jahr 1999 wiedergibt [10] (IV). Ein wesentliches Ergebnis dieser Umfrage war, dass Zentren mit hohen Fallzahlen die transnasale Sondenernährung bevorzugen, die in der Mehrzahl der Fälle erfolgreich durchgeführt werden konnte. Für ALF liegen keine Daten vor, die die Auswirkungen der EE auf die metabolischen Effekte oder das klinische Ergebnis mit denen einer PE vergleichen. Diese europäische Umfrage sowie Fallberichte belegen die Sicherheit und Durchführbarkeit von EE bei ALF-Patienten [10, 134] (IV).

3.4 Wie ist die parenterale Ernährung durchzuführen?

- Welche i. v. Lösungen bzw. i. v. Mischungen? Spezielle Nährstoffe?
- Welche Dosierung?
- Welche Art der Verabreichungen?

Konsensbasiertes Expertenstatement

- Die derzeitige klinische Praxis vieler europäischer Leberzentren belegt die Sicherheit und Durchführbarkeit der parenteralen Ernährung bei Patienten mit akutem Leberversagen *[starker Konsens]*.

Empfehlung 15:

Glukose soll zugeführt werden, um eine Hypoglykämie zu verhindern (KKP). Glukose sollte in einer Menge von 2 – 3 g · kg $KG^{-1} \cdot d^{-1}$ *[B (BM)]* gegeben werden, Fett (0,8 – 1,2 g · kg $KG^{-1} \cdot d^{-1}$) kann gleichzeitig verabreicht werden *[C (BM)]*.
[starker Konsens]

Empfehlung 16:

Die Gabe von Aminosäuren ist bei hyperakutem Leberversagen nicht zwingend. Bei akutem oder subakutem Leberversagen sollten jedoch Aminosäuren (0,8 – 1,2 g · kg $KG^{-1} \cdot d^{-1}$ bei parenteraler Ernährung) oder Eiweiß (0,8 – 1,2 g · kg $KG^{-1} \cdot d^{-1}$ bei enteraler Ernährung) zur Unterstützung der Proteinsynthese eingesetzt werden.
[KKP; starker Konsens]

Kommentar: Die Hypoglykämie ist ein wohlbekanntes Problem bei ALF [135] (IV) und entsteht als Folge der eingeschränkten hepatischen Glukoneogenese, der hepatischen Glykogendepletion und einer Hyperinsulinämie [136] (IIb). Zu ihrer Behandlung wird als Routinemaßnahme Glukose mit einer Rate von 1,5 – 2 g · kg $KG^{-1} \cdot d^{-1}$ infundiert [137, 138] (IV). Bei parenteraler Ernährung sollten die Verabreichung von Glukose und die Blutzuckerkontrollen entsprechend den Leitlinien für Intensivpatienten durchgeführt werden (vergl. DGEM-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Intensivmedizin“ [132]). Für die Prognose des ALF-Patienten kommt der Beherrschung des Hirnödems eine besondere Bedeutung zu, weshalb die optimale Blutzuckerkontrolle von besonderem Nutzen ist.
Hepatozyten gewinnen den Hauptanteil ihrer Energie aus Fettsäureoxidation und Ketogenese [139] (IV). Es gibt jedoch ALF-Fälle, insbesondere wenn eine mikrovesikuläre Steatose und mitochondriale Dysfunktion vorliegen, die durch eine Störung der hepatischen β-Oxidation verursacht werden. Unter diesen Umständen können exogene Lipide, selbst wenn sie aus der Verabreichung von Propofol als Sedativum stammen, nicht metabolisiert werden und weiteren Schaden verursachen [140, 141] (IV). Eine systematische Datenerhebung zur Rolle von Lipiden als Nährstoff steht in diesem Kontext nicht zur Verfügung. Exogen zugeführte Lipide scheinen von den meisten Patienten gut vertragen zu werden [142, 143] (IV). In Europa werden parenterale Lipide – bevorzugt als LCT/MCT-Emulsionen – bei ALF-Patienten angewendet [10] (IV).
Die Infusion von Aminosäuren wurde oft unterlassen aus der Befürchtung, dass sie die bestehende Hyperammonämie und Hyperaminoazidämie verschlimmern und so ein Hirnödem und eine Enzephalopathie auslösen könnte. Die europäische Umfrage zeigte jedoch, dass die Mehrheit der Hepatologiezentren Aminosäuren bei ALF infundieren [10] (IV). Einige gaben an, Standard-Aminosäurelösungen einzusetzen, die Mehrheit verordnete jedoch Lösungen, die mit VKAS angereichert waren mit dem Ziel, das entgleiste Plasma-Aminosäurenmuster zu korrigieren [144, 145] (IIb), [146] (IV). Gleichwohl wurden erhöhte arterielle Ammoniakwerte bei ALF-Kranken als unabhängiger Prädiktor für ein schlechtes Ergebnis erkannt [128 – 130] (III) und man scheint daher gut beraten, die Zufuhr von Aminosäuren auf die gemessenen Ammoniakwerte abzustimmen. Aus pathophysiologischen Überlegungen bietet sich zwar die Verabreichung leberadaptierter Lösungen an, die reich an VKAS sind. Es liegen jedoch keine klinischen Studien vor, die einen Vorteil dieser Lösungen für den Verlauf eines ALF belegten.
Für ALF-Patienten liegen keine Daten vor, die den Einfluss einer EE gegenüber einer PE auf die metabolischen Effekte oder das klinische Ergebnis untersuchten.

4 Alkoholische Steatohepatitis (ASH)

▼

4.1 Wann ist eine Ernährungstherapie indiziert, wann kontraindiziert?

- orale Ernährung ± Ernährungsberatung
- enterale Ernährung
- parenterale Ernährung

Empfehlung 17:

Eine ergänzende enterale Ernährung ist zu verabreichen, wenn Patienten mit alkoholischer Steatohepatitis ihren Kalorienbedarf durch normale Kost nicht decken können *[A (BM)]* und soweit keine Kontraindikation wie z. B. Ileus besteht *[KKP]*.
[starker Konsens]

Empfehlung 18:

Eine parenterale Ernährung sollte bei Patienten mit ungeschützten Atemwegen und hepatischer Enzephalopathie in Erwägung gezogen werden, wenn ihr Husten- und Schluckreflex beeinträchtigt oder eine enterale Ernährung kontraindiziert oder nicht durchführbar ist.
[KKP; starker Konsens]

Empfehlung 19:

Bei mäßig bis hochgradig mangelernährten Zirrhotikern soll eine parenterale Ernährung umgehend eingeleitet werden, wenn sie auf oralem oder enteralem Wege nicht ausreichend ernährt werden können.
[KKP; starker Konsens]

Empfehlung 20:

Patienten mit alkoholischer Steatohepatitis, die entweder oral oder enteral bedarfsdeckend ernährt werden können, jedoch vorübergehend für mehr als 12 Stunden (einschl. nächtlichem Fasten) keine Nahrung aufnehmen dürfen, sollten 2 – 3 g · kg $KG^{-1} \cdot d^{-1}$ Glukose intravenös erhalten. Wenn eine solche Nahrungskarenz länger als 72 h dauert, ist eine vollständige parenterale Ernährung erforderlich.
[KKP; starker Konsens]

Kommentar: Diese Empfehlungen basieren auf 6 Studien, die die EE bei insgesamt 465 ASH-Patienten untersuchten [147–149] (Ib), [93] (IIa), [94] (IIb), [92] (III); 3 der Studien waren randomisiert [147–149]. In der US-amerikanischen VA-Studie wurden 2 Ansätze geprüft: erstens die Wirkungen anaboler Steroide im Vergleich mit Placebo und zweitens die Wirkung hochkalorischer Trinkdiäten, die mit VKAS angereichert waren, im Vergleich mit einer Trinkdiät niedriger Energiedichte [93] (IIa), [94] (IIb). Die VA-Studien zeigen, dass eine höhere Energie- und Eiweißaufnahme bei hochgradig unterernährten ASH-Patienten entweder durch orale Nahrungssupplementation oder durch Sondenernährung erreicht werden kann und dass die Ernährungsintervention, nicht jedoch die Gabe anaboler Steroide das Überleben signifikant verbesserte [93] (IIa), [94] (IIb), [92] (III). Darüber hinaus belegten sie, dass die Zufuhr von 1,0 g Protein · kg $KG^{-1} \cdot d^{-1}$ keinen negativen Effekt im Hinblick auf eine HE hat [150] (III). Es scheint viel für einen Vorzug der EE gegenüber der PE zu sprechen, jedoch wurden beide Verfahren bisher nicht in direktem Vergleich in einer großen randomisierten Studie bei ASH-Patienten untersucht.

Die Wirkung einer PE zusätzlich zur normalen oralen Kost wurde in 7 kontrollierten Studien untersucht, in denen konventionelle Aminosäurenlösungen verabreicht wurden. Ein Effekt auf die Mortalität zeigte sich nicht, was möglicherweise auf die Aufnahme von Patienten mit lediglich mäßiger Krankheitsschwere und auf kleine Studiengruppen zurückzuführen war. Allerdings waren in keinem Fall nachteilige Wirkungen der erhöhten Stickstoffaufnahme auf die Hirnleistung zu verzeichnen. Die Mehrzahl der Studien beschrieb verbesserte Serumspiegel viszeraler Proteine als einem Parameter für den Ernährungsstatus [151–155] (Ib). Auch eine Verbesserung der Leberfunktion hinsichtlich der Galaktoseelimination [151, 154, 156] (Ib) und/oder des Serum-Bilirubins [151, 153, 154, 157] (Ib) wurde beobachtet.

Nach nächtlicher Nahrungskarenz sind die Glykogenspeicher der zirrhotischen Leber geleert und die Stoffwechsellage des Patienten entspricht etwa der gesunder Personen nach längerem Hungern. Bei Patienten mit Leberzirrhose kann eine kohlenhydratreiche Spätmahlzeit und die nächtliche Zufuhr von OBD den Eiweißstatus verbessern [158] (Ib), [159–161] (IIa). Daher wird empfohlen, Patienten, die nichts per os zu sich nehmen dürfen, Glukose intravenös zu verabreichen, und zwar mit einer Rate, die der endogenen hepatischen Glukoseproduktion entspricht.

4.2 Wie soll die orale Ernährung durchgeführt werden?

Empfehlung 21:

Patienten sollen oral ernährt werden, so lange Husten- und Schluckreflex intakt sind und die Zielwerte für die Energie- und Eiweißzufuhr erreicht werden können.
[KKP; starker Konsens]

Empfehlung 22:

Zur Verbesserung der Nahrungsaufnahme soll eine individuell abgestimmte Ernährungsberatung eingesetzt werden.
[KKP; starker Konsens]

Empfehlung 23:

Wenn die Ernährungsziele durch orale Nahrungsaufnahme alleine nicht erreicht werden können, sollen orale bilanzierte Diäten, die am späten Abend bzw. nachts verabreicht werden, als Erstlinientherapie angewendet werden.
[KKP; starker Konsens]

Kommentar: Eine Kost, die 38 kcal · kg $KG^{-1} \cdot d^{-1}$ und 1,1 g Eiweiß · kg $KG^{-1} \cdot d^{-1}$ enthielt, hatte keinerlei negative Wirkung und zeigte eine nicht signifikante Senkung der Mortalität bei 17 Patienten im Vergleich mit 19 Kontrollen [148] (Ib). Ernährungsberatung in Kombination mit OBD [148, 162] (Ib), [93] (IIa), [65, 94] (IIb) ist wirksam bezüglich einer verbesserten Nährstoffaufnahme und -verwertung, der zellvermittelten Immunität sowie der Morbidität und Mortalität.

Die orale Verabreichung von Vitamin E 1000 I.E. einmal täglich über 3 Monate war im Hinblick auf den klinischen Verlauf oder die Leberwerte während der Beobachtungsphase von einem Jahr nicht wirksamer als Plazebo [163] (Ib). Auch die sequenzielle Behandlung mit N-Azetylzystein und einem Antioxidanzien-Cocktail über eine Gesamtdauer von 6 Monaten verbesserte das Überleben im Vergleich zu Placebo nicht [164] (Ib). Die kombinierte Gabe eines Antioxidanzien-Cocktails mit 500 ml Intralipid® 10 % über 28 Tage war Prednisolon im Hinblick auf die 30-Tage-Mortalität unterlegen [165] (Ib). Orales N-Azetylzystein plus ergänzende OBD bzw. EE (Zielwert 27 kcal · kg $KG^{-1} \cdot d^{-1}$) über 14 Tage war der EE alleine nicht überlegen [166] (Ib).

4.3 Wie ist die enterale Ernährung durchzuführen?

- Welche Sondennahrung? Spezielle Nährstoffe?
- Welche Dosierung?
- Welche Art der Verabreichung (Trink-, Sondennahrung usw.)?

Empfehlung 24:

Enterale Ernährung soll angewendet werden, um eine adäquate Energie- und Eiweißzufuhr ohne die Gefahr von Komplikationen wie einer hepatischen Enzephalopathie sicherzustellen.
[A (BM); Konsens]

Empfehlung 25:

Enterale Ernährung soll bei schwerer alkoholischer Steatohepatitis angewendet werden, da sie sich bei alkoholischer Steatohepatitis als ebenso wirksam wie Steroide erwiesen hat und bei Überlebenden der ersten 4 Wochen mit einer geringeren Sterblichkeit im Folgejahr assoziiert war.
[A (BM); starker Konsens]

Empfehlung 26:

In der enteralen Ernährung bei Patienten mit alkoholischer Steatohepatitis sollten Standardnahrungen, vorzugsweise hochkalorische Diäten (≥ 1,5 kcal · ml^{-1}) eingesetzt werden.
[KKP; starker Konsens]

Empfehlung 27:

Eine Energiezufuhr von 30–35 kcal · kg $KG^{-1} \cdot d^{-1}$ (126–147 kJ · kg $KG^{-1} \cdot d^{-1}$) und eine Eiweißzufuhr von 1,2–1,5 g · kg $KG^{-1} \cdot d^{-1}$ sollte angestrebt werden.
[B (BM); Konsens]

Empfehlung 28:

Kommt es im Verlauf der enteralen Ernährung zu einer hepatischen Enzephalopathie, so sollen Diäten mit erhöhtem Anteil verzweigtkettiger Aminosäuren verwendet werden.
[A (BM); starker Konsens]

Empfehlung 29:

Bei den Patienten, die sich nicht bedarfsdeckend auf oralem Wege ernähren können, soll eine Sondenernährung (selbst bei bestehenden Ösophagusvarizen) eingeleitet werden *[A (BM)]*. Die Platzierung einer PEG-Sonde ist aufgrund von Aszites oder Varizen mit einem höheren Komplikationsrisiko verbunden und sollte daher nur in Ausnahmefällen durchgeführt werden *[KKP]*.
[starker Konsens]

Kommentar: Die Empfehlungen zur Nährstoffmenge leiten sich von den Angaben zur applizierten Menge in den veröffentlichten Studien ab [148, 149] (Ib), [93] (IIa), [94] (IIb), [92] (III) (▶ **Tab. 1**). Die gepoolte Analyse der beiden amerikanischen VA-Studien (lediglich eine davon war randomisiert) wies eine signifikante Mortalitätssenkung nur für die Untergruppe der massiv unterernährten Patienten aus, die eine bedarfsgerechte Aufnahme von Trinkdiäten (1600/1200 kcal; 60/45 g Eiweiß; angereichert mit VKAS; 1,2 kcal · ml^{-1}) erreichten [93] (IIa), [94] (IIb). Im Vergleich zu

Tab. 1 Studien zur enteralen Ernährung von Patienten mit ASH.

Studie	Intervention	n	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Calvey 1984 [168] (Ib)	NS Sonde A oder Sonde B (4,5 – 6,0 d)	47	NS mit East Grinstead®- oder Viomedex®-Sonde, EE mit semielementarer Diät 2000 kcal · d^{-1} 65 g Protein · d^{-1} plus orale Ernährung	ONS mit semielementarer Diät 2000 kcal · d^{-1} 65 g Protein · d^{-1} plus orale Ernährung	NS niedrigere Versagerrate bzgl. Erreichen des Zufuhrziels (28 vs. 41 %); Viomedex®-Sonde länger in situ; kein Unterschied bei N-Bilanz, Varizenblutungen, HE, Erbrechen, Diarrhö zwischen EE und ONS
Mendenhall 1985 [169] (IIa)	ONS plus orale Ernährung (30 d)	53	ONS (VKAS-angereichert; 68 % der Gesamtzufuhr) plus orale Ernährung 49 kcal · kg KG^{-1} · d^{-1} 1,5 g Protein · kg^{-1} · d^{-1}	orale Ernährung 35 kcal · kg KG^{-1} · d^{-1} 1,2 g Protein · kg KG^{-1} · d^{-1}	ONS gut toleriert, verbesserte EZ; kein Unterschied im Überleben
Bunout 1989 [148] (Ib)	ONS plus orale Ernährung (28 d)	36	ONS (Kaseinbasis) plus orale Ernährung 2707 kcal · d^{-1} 80 g Protein · d^{-1}	orale Ernährung 1813 kcal · d^{-1} 47 g Protein · d^{-1}	ONS mit Trend für Überlebensvorteil; kein Unterschied für HE, Leberinsuffizienz EZ
Mendenhall 1993 [93] (IIa)	d1–d30. ONS (hochkalorisch, eiweißreich) plus Oxandrolon (80 mg · d^{-1}) plus orale Ernährung d31–d90. ONS (hochkalorisch, eiweißreich) plus Oxandrolon (60 mg · d^{-1}) plus orale Ernährung	273	d1–d30. ONS (hochkalorisch, eiweißreich, VKAS-angereichert) 1600 kcal · d^{-1} 60 g Protein · d^{-1} plus Oxandrolon d31–d90. ONS (hochkalorisch, eiweißreich, VKAS-angereichert) 1200 kcal · d^{-1} 45 g Protein · d^{-1} plus Oxandrolon	d1–d30. ONS (hypokalorisch, eiweißarm) 264 kcal · d^{-1} 7 g Protein · d^{-1} plus Plazebo d31–d90. ONS (hypokalorisch, eiweißarm) 198 kcal · d^{-1} 5 g Protein · d^{-1} plus Plazebo	Verzehr > 2500 kcal · d^{-1} bei schwerer Mangelernährung mit besserem 6-Monats-Überleben assoziiert; Oxandrolon verbesserte Überleben nur bei mäßiger Mangelernährung und Verzehr > 2500 kcal · d^{-1}
Mendenhall 1995 [94] (IIb)	siehe Mendenhall 1993	271	siehe Mendenhall 1993	siehe Mendenhall 1993	unter Ernährungstherapie sind Verbesserungen von Kreatinin-Größen-Index, Handkraft und absoluter Lymphozytenzahl beste Prädiktoren für Überleben; ONS verbesserte MAMA, abs. Lymphozytenzahl
Cabré 2000 [149] (Ib)	EE über NS ohne orale Ernährung (28 d)	71	2000 kcal · d^{-1} 50 g Protein · d^{-1} 22 g VKAS · d^{-1}	40 mg Prednisolon (28 d)	EE ist Prednisolon bzgl. 360-Tage-Sterblichkeit nicht unterlegen. 9/10 Todesfälle nach Prednisolon infektionsbedingt
Alvarez 2004 [167] (III)	EE über NS (22 d) plus Prednisolon (40 mg · d^{-1})	13	2000 kcal · d^{-1} 50 g Protein · d^{-1} 22 g VKAS · d^{-1} 40 mg Prednisolon	keine Kontrollgruppe	EE gut toleriert; Prednisolondosis konnte ab Tag 16 reduziert werden; kein Todesfall infektionsbedingt

EE = enterale Ernährung, EZ = Ernährungszustand, HE = hepatische Enzephalopathie, KG = Körpergewicht, MAMA = mittige Armmuskelfläche, NS = nasale Sonde, ONS = orale Nahrungssupplementation, VKAS = verzweigtkettige Aminosäuren

den Ausgangswerten besserte eine 28-tägige EE die Leberfunktion im Hinblick auf die Albumin-Serumkonzentrationen, den Child-Pugh-Wert und die Diskriminanzfunktion in gleichem Maße wie eine 28-tägige Prednisolongabe [149] (Ib). In dieser randomisierten kontrollierten europäischen Studie, in der eine 28-tägige Behandlung mit einer EE (2000 kcal, 72 g Eiweiß, BCAA-angereichert, 1,3 kcal · ml^{-1}) mit 40 mg Prednisolon verglichen wurde, ergab sich weder bei Abschluss der Behandlung noch ein Jahr nach Randomisierung ein Unterschied in der Mortalität. In der Prednisolongruppe war jedoch die Mortalitätsrate aufgrund von infektiösen Komplikationen innerhalb von 11 Monaten nach der 28-tägigen Behandlung signifikant höher [149] (Ib). Ein synergistischer Effekt der beiden Therapien ist denkbar, jedoch stehen dazu außer einer Pilotstudie an 13 Patienten [167] (III) keine Daten zur Verfügung.

In der VA-Studie ließ sich keine Wirkung auf die Leberfunktion beobachten [93] (IIa). Eine weitere Analyse der VA-Datenbank zeigte, dass bei ASH-Patienten, deren HE sich mit einer Standardtherapie wie Laktulose führen ließ, eine niedrige Eiweißzufuhr mit einer Verschlechterung der Enzephalopathie verbunden war, während es unter normaler Eiweißaufnahme (1,0 g · kg $KG^{-1} \cdot d^{-1}$) zu einer Besserung kam [150] (Ib).

Mit VKAS angereicherte Nahrungen wurden in den amerikanischen VA-Studien und der europäischen Studie [149] (Ib), [93] (IIa), [150] (IIb), [92] (III) eingesetzt, während andere Kasein verwendeten [148] (Ib). Ein direkter Vergleich zwischen oraler Ernährung (1800 – 2400 kcal, 70 – 100 g Eiweiß/Tag) und oraler Ernährung plus ergänzender Ernährungstherapie (2000 kcal), bei der entweder eine konventionelle (65 g Eiweiß) oder eine VKAS-angereicherte (20 g VKAS, 45 g konventionelle Aminosäuren) Stickstoffquelle zur oralen und/oder enteralen und/oder parenteralen Nahrungsergänzung eingesetzt wurde, konnte keine positive Wirkung der VKAS nachweisen [147] (Ib). Die Patienten benötigten eine tägliche Stickstoffzufuhr von 10 g, um eine positive Stickstoffbilanz zu erreichen, jedoch verhinderten Komplikationen der gestörten Leberfunktion in den supplementierten Gruppen das Erreichen einer noch besseren Stickstoffbilanz.

Durch nasoenterale Sondenernährung ließ sich bei ASH-Patienten der Zielwert der Nahrungsaufnahme effizienter erreichen als durch orale Ernährung mit oder ohne ergänzende Trinknahrung [168] (Ib).

4.4 Wie ist die parenterale Ernährung durchzuführen?

- Welche i. v. Lösungen bzw. i. v. Mischungen? Spezielle Nährstoffe?
- Welche Dosierung?
- Welche Art der Verabreichung?

Konsensbasiertes Expertenstatement

- Parenterale Ernährung lässt sich bei Patienten mit alkoholischer Steatohepatitis sicher anwenden, sie verbessert die Stickstoffbilanz und erhöht nicht das Risiko einer Enzephalopathie *[starker Konsens]*.

Empfehlung 30:

Kohlenhydrate sollen in Form von Glukose zugeführt werden und 50 – 60 % des Bedarfs an Nicht-Protein-Energie abdecken.
[KKP; starker Konsens]

Empfehlung 31:

Fett sollte über Emulsionen zugeführt werden, deren Gehalt an ungesättigten n-6-Fettsäuren niedriger ist als bei den konventionellen reinen Sojaölemulsionen und die 40 – 50 % des Bedarfs an Nicht-Protein-Energie abdecken.
[KKP; starker Konsens]

Empfehlung 32:

Die Zufuhr von Aminosäuren soll 1,2 g · kg $KG^{-1} \cdot d^{-1}$ bei nicht oder nur mäßig mangelernährten und 1,5 g · kg $KG^{-1} \cdot d^{-1}$ bei stark mangelernährten Patienten betragen.
[KKP; starker Konsens]

Empfehlung 33:

Zur Bedarfsdeckung sollen wasser- und fettlösliche Vitamine sowie Elektrolyte und Spurenelemente täglich ab Beginn der parenteralen Ernährung verabreicht werden.
[KKP; starker Konsens]

Kommentar: Diese Empfehlungen entsprechen denen für den Einsatz der PE bei Leberzirrhose, die bei vielen ASH-Patienten bereits vorliegt. Es liegen keine systematischen Studien zur Menge und Zusammensetzung parenteraler Nährstoffmischungen bei ASH vor. Die Wirkung der alleinigen i. v. Gabe von Aminosäuren [153] (Ib) und einer PE als Zusatz zur normalen oralen Ernährung wurde in 7 kontrollierten Studien untersucht, wobei konventionelle Aminosäurenlösungen eingesetzt wurden [147, 151, 152, 154 – 157, 170] (Ib) (**Tab. 2**). Die Menge der infundierten Kalorien betrug 200 – 3000 kcal · d^{-1}; Aminosäuren wurden in einer Menge von 35 – 130 g pro Tag verabreicht, und die orale Nahrungsaufnahme lag zwischen 13 und 39 kcal · kg $KG^{-1} \cdot d^{-1}$ [147, 151 – 157, 170] (Ib).

Neue Fettemulsionen besitzen einen geringeren Gehalt an ungesättigten n-6-Fettsäuren als die traditionellen LCT-Emulsionen auf Sojabohnenbasis (n-6: n-3 = 8: 1). Dies wird durch Beimischung von MCT und/oder Olivenöl und/oder Fischöl erreicht, wodurch mit den neuen Emulsionen eine geringere Suppression von Leukozyten und der Immunfunktion sowie eine geringere Stimulation der entzündungsfördernden Modulatoren erzielt wird [171, 172] (Ib), [173] (IIb), [174] (IV), [175] (na).

Alle wasserlöslichen Vitamine, besonders Thiamin (Vitamin B_1), Pyridoxin (Vitamin B_6), Nicotinamid (Vitamin PP) und Folsäure sowie fettlösliche Vitamine sollten täglich in einer Standarddosierung für TPE verabreicht werden. In dieser Patientengruppe muss Vitamin B_1 aufgrund der hohen Gefährdung durch eine Wernicke-Enzephalopathie vor Beginn eine Glukoseinfusion verabreicht werden. Hohe Dosen wurden sowohl für die Prophylaxe (250 mg i. m. tägl. über 3 – 5 Tage) als auch für die Therapie (500 mg i. v. 3-mal tägl. über 2 – 3 Tage) der Wernicke-Enzephalopathie befürwortet [176] (IV). Bei Cholestase kann es nicht nur zum Ikterus, sondern auch zur Fettmalabsorption kommen, die zu einem Mangel an fettlöslichen Vitaminen führt; daher muss Vitamin K i. v. zur Prävention und Therapie einer hämorrhagischen Diathese gegeben werden.

Spurenelemente sollten täglich in einer TPE-Standarddosierung verabreicht werden. Als pragmatischer Ansatz wird für Zink die routinemäßige tägliche Gabe in Höhe des doppelten Tagesbe-

Tab. 2 Studien zur parenteralen Ernährung von Patienten mit ASH.

Studie	Intervention	n	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Nasrallah 1980 [153] (Ib)	PE (28 d) plus orale Ernährung	35	75 – 85 g AS · d^{-1} plus orale Ernährung 1500 kcal · d^{-1} 50 g Protein · d^{-1}	orale Ernährung 1400 kcal · d^{-1} 47 g Protein · d^{-1}	niedrigere Sterblichkeit und bessere Bilirubin- und Albuminwerte bei PE; kein Unterschied bzgl. HE
Calvey 1985 [147] (Ib)	A. EE mit Standardnahrung oder PE plus orale Ernährung (3 Wo) B. EE mit VKAS-angereicherter Diät oder PE (3 Wo) plus orale Ernährung	64	A. 1,5 – 2,0 L · d^{-1} 2000 kcal · d^{-1} 10 g N · d^{-1} plus orale Ernährung B. 1,5 – 2,0 L · d^{-1} 2000 kcal · d^{-1} 10 g N · d^{-1} (20 g VKAS · d^{-1}, 45 g Protein · d^{-1}) plus orale Ernährung	orale Ernährung 1800 – 2400 kcal · d^{-1} 70 – 100 g Protein · d^{-1}	Zufuhr von ≥ 10 g N · d^{-1} mit positiver N-Bilanz assoziiert; kein Effekt der VKAS auf Sterblichkeit, HE
Diehl 1985 [170] (Ib)	PE (30 d) plus orale Ernährung	15	2000 mL · d^{-1} 320 g Glukose = 520 kcal · d^{-1} 51,6 g AS · d^{-1} plus orale Ernährung	2000 mL · d^{-1} 320 g Glukose = 520 kcal · d^{-1} plus orale Ernährung	kein Unterschied zwischen den Gruppen
Naveau 1986 [157] (Ib)	PE (28 d) plus orale Ernährung	40	40 kcal · kg KG^{-1} · d^{-1} (50 % Glukose, 50 % Fett) 1,3 g AS · kg KG^{-1} · d^{-1} plus orale Ernährung 1110 kcal · d^{-1} 40 g Protein · d^{-1}	orale Ernährung 2124 kcal · d^{-1} 67 g Protein · d^{-1}	PE verbesserte Bilirubin; kein Unterschied für viszerale Plasmaproteine, Anthropometrie, HE- oder Sepsisraten
Achord 1987 [151] (Ib)	PE (14 d) plus orale Ernährung	28	2000 mL · d^{-1} 860 kcal · d^{-1} (100 % Glukose) 42,5 g AS · d^{-1} plus orale Ernährung	orale Ernährung 2700 kcal · d^{-1} 100 g Protein · d^{-1}	PE assoziiert mit besserer Rückbildung des alkoholischen Hyalins und Trend für bessere Galaktoseelimination
Simon 1988 [154] (Ib)	PE (28 d) plus orale Ernährung	34	2000 mL · d^{-1} 850 kcal · d^{-1} (47 % Glukose, 53 % Fett) 70 g AS · d^{-1} plus orale Ernährung plus eine Dose OBD	orale Ernährung 2400 kcal · d^{-1} 100 g Protein · d^{-1} plus eine Dose OBD	PE verbesserte Bilirubin und Transferrin in Subgruppe mit schwerer ASH; kein Effekt auf Sterblichkeit oder HE
Bonkovsky 1991 [155, 156] (Ib)	PE und/oder Oxandrolon (21 d) plus orale Ernährung	39	2000 mL · d^{-1} 100 g Glukose · d^{-1} 70 g AS · d^{-1} und/oder Oxandrolon 4-mal 20 mg p. o.	orale Ernährung 30 kcal · kg KG^{-1} · d^{-1} 1 g Protein · kg KG^{-1} · d^{-1}	PE verbesserte viszerale Plasmaproteine, Lebervolumen, Galaktoseelimination; Oxandrolon verbesserte Präalbumin, Antipyrinclearance
Mezey 1991 [152] (Ib)	PE (30 d) plus orale Ernährung	54	2000 mL · d^{-1} 520 kcal · d^{-1} (100 % Glukose) 51,6 g AS · d^{-1} plus orale Ernährung 1363 kcal · d^{-1} 58,9 g Protein · d^{-1}	2000 mL · d^{-1} 520 kcal · d^{-1} (100 % Glukose) plus orale Ernährung 1435 kcal · d^{-1} 54,8 g Protein · d^{-1}	PE verbesserte N-Bilanz, Transferrin, INR, Bilirubin, Prokollagen-III-Peptid und Diskriminanzfunktion; kein Unterschied für 2-Jahres-Überleben

AS = Aminosäuren, ASH = alkoholische Steatohepatitis, d = Tag, EE = enterale Ernährung, HE = hepatische Enzephalopathie, KG = Körpergewicht, OBD = orale bilanzierte Diät, PE = parenterale Ernährung, VKAS = verzweigtkettige Aminosäuren, Wo = Woche

darfs (= 2-mal 5 mg · d^{-1}) empfohlen. Bei mangelernährten ASH-Patienten besteht ein hohes Risiko, ein Refeeding-Syndrom zu entwickeln, und es sind zusätzliche Gaben an Phosphat, Kalium und Magnesium sowie wasserlöslichen Vitaminen erforderlich.

5 Nicht alkoholische Steatohepatitis (NASH)

Vorbemerkungen

Bei der nicht alkoholischen Fettleber-Erkrankung (NAFLD) handelt es sich um ein klinisches Syndrom, das 2 Krankheitsbilder umfasst: die nicht alkoholische Fettleber (NAFL), die alleine durch eine Steatose ohne Schädigung der Leberzellen gekennzeichnet ist, und die nicht alkoholische Steatohepatitis (NASH), bei der eine Kombination von Steatose und Entzündung mit einer hepa-

tozellulären Schädigung vorliegt, die sich zur Fibrose und Zirrhose entwickeln kann [177]. Die Diagnose einer NASH wird anhand bildgebender Verfahren (Ultraschall, MRT, CT) und/oder einer Leberbiopsie gestellt, wenn andere Ursachen der hepatischen Steatose wie Alkoholkonsum > 20 g · d^{-1} bei Frauen oder > 40 g · d^{-1} bei Männern, HCV-Infektion, ein Arzneimittelschaden oder hereditäre Lebererkrankungen [178] ausgeschlossen wurden.

5.1 Wann ist eine Ernährungstherapie indiziert, wann kontraindiziert?

- orale Ernährung ± Ernährungsberatung
- enterale Ernährung
- parenterale Ernährung

Empfehlung 34:

Bei übergewichtigen oder adipösen Patienten mit nicht alkoholischer Steatohepatitis soll zunächst eine gewichtsreduzierende Diät eingesetzt werden *[A]*. Dabei ist das Ziel eine nachhaltige Gewichtsreduktion von 0,5 – 1,0 kg pro Woche *[A (BM)]*. Versagen gewichtsreduzierende Diäten und eine Veränderung des Lebensstils, sollte eine bariatrische Operation in Erwägung gezogen werden *[KKP]*.
[Konsens]

Empfehlung 35:

Patienten mit einer nicht alkoholischen Steatohepatitis, die durch eine Zöliakie bedingt ist, sollen bezüglich einer glutenfreien Kost beraten werden.
[A (BM); Konsens]

Empfehlung 36:

Patienten mit nicht alkoholischer Steatohepatitis sollen enteral oder parenteral ernährt werden, wenn eine alleinige orale Ernährung nicht bedarfsdeckend, nicht durchführbar oder kontraindiziert ist.
[KKP; Konsens]

Kommentar: Vor fast 4 Jahrzehnten wurde bei Adipösen, die sich einer Nulldiät, Reduktionsdiäten oder einer Bypassoperation des Dünndarms unterzogen, die Entstehung transitorischer degenerativer Leberveränderungen mit fokalen Nekrosen beschrieben [179] (III). Diese nicht alkoholische Steatohepatitis (NASH) wurde zunächst bei Personen unter Gewichtsabnahme beschrieben [180] (III), und bis heute sind Insulinresistenz und Adipositas die häufigsten Ursachen [181] (IV).
Weltweit liegt die Prävalenz von NAFLD zwischen 6 und 33 % mit einem Medianwert von 20 % in der Allgemeinbevölkerung. Die Prävalenz der NASH hingegen liegt in einem Bereich von 3 und 5 % [178] (na), [182] (IV). Schätzungen zufolge liegt in Europa bei 20 % der Bevölkerung mit mäßigem oder keinerlei Alkoholkonsum eine nicht alkoholische Fettleber (NAFL) vor, und bei 20 % dieser Patienten kommt es wiederum zur Progression der NAFL zur NASH [183] (III).
Analysen der Essgewohnheiten von NASH-Patienten zeigen ein heterogenes Muster. Es wurde eine erhöhte Aufnahme von Fett und n-6-Fettsäuren [184, 185] (III) ebenso wie eine erhöhte Aufnahme von Kohlenhydraten und Energie [186] (III) beobachtet.
NAFLD wird als die hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms betrachtet. Bei erwachsenen NASH-Patienten werden Diabetes mellitus, Hyperglykämie und Insulinresistenz mit einer Häufigkeit von 20 – 91 % [187] (IV) beobachtet. Body-Mass-Index und Gesamtkörperfett sind bei Adipösen Prädiktoren für eine bestehende NASH [184, 188] (III). Bei Patienten, die sich einem bariatrischen Eingriff unterzogen, lag die Prävalenz für NASH bei 37 % (24 – 98 %) [189] (IV). Ebenso wurde NASH bei bis zu 36 % krankhaft adipöser Patienten beobachtet [190] (III). Darüber hinaus wird die Schlüsselrolle der Fettleibigkeit durch die Beobachtung verdeutlicht, dass eine Gewichtsreduktion, gleich ob sie durch Ernährungsberatung, bariatrische Chirurgie oder medikamentöse Therapie erzielt wurde, eine NASH bessern oder sogar heilen kann [191, 192] (Ib), [193 – 196] (IIb). Daher sollten übergewichtige/adipöse Patienten mit NASH entsprechend den Adipositas-Leitlinien (*vergl.* 4.2) behandelt werden.
Im Gegensatz dazu leiden lediglich 3 % der Normalgewichtigen an einer NASH. Bei der Zöliakie handelt es sich um eine Immunerkrankung, von der genetisch prädisponierte Personen betroffen sind. Sie wird durch die Aufnahme von Gluten, dem Haupteiweiß in Weizen, Gerste oder Roggen, ausgelöst [197 – 199] (IV). Die Zöliakie verursacht nachweislich eine Erhöhung der Transaminasenaktivität im Blut und führt zu einer NAFLD. Beide bilden sich auf einen Normalbefund zurück, sobald eine glutenfreie Diät eingehalten wird [200, 201] (IIb), [202] (III), [203, 204] (IV). Daher sollte eine NASH als Sekundärmanifestation einer Zöliakie durch Einleitung einer glutenfreien Diät behandelt werden [197 – 199] (IV).

5.2 Wie soll die orale Ernährung durchgeführt werden?

- Welche Diät? Spezielle Nährstoffe?
- Welche Dosierung?

Empfehlung 37:

Übergewichtigen und adipösen Patienten mit nicht alkoholischer Steatohepatitis sollte, unabhängig von der Zusammensetzung ihrer Makronährstoffe, zu einer gewichtsreduzierenden Diät entsprechend den geltenden Adipositas-Leitlinien geraten werden.
[B (BM); starker Konsens]

Empfehlung 38:

Patienten mit nicht alkoholischer Fettlebererkrankung sollen zur Alkoholabstinenz ermutigt werden.
[A; starker Konsens]

Kommentar: Im Allgemeinen sollte die Ernährung übergewichtiger oder adipöser NASH-Patienten den geltenden Adipositas-Leitlinien folgen [205 – 208] (na). Eine Gewichtsabnahme und Anpassung des Lebensstils mindern die Leberverfettung und -schädigung. In einer randomisierten multizentrischen Studie senkten sehr niedrigkalorische Diäten (VLCD 450 oder 800 kcal/d) das Körpergewicht und besserten die NAFLD wirksam und sicher innerhalb von 12 Wochen [209] (Ib). Ähnlich ging auch eine niedrigkalorische Diät (500 – 1000 kcal/d; 15 % Eiweiß, 55 % Kohlenhydrate und 30 % Fett) mit einem Gewichtsverlust von mindestens 5 % und einer Besserung der NAFLD einher [210, 211] (Ib), [212] (IIb). Die Daten aus 2 Studien deuten darauf hin, dass eine Einschränkung der Kohlenhydrate bei einer Diät für den kurzfristigen Gewichtsverlust (2 Wochen) und die Senkung der Lebertriglyzeride wirksamer ist als eine allgemeine Einschränkung der Kalorienzufuhr [213] (Ib), [214] (IIb). Allerdings wies eine weitere jüngere Studie dieselben positiven Effekte sowohl für eine fett-

reduzierte als auch für eine kohlenhydratreduzierte Diät nach [192] (Ib). Es wird ein Zusammenhang von zunehmender Häufigkeit der Fettleibigkeit und der vermehrten Aufnahme von Fruktose und Fruktose-Glukose-Sirup als Süßungsmittel in Erfrischungsgetränken und anderen Lebensmitteln gesehen [215] (III), [216] (IV). Neuere Studien zeigten, dass der Ersatz von zuckergesüßten Getränken durch kalorienfreie Getränke in einem Jahr zu einer signifikanten BMI-Senkung führt [217, 218] (Ib).

Die bariatrische Chirurgie ist eine mögliche Behandlungsoption bei NAFLD und besonders für ihre fortgeschrittene Form, die NASH. So hat tatsächlich die Mehrheit der adipösen Patienten, die sich einer bariatrischen Operation unterziehen, auch eine NAFLD und einen Typ-2-Diabetes. In einer jüngeren Untersuchung adipöser Patienten mit schlecht eingestelltem Typ-2-Diabetes konnte die glykämische Kontrolle nach 12-monatiger medikamentöser Therapie plus bariatrischer Operation in einer signifikant höheren Zahl von Patienten erreicht werden als bei ausschließlich medikamentöser Behandlung [219] (Ib). In einer prospektiven Studie beobachteten Mathurin u. Kollegen [220] (IIb) 381 krankhaft fettleibige Patienten nach bariatrischer Operation. Sie stellten fest, dass fast alle Patienten 5 Jahre nach der bariatrischen Operation eine geringgradige NAFLD aufwiesen, die Fibrose aber leicht zugenommen hatte.

Alkoholkonsum ist mit einem höheren Risiko der schweren Leberschädigung und eines progredienten Verlaufs einschließlich der Entstehung eines Leberzellkarzinoms verbunden [221] (III).

Studien zu Vitamin E in der Behandlung der NASH erbrachten widersprüchliche Ergebnisse. Bei einigen Merkmalen der NASH kam es zu positiven Effekten [222, 223] (Ib); jedoch zeigte die orale Gabe von α-Tocopherol (800 IE pro Tag) keine Wirkung auf die Fibrose [223] (Ib). In 3 Studien wurde allerdings eine Assoziation von erhöhter Mortalität und hoch dosiertem Vitamin E berichtet [224] (Ia), [225, 226] (Ib). Die Cochrane Hepatobiliary Group führte eine Metaanalyse zur Antioxidanzien-Supplementierung bei Lebererkrankungen durch, die auch 15 Studien zu Vitamin E umfasste [227] (Ia). Sie fand keinen signifikanten Behandlungseffekt von Antioxidanzien auf die Gesamtmortalität oder die leberbezogene Mortalität. Die Antioxidanzien-Supplementierung war mit einer erhöhten Aktivität der γ-Glutamyltranspeptidase verbunden.

Cholin ist integraler Strukturbestandteil der Zellmembranen und essenzieller Methylierungsprozesse sowie der Biosynthese von Neurotransmittern, Phospholipiden und Lipoproteinen sehr geringer Dichte (VLDL), die für die hepatische Triglyzeridabgabe erforderlich sind [228] (IV). Bei postmenopausalen Frauen mit NAFLD ging eine verminderte Cholinaufnahme mit verstärkter Fibrose einher [229] (III). Überdies wurde eine enge Korrelation zwischen den Plasmakonzentrationen an freiem Cholin und dem Grad der Lebersteatose und -fibrose bei NASH beobachtet [230] (III). Auch wenn diese Beobachtungen für eine Rolle von Cholin im NASH-Geschehen sprechen, lässt sich die derzeitige Kenntnis noch nicht in Empfehlungen umsetzen.

Im Vergleich zu den Kontrollen bewirkten 1 g L-Carnitin 2-mal tägl. und eine Diät über 24 Wochen eine Reduktion von TNF-α und C-reaktivem Protein (CRP) und besserten die Leberfunktion, Glukoseplasmakonzentrationen, das Lipidprofil, HOMA-IR und die histologischen Manifestationen einer NASH [231] (Ib). Hier handelt es sich um vorläufige Ergebnisse, sodass für L-Carnitin derzeit keine Empfehlungen abgegeben werden können.

5.3 Wie soll die enterale und/oder parenterale Ernährung durchgeführt werden?

- Welche Nährstoffzusammensetzung? Spezielle Nährstoffe?
- Welche Dosierung?
- Welche Art der Verabreichung (Trink-, Sondennahrung usw.)?

Empfehlung 39:

Bei Patienten mit nicht alkoholischer Steatohepatitis und einem BMI < 30 $kg \cdot m^{-2}$ sollte die enterale Ernährung und/oder parenterale Ernährung den Empfehlungen für Patienten mit alkoholischer Steatohepatitis folgen (siehe 4.3 und 4.4).
[KKP; starker Konsens]

Empfehlung 40:

Adipösen Patienten mit nicht alkoholischer Steatohepatitis kann eine enterale Ernährung oder parenterale Ernährung mit einem reduzierten Zielwert für die Energieaufnahme (25 $kcal \cdot kg\ KG^{-1} \cdot d^{-1}$) und einem erhöhten Zielwert für die Eiweißzufuhr (2,0 $g \cdot kg\ KG^{-1} \cdot d^{-1}$) verabreicht werden.
[KKP; starker Konsens]

Kommentar: Eine zunehmende Zahl (30 – 35 %) erwachsener Intensivpatienten ist adipös und mindestens 5 % sind krankhaft adipös [232] (IV). Die Ernährungstherapie solcher Patienten ist eine Herausforderung und stellt einen der schwierigsten Aspekte der klinischen Ernährung dar. Fettleibigkeit wirkt sich auf die Häufigkeit und den Schweregrad von Komorbiditäten und auf das abschließende Behandlungsergebnis des Patienten aus. Solche Patienten müssen nach den Grundprinzipien der intensivmedizinischen Ernährung versorgt werden, wobei eine hohe Eiweißaufnahme bei niedriger Kalorienzufuhr anzustreben ist, mit dem Ziel, Fettmasse und Insulinresistenz zu reduzieren und die Magermasse zu erhalten. Die ideale enterale Diät sollte ein niedriges Nichteiweiß-Kalorien/Stickstoff-Verhältnis aufweisen, und sie sollte „pharmaconutrients" zur Modulation der Immunantwort und zur Minderung der Entzündungsreaktion enthalten [233] (IV).

6 Leberzirrhose (LC)

▼

6.1 Wann ist eine Ernährungstherapie indiziert, wann kontraindiziert?

- orale Ernährung ± Ernährungsberatung
- enterale Ernährung
- parenterale Ernährung

Empfehlung 41:

Bei mangelernährten Leberzirrhosepatienten sollten orale Ernährung und individuell abgestimmte Ernährungsberatung mit und ohne Einsatz oraler Nahrungssupplementation als wirksame Erstlinientherapie eingesetzt werden.
[B (BM); starker Konsens]

Empfehlung 42:

Ergänzend soll die enterale Ernährung herangezogen werden, wenn Leberzirrhosepatienten ihren Energie- und Nährstoffbedarf trotz angemessener individualisierter Ernährungsberatung durch orale Ernährung nicht decken können.
[A (BM); starker Konsens]

Empfehlung 43:

Eine parenterale Ernährung sollte bei Patienten mit ungeschützten Atemwegen und hepatischer Enzephalopathie in Erwägung gezogen werden, wenn ihr Husten- und Schluckreflex beeinträchtigt oder eine enterale Ernährung kontraindiziert oder nicht durchführbar ist.
[KKP; starker Konsens]

Empfehlung 44:

Eine parenterale Ernährung soll bei mäßig bis hochgradig mangelernährten Zirrhotikern umgehend eingeleitet werden, die auf oralem oder enteralem Wege nicht ausreichend ernährt werden können.
[KKP; starker Konsens]

Empfehlung 45:

Leberzirrhosepatienten, die entweder oral oder enteral bedarfsdeckend ernährt werden können, jedoch vorübergehend für mehr als 12 Stunden (einschl. nächtlichem Fasten!) keine Nahrung aufnehmen dürfen, sollten Glukose i. v. erhalten. Wenn eine solche Nahrungskarenz mehr als 72 h dauert, ist vollständige parenterale Ernährung erforderlich.
[KKP; starker Konsens]

Kommentar: Bei LC-Patienten ist eine niedrige orale Nahrungsaufnahme ein Prädiktor für erhöhte Mortalität: In Studien zur Wirksamkeit ergänzender enteraler Ernährung wurde eine höhere Mortalität bei Kontrollgruppen festgestellt, die weniger Kalorien [148, 162, 234] (Ib) und weniger Eiweiß aufnahmen [148, 162, 234] (Ib). Kondrup und Müller zeigten in ihrer Analyse [77] (IV), dass unter einer Ernährungstherapie der größte Zuwachs im Überleben bei den LC-Patienten zu verzeichnen war, die ohne Therapie die geringste spontane Eiweißaufnahme zeigten [148, 234, 235] (Ib), [93] (IIa). Bei akuter und chronischer Virushepatitis und ebenso bei viraler LC fand sich die Nahrungsaufnahme gleichermaßen um 70 % gegenüber der Normalmenge reduziert, jedoch wurde bei manifester LC häufiger eine Mangelernährung festgestellt [236] (III). Bei den 222 von Gunsar u. Kollegen untersuchten LC-Patienten [112] (III) wurde die Nahrungsaufnahme nur in 50 % als ausreichend betrachtet und dieser Wert sank in der Untergruppe der hochgradig unterernährten Patienten weiter auf 11 %.
Bei Patienten mit weniger fortgeschrittener LC auf der Transplantationswarteliste war Ernährungsberatung der Gabe von OBD nicht unterlegen [237] (Ib). Zudem wurde gezeigt, dass durch Ernährungsberatung die Eiweißaufnahme und die Marker für den Eiweißstatus verbessert werden können [238] (Ib). Infolge von Somnolenz und psychomotorischer Dysfunktion ist die orale Nahrungsaufnahme selbst bei leichter Enzephalopathie oft unzureichend (I° – II°) [239] (IIb). Ist die orale Aufnahme trotz Ernährungsberatung nicht bedarfsdeckend, sollten unverzüglich zusätzlich OBD gegeben oder eine Sondenernährung eingeleitet werden. Bei stark unterernährten LC-Patienten ist eine EE, alleine oder als Zusatz zur oralen Ernährung ad libitum, nachweislich wirksam [234, 235] (Ib).
Bei der Wahl der bestgeeigneten Ernährungsmethode für einen Patienten mit höhergradiger HE muss das Risiko der Aspiration bei Sondenernährung gegen die möglichen Komplikationen einer PE abgewogen werden. Eine PE sollte bei Patienten mit ungeschützten Atemwegen und fortgeschrittener HE in Erwägung gezogen werden, wenn ihr Husten- und Schluckreflex beeinträchtigt ist. Systematische Vergleichsuntersuchungen zwischen der EE und PE von Patienten mit Zirrhose und HE liegen nicht vor. Nach Übernachtfasten sind die Glykogenspeicher der zirrhotischen Leber geleert und die Stoffwechsellage des Patienten entspricht etwa der gesunder Personen nach längerem Hungern [40] (IIb). Es konnte gezeigt werden, dass es bei zirrhotischen Patienten durch eine Spätmahlzeit und vor allem durch nächtliche Zufuhr von OBD zur Verbesserung des Stoffwechsels [240, 241] (Ib), [242, 243] (IIa), und zwar speziell des Eiweißstoffwechsels [158] (Ib), [159 – 161] (IIa) kommt. Daher wird empfohlen, Patienten, die orale Karenz einhalten müssen, Glukose mit einer Rate, die der endogenen hepatischen Glukoseproduktion entspricht, intravenös zu verabreichen.
Es besteht eine Diskrepanz zwischen dem derzeitigen Erkenntnisstand und der klinischen Umsetzung. Die Empfehlungen der ESPEN-Leitlinien von 1997 [3] werden längst noch nicht zufriedenstellend befolgt [244 – 246] (IV).

6.2 Wie soll die orale Ernährung durchgeführt werden?

Empfehlung 46:

Patienten sollten oral ernährt werden, solange der Husten- und der Schluckreflex intakt sind und die Zielwerte für die Energie- und Eiweißzufuhr erreicht werden können.
[KKP; starker Konsens]

Empfehlung 47:

Zur Verbesserung der Nahrungsaufnahme und des Ernährungsstatus sollte eine individuell abgestimmte Ernährungsberatung eingesetzt werden.
[B (BM); starker Konsens]

Empfehlung 48:

Wenn die Ziele der Ernährungstherapie durch orale Nahrungsaufnahme alleine nicht erreicht werden können, sollen orale bilanzierte Diäten (OBD) am späten Abend bzw. nachts zusätzlich verabreicht werden.
[A (BM); starker Konsens]

Empfehlung 49:

Eine orale Supplementierung verzweigtkettiger Aminosäuren (VKAS) verbessert das klinische Ergebnis bei fortgeschrittener Zirrhose und kann bei diesen Patienten eingesetzt werden.
[C (BM, MC); starker Konsens]

Kommentar: Ernährungsberatung alleine [238] (Ib), [247] (IIb) oder in Kombination mit OBD [113, 148, 162, 237] (Ib) verbessern wirksam den Oberarmumfang, den Phasenwinkel, den Kreatinin-Höhen-Index, die Handmuskelkraft, den exspiratorischen Spitzenfluss, das Serumalbumin, die INR oder das Bilirubin. Die Ergebnisse der Manguso-Studie zeigen, dass vermutlich die höhere Eiweißaufnahme von größter Bedeutung ist. OBD sind oraler Nahrung nicht notwendigerweise überlegen [238] (Ib).
Auf der Grundlage der verfügbaren Daten (▶ **Tab. 3**) sollte die Energiezufuhr der Patienten 30 – 35 kcal · kg $KG^{-1} \cdot d^{-1}$ und die Eiweißzufuhr 1,2 – 1,5 g · kg $KG^{-1} \cdot d^{-1}$ betragen. Nach Ausschluss

Tab. 3 Studien zur oralen Nahrungssupplementation bei Patienten mit Leberzirrhose.

Studie	Intervention	n	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Bunout 1989 [148] (Ib)	OBD (28 d) plus orale Ernährung	36	37,9 kcal · kg KG^{-1} · d^{-1} 1,1 g Protein · kg KG^{-1} · d^{-1}	24,2 kcal · kg KG^{-1} · d^{-1} 0,6 g Protein · kg KG^{-1} · d^{-1}	OBD ohne nachteilige Effekte
Hirsch 1993 [162] (Ib)	OBD (1 J)	51	36,9 kcal · kg KG^{-1} · d^{-1} 1,1 g Protein · kg KG^{-1} · d^{-1}	23,3 kcal · kg KG^{-1} · d^{-1} 0,7 g Protein · kg KG^{-1} · d^{-1}	OBD weniger Wiederaufnahmen, weniger schwere Infektionen
Bories 1994 [247] (IIb)	orale Ernährung (30 d)	30	38 – 42 kcal · kg KG^{-1} · d^{-1} 1,3 – 1,5 g Protein · kg KG^{-1} · d^{-1}	keine Kontrollgruppe	Ernährung verbesserte MAMC, Fettmasse, Bilirubin, INR, Albumin
Campillo 1997 [260] (III)	orale Ernährung (30 d)	55	38,3 – 39,1 kcal · kg KG^{-1} · d^{-1} 1,4 – 2,1 g Protein · kg KG^{-1} · d^{-1}	keine Kontrollgruppe	Ernährung verbesserte Fettmasse, nicht aber MAMC, CHI
LeCornu 2000 [237] (Ib)	OBD (77 d) plus orale Ernährung	82	vor OLT 2419 kcal · d^{-1} 79,8 g Protein · d^{-1}	vor OLT 2234 kcal · d^{-1} 86,5 g Protein · d^{-1}	OBD verbesserte MAMC, Handmuskelkraft
Manguso 2005 [238] (Ib)	orale Diät (3 M)	90	30,2 kcal · kg KG^{-1} · d^{-1} 1,2 g Protein · kg KG^{-1} · d^{-1}	30,5 kcal · kg KG^{-1} · d^{-1} 0,8 g Protein · kg KG^{-1} · d^{-1}	Diät verbesserte MAMC, Albumin, CHI
Norman 2008 [113] (Ib)	OBD (3 M) plus orale Ernährung	80 (27)	42,5 kcal · kg KG^{-1} · d^{-1} 1,9 g Protein · kg KG^{-1} · d^{-1}	26,1 kcal · kg KG^{-1} · d^{-1} 1,1 g Protein · kg KG^{-1} · d^{-1}	OBD verbesserte Handmuskelkraft, Phasenwinkel, exspir. Spitzenfluss
Plank 2008 [158] (Ib)	OBD (1 J) plus orale Ernährung	103	vor Intervention: 23,0 kcal · kg KG^{-1} · d^{-1} 1,0 g Protein · kg KG^{-1} · d^{-1} nächtl. Gabe: 28,4 kcal · kg KG^{-1} · d^{-1} 1,2 g Protein · kg KG^{-1} · d^{-1}	vor Intervention: 24,3 kcal · kg KG^{-1} · d^{-1} 1,1 g Protein · kg KG^{-1} · d^{-1} Tagesgabe: 30,4 kcal · kg KG^{-1} · d^{-1} 1,3 g Protein · kg KG^{-1} · d^{-1}	nächtliche OBD-Gabe verbesserte Körper-N-Status

CHI = Kreatinin-Größen-Index, d = Tag, INR = internationale normalisierte Ratio, J = Jahr, KG = Körpergewicht, M = Monat, MAMC = mittiger Armmuskelumfang, OBD = orale bilanzierte Diät, OLT = orthotope Lebertransplantation

von Studien, die VKAS-angereicherte OBD einsetzten, zeigte die Untergruppenanalyse einer neueren Metaanalyse eine Senkung der Mortalität [248] (Ia). Nach erfolgreicher Behandlung des Pfortaderhochdrucks durch einen transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt (TIPS) konnten LC-Patienten, die Normalkost zu sich nahmen (entsprechend ESPEN-Empfehlungen), ihre Körperzusammensetzung verbessern [72, 249] (IIb). Auch wenn es eine pathophysiologische Grundlage für die Empfehlung einer salzarmen Kost gibt, ist diese nicht zu empfehlen, da sie schlecht schmeckt und so zu einer verminderten oralen Nahrungsaufnahme führt [250, 251]

In einer sehr gut ausgeführten Studie mit Messung des Gesamtkörperstickstoffs konnte nachgewiesen werden, dass die nächtliche Zufuhr von OBD den Körpereiweißstatus wirksamer verbessert als die OBD-Gabe während des Tages [158] (Ib). Schon früher wurde gezeigt, dass eine kohlenhydratreiche Spätmahlzeit den Eiweißstoffwechsel bei LC verbessern kann [159 – 161] (IIa).

Die Erkenntnisse aus einer unkontrollierten und 2 randomisierten Studien mit 174 und 646 Patienten legen nahe, dass mittels langfristiger (12 und 24 Monate) Nahrungsergänzung durch VKAS-Granulat die Progression der Leberinsuffizienz verlangsamt und das ereignisfreie Überleben verlängert werden können [252, 253] (Ib), [254] (III). Des Weiteren belegen 3 randomisierte kontrollierte Doppelblindstudien, dass die orale VKAS-Supplementierung, die als medikamentöse Behandlung verabreicht wurde, zu einer Verbesserung des psychomotorischen Status und der Stickstoffbilanz oder der Muskelmasse führt [255 – 257] (Ib). Es besteht jedoch das Dilemma, dass die Kosten der VKAS-Supplementierung in kaum einem Land erstattet werden, sodass diese Therapie bei der Mehrheit der Patienten nicht eingesetzt werden kann.

In einem kleinen Kollektiv von 10 Patienten mit fortgeschrittener LC wurde eine immunmodulierende Diät (720 kcal, 24 g Eiweiß, 15 g Glutamin, 12 g Arginin, 1,26 g n-3-Fettsäuren) zusätzlich zur oralen Kost gut vertragen [258] (IIb). Eine 6-monatige Behandlung mit einer probiotischen Mischung zeigte bei mäßiger LC weder eine Wirkung auf die Ammoniak-Blutkonzentrationen noch auf die HE [259] (Ib).

6.3 Wie ist die enterale Ernährung durchzuführen?

- Welche Sondennahrung? Spezielle Nährstoffe?
- Welche Dosierung?
- Welche Art der Verabreichung (Trink-, Sondennahrung usw.)?

Empfehlung 50:

Wenn Patienten nicht dauerhaft zur bedarfsdeckenden oralen Aufnahme fähig sind, soll eine orale Nahrungssupplementation *[KKP]* oder eine enterale Ernährung mittels Sonde *[A (BM)]* (selbst bei bestehenden Ösophagusvarizen) verordnet werden.
[starker Konsens]

Empfehlung 51:

In der Regel sollen vollbilanzierte hochmolekulare Standarddiäten für die enterale Ernährung verwendet werden.
[A (BM); starker Konsens]

Empfehlung 52:

Bei Patienten mit Aszites sollten zur Minimierung einer Hypervolämie Diäten mit hoher Nährstoffdichte verabreicht werden.
[KKP; starker Konsens]

Tab. 4 Studien zur VKAS-angereicherten oralen Ernährung bei Patienten mit Leberzirrhose.

Studie	Intervention	n	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Horst 1984 [269] (Ib)	VKAS-angereicherte Elementardiät	37	orale Ernährung 2300 kcal · d^{-1} 20 g Protein · d^{-1} plus VKAS-Elementardiät schrittweise gesteigert (VKAS bis 16 g · d^{-1})	orale Ernährung 2300 kcal · d^{-1} 20 g Protein · d^{-1} plus Proteingehalt der Speisen schrittweise gesteigert	VKAS-Gruppe hatte weniger (1/17) HE-Episoden als Kontrollgruppe (7/20). N-Bilanz gleichermaßen positiv
Yoshida 1989 [254] (III)	VKAS oral (≥ 6 M) plus orale Ernährung	40	VKAS (16 g · d^{-1}) plus orale Ernährung 80 g Protein · d^{-1}	orale Ernährung 80 g Protein · d^{-1}	VKAS mit besserer Überlebensrate assoziiert (bei Einnahme bis zu 4 Jahren)
Cabré 1990 [235] (Ib)	VKAS-angereicherte Flüssigdiät (23 d)	35	2115 kcal · d^{-1} 43 g Protein · d^{-1} 30 g VKAS · d^{-1}	orale Ernährung 1320 kcal · d^{-1} 45 g Protein · kg KG^{-1} · d^{-1}	Verbesserung von Überleben, Child-Pugh-Score, Albumin
Marchesini 1990 [252] (Ib)	VKAS oral (3 M) plus orale Ernährung	64	VKAS (0,24 g · kg KG^{-1} · d^{-1}) plus orale Ernährung 0,7 – 1,0 g Protein · kg KG^{-1} · d^{-1}	Kasein (0,24 g · kg^{-1} · d^{-1}) plus orale Ernährung 0,7 – 1,0 g Protein · kg KG^{-1} · d^{-1}	VKAS verbesserten HE und N-Bilanz
Plauth 1993 [256] (Ib)	VKAS oral (8 Wo) plus orale Ernährung	17	VKAS (0,25 g · kg KG^{-1} · d^{-1}) plus orale Ernährung	Plazebo plus orale Ernährung	VKAS verbesserten Fahrtauglichkeit
Marchesini 2003 [252] (Ib)	VKAS oral (12 M) plus orale Ernährung	174	VKAS (0,20 g · kg KG^{-1} · d^{-1}) plus orale Ernährung 30 kcal · kg KG^{-1} · d^{-1} 0,8 g Protein · kg KG^{-1} · d^{-1}	orale Ernährung 30 kcal · kg KG^{-1} · d^{-1} 0,8 g Protein · kg KG^{-1} · d^{-1} plus Laktalbumin (0,18 g · kg KG^{-1} · d^{-1}) oder Maltodextrin (0,2 g · kg KG^{-1} · d^{-1})	VKAS verbesserten Rehospitalisierungsrate, verlangsamten fortschreitende Leberinsuffizienz und verbesserten Lebensqualität
Muto 2005 [253] (Ib)	VKAS oral (24 M) plus orale Ernährung	646	VKAS (0,21 g · kg KG^{-1} · d^{-1}) plus orale Ernährung 30 – 35 kcal · kg KG^{-1} · d^{-1} 1,0 – 1,4 g Protein · kg KG^{-1} · d^{-1}	orale Ernährung 30 – 35 kcal · kg KG^{-1} · d^{-1} 1,0 – 1,4 g Protein · kg KG^{-1} · d^{-1}	VKAS verbesserten ereignisfreies Überleben und Lebensqualität, hohe Therapieadhärenz (≥ 85 % Einnahmerate)
Les 2011 [257] (Ib)	VKAS oral (56 Wo) plus orale Ernährung	116	VKAS (60 g · d^{-1}) plus orale Ernährung 35 kcal · kg KG^{-1} · d^{-1} 0,7 g Protein · kg KG^{-1} · d^{-1}	orale Ernährung 35 kcal · kg KG^{-1} · d^{-1} 0,7 g Protein · kg KG^{-1} · d^{-1} plus Maltodextrin (60 g · d^{-1})	VKAS verbesserten psychometrische Tests und MAMC, nicht aber Gesamtrisiko für HE; nur 37 und 46 % erreichten Wo 56

d = Tag, HE = hepatische Enzephalopathie, KG = Körpergewicht, M = Monat, MAMC = mittiger Armmuskelumfang, VKAS = verzweigtkettige Aminosäuren, Wo = Woche

Empfehlung 53:

Mit verzweigtkettigen Aminosäuren angereicherte Diäten sollen bei Patienten gewählt werden, bei denen es im Verlauf der enteralen Ernährung zu einer hepatischen Enzephalopathie kommt.
[KKP; starker Konsens]

Empfehlung 54:

Eine Gesamtenergiezufuhr von 30 – 35 kcal · kg KG^{-1} · d^{-1} (126 – 147 kJ · kg KG^{-1} · d^{-1}) und eine Eiweißaufnahme von 1,2 – 1,5 g · kg KG^{-1} · d^{-1} sollten angestrebt werden.
[B (BM); starker Konsens]

Empfehlung 55:

Die Platzierung einer PEG-Sonde geht aufgrund von Aszites oder Varizen mit einem höheren Komplikationsrisiko einher und sollte daher nur in Ausnahmefällen erwogen werden.
[KKP; starker Konsens]

Empfehlung 56:

Enterale Ernährung verbessert den Ernährungsstatus und die Leberfunktion, reduziert die Komplikationshäufigkeit und verlängert das Überleben bei Leberzirrhose; sie soll daher bei Leberzirrhosepatienten angewendet werden.
[A (BM); starker Konsens]

Tab. 5 Studien zur Sondenernährung bei Patienten mit Leberzirrhose.

Studie	Intervention	n	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Smith 1982 [261] (IIb)	EE über NS oder OBD (10 – 60 d)	10	2000 – 3500 kcal · d^{-1} 76 – 123 g Protein · d^{-1} oder 2000 – 3700 kcal · d^{-1} 40 g Protein · d^{-1} bei ausbleibender HE Protein auf 80 – 143 g · d^{-1} gesteigert	keine Kontrollgruppe	Eiweißzufuhr von 80 – 143 g · d^{-1} von Patienten mit HE-Anamnese gut toleriert, Verbesserung von Bilirubin, Albumin, Transferrin, MAMA, MAFA, CHI, Gewicht
Keohane 1983 [239] (IIb)	EE über NS (7,3 d)	10	21 – 70 g · d^{-1} Aminosäuren, VKAS-angereicherte Elementardiät	keine Kontrollgruppe	gut toleriert, HE beseitigt bei 9/10, keine Varizenblutungen
Calvey 1984 [168] (Ib)	NS Sonde A oder Sonde B (4,5 – 6,0 d)	47	EE mit East Grinstead®-Sonde oder Viomedex®-Sonde mit semielementarer Diät 2000 kcal · d^{-1} 65 g Protein · d^{-1} plus orale Ernährung	ONS mit semielementarer Diät 2000 kcal · d^{-1} 65 g Protein · d^{-1} plus orale Ernährung	NS niedrigere Versagerrate bzgl. Erreichen des Zufuhrziels (28 vs. 41 %); Viomedex® Sonde länger in situ; kein Unterschied bei N-Bilanz, Varizenblutungen, HE, Erbrechen, Diarrhö zwischen EE und ONS
Cabré 1990 [235] (Ib)	EE mit NS (23 d)	35	2115 kcal · d^{-1} 43 g Protein · d^{-1} 30 g VKAS · d^{-1}	orale Ernährung 1320 kcal · d^{-1} 45 g Protein · kg KG^{-1} · d^{-1}	Verbesserung von Überleben, Child-Pugh-Score, Albumin
Kearns 1992 [234] (Ib)	EE mit NS (30 d) plus orale Ernährung	31	38,4 kcal · kg KG^{-1} · d^{-1} 1,5 g Protein · kg KG^{-1} · d^{-1}	20,8 kcal · kg KG^{-1} · d^{-1} 0,7 g Protein · kg KG^{-1} · d^{-1}	Verbesserung von Bilirubin, Antipyrinclearance
DeLedinghen 1997 [263] (Ib)	EE mit NS (3 d)	22	1665 kcal · d^{-1} 71 g Protein · d^{-1}	orale Karenz	kein Unterschied für Rezidivblutung oder Ernährungsparameter
Dupont 2012 [262] (Ib)	EE mit NS (28 d) gefolgt von OBD (56 d)	101	vor Randomisierung 19,1 kcal · kg KG^{-1} · d^{-1} 0,7 g Protein · kg KG^{-1} · d^{-1} EE 44,7 kcal · kg KG^{-1} · d^{-1} 1,6 g Protein · kg KG^{-1} · d^{-1}	vor Randomsierung 23,8 kcal · kg KG^{-1} · d^{-1} 0,8 g Protein · kg KG^{-1} · d^{-1}	nach 1 Jahr kein Effekt auf Überleben oder Leberfunktion

CHI = Kreatinin-Größen-Index, d = Tag, EE = enterale Ernährung, HE = hepatische Enzephalopathie, KG = Körpergewicht, MAFA = mittige Armfettfläche, MAMA = mittige Armmuskelfläche, NS = nasale Sonde, OBD = orale bilanzierte Diät, ONS = orale Nahrungssupplementation

Kommentar: Es ist sehr gut belegt, dass eine quantitativ ausreichende Nährstoffversorgung oberstes Ziel sein muss [148, 162, 234, 235, 237, 238] (Ib), [247, 261] (IIb), [112] (III). Kann der Energiebedarf nicht ausschließlich durch orale Ernährung alleine oder in Kombination mit ONS gedeckt werden, ist Sondenernährung erforderlich. Sondenernährung bessert nachweislich das Überleben und die Leberfunktion [234, 235] (Ib), [261] (IIb). Eine kürzlich durchgeführte randomisierte Multicenterstudie ließ ein Jahr nach Sondenernährung über 2,8 Wochen mit einer polymeren Standarddiät, gefolgt von OBD-Gabe für 2 Monate keine Wirkung auf das Überleben oder die Leberfunktion erkennen [262] (Ib). Die Autoren legten allerdings keine Daten zur OBD-Therapieadhärenz vor. Die Gesamtenergieaufnahme durch Sondenernährung wurde lediglich in einer Untergruppe erfasst und überschritt hier die empfohlene Zufuhr um 28 % (3292 ± 781 kcal/d), was Fragen nach den nachteiligen Effekten einer Überversorgung aufwirft.

Bei 10 Patienten mit akuter HE I° – II° verlief die nasogastrale Sondenernährung mit einer enteralen VKAS-angereicherten Diät insofern erfolgreich, als dass sich die Patienten von der HE aufgrund von Varizenblutungen ohne jede Komplikation erholten [239] (IIb). Aus der aktuellen Literatur [149, 168, 234, 235, 263] (Ib), [264, 265] (IV) ergeben sich keinerlei Anhaltspunkte für eine Gefährdung durch Sondenernährung mittels kleinlumigen nasogastralen Sonden bei Ösophagusvarizen. Was die Platzierung einer perkutanen endoskopischen Gastrostomiesonde (PEG) betrifft, so stellen die geltenden europäischen Leitlinien [266] fest, dass schwerwiegende Gerinnungsstörungen (INR > 1,5; PTT > 50 s; Erythrozyten < 50 000/mm^3) und ausgeprägter Aszites Kontraindikationen darstellen. Entsprechend der Leitlinie wurde keine erhöhte Morbidität durch Anlegen einer PEG bei leichtem und mäßigem Aszites beobachtet. In einer Untersuchungsreihe von 26 Patienten kam es jedoch als direkte Konsequenz einer PEG-Anlage zu 2 Todesfällen [267] (III). Es sollte berücksichtigt werden, dass es durch Pfortaderhochdruck bei LC vermehrt zu varikösen Veränderungen von Magengefäßen kommen kann, die bei Verletzung im Rahmen der PEG-Anlage zur Quelle starker Blutungen werden können [268].

Es liegen keine Daten aus Studien vor, in denen bei LC-Patienten eine voll bilanzierte Standarddiät mit einer VKAS-angereicherten Diät verglichen wurde. VKAS-angereicherte Diäten wurden allerdings in den Studien eingesetzt, die eine Verbesserung des Überlebens bei massiv mangelernährten ASH- und LC-Patienten [149, 235] (Ib), [93] (IIa), [94] (IIb) oder der Hirnleistung in einer hoch selektierten Gruppe von LC-Patienten mit HE und Eiweißintoleranz nachwiesen [269] (Ib). **Tab. 4** fasst die relevanten Merkmale kontrollierter Studien mit einer mindestens 3-wöchigen VKAS-Behandlung von LC-Patienten zusammen. In den Studien, die günstige Auswirkungen auf die HE und/oder den Eiweißstoffwechsel berichteten, wurden VKAS in einer Dosierung von 0,20 – 0,25 g · kg · KG^{-1} · d^{-1} [252, 253, 255, 256] (Ib) oder 30 g · d^{-1} [257, 269] (Ib) verabreicht. In Metaanalysen wurde insgesamt ein positiver Effekt von VKAS auf die HE beobachtet [270, 271] (Ia), allerdings verbleiben offene Fragen zur Studienanlage [271] (Ia), [272] (IV).

Die Empfehlungen zur Energie- und Eiweißzufuhr basieren auf den Daten der in ● **Tab. 3** und ● **Tab. 5** aufgeführten Studien. Diese stehen in guter Übereinstimmung mit einer systematischen Studie zum Eiweißbedarf von LC-Patienten [273, 274] (IIb), [77] (IV). Darüber hinaus zeigte eine randomisierte Studie an LC-Patienten, die episodisch an einer HE leiden, dass eine Ernährung mit 1,2 g Eiweiß · kg $KG^{-1} \cdot d^{-1}$ sicher ist und dass eine – auch nur vorübergehende – Eiweißeinschränkung während einer Enzephalopathieepisode keinerlei Nutzen für den Patienten hat [275] (Ib).

Durch enterale Sondenernährung lassen sich Leberfunktion und Überleben von LC-Patienten verbessern [234, 235] (Ib), [261] (IIb). Die Mortalitätssenkung wird am deutlichsten, wenn man die niedrige Eiweißaufnahme mit normaler Kost in der Kontrollgruppe mit der hohen Eiweißaufnahme in der Interventionsgruppe vergleicht [77] (IV).

6.4 Wie ist die parenterale Ernährung durchzuführen?

- Welche i. v. Lösungen bzw. i. v. Mischungen? Spezielle Nährstoffe?
- Welche Dosierung?
- Welche Art der Verabreichung?

Empfehlung 57:

Parenterale Ernährung kann bei Leberzirrhosepatienten mit und ohne hepatischer Enzephalopathie sicher angewendet werden und verbessert die Stickstoffbilanz.
[KKP; starker Konsens]

Empfehlung 58:

Kohlenhydrate sollten in Form von Glukose zugeführt werden und 50 – 60 % des Bedarfs an Nicht-Eiweiß-Energie abdecken.
[KKP; starker Konsens]

Empfehlung 59:

Eine parenterale Ernährung bedingte Hyperglykämie ist auf jeden Fall zu vermeiden. Kommt es zur Hyperglykämie, sollte die Glukoseinfusion auf 2 – 3 g · kg $KG^{-1} \cdot d^{-1}$ reduziert und eine i. v. Insulingabe genutzt werden.
[KKP; starker Konsens]

Empfehlung 60:

Die Fettzufuhr kann 40 – 50 % des Bedarfs an Nicht-Protein-Energie abdecken und mittels Emulsionen erfolgen, deren Gehalt an ungesättigten n-6-Fettsäuren niedriger ist als bei den konventionellen reinen Sojaölemulsionen.
[C (BM); starker Konsens]

Empfehlung 61:

Aminosäuren sollten in Standardlösungen in einer Menge von 1,2 g · kg $KG^{-1} \cdot d^{-1}$ bei kompensierter Zirrhose ohne Mangelernährung und in einer Menge von 1,5 g · kg $KG^{-1} \cdot d^{-1}$ bei dekompensierter Zirrhose mit schwerwiegender Mangelernährung zugeführt werden.
[B (BM); starker Konsens]

Empfehlung 62:

Bei höhergradiger (III° – IV°) Enzephalopathie soll eine leberadaptierte Aminosäurenvolllösung als Stickstoffquelle eingesetzt werden. Solche Lösungen enthalten einen erhöhten Anteil an verzweigtkettigen Aminosäuren und einen geringeren Anteil der aromatischen Aminosäuren Methionin und Tryptophan.
[A (BM); starker Konsens]

Empfehlung 63:

Wasser, Elektrolyte, wasser- und fettlösliche Vitamine sowie Spurenelemente sollten zur Bedarfsdeckung täglich gegeben werden.
[KKP; starker Konsens]

Empfehlung 64:

Wird ein Patient ausschließlich parenteral ernährt, so sollen alle Makro- und Mikronährstoffe ab Beginn der parenteralen Ernährung täglich zugeführt werden.
[KKP; starker Konsens]

Kommentar: Für die Versorgung mit bedarfdeckenden Mengen an Gesamtenergie (30 – 35 kcal · kg $KG^{-1} \cdot d^{-1}$, vergl. 2.1) sollten Glukose und Fett mit ca. 25 – 30 kcal · kg $KG^{-1} \cdot d^{-1}$ zur Deckung des Nicht-Eiweiß-Energiebedarfs zugeführt werden. Die Frage nach dem optimalen Verhältnis der Energieträger Fett und Kohlenhydrate wurde an einer begrenzten Zahl von Patienten untersucht. In 2 Studien wurden Glukose und Fett als Energieträger mit einem kalorischen Verhältnis von 40 – 50: 50 – 60 (F : G) [276] (Ib), [277] (IIa) eingesetzt. Günstigere Substrat- und Metabolitenkonzentrationen wurden beobachtet, wenn Glukose gemeinsam mit Fett und nicht nur Glukose infundiert wurde [278] (IIb). Bei Leberzirrhose wird infundiertes Fett wie bei gesunden Personen aus dem Plasma eliminiert und oxidiert [55, 56] (IIa). Neuere Fettemulsionen besitzen im Vergleich zu traditionellen Sojaölemulsionen einen geringeren Gehalt an ungesättigten n-6-Fettsäuren (n-6 : n-3 = 8 : 1), da MCT und/oder Olivenöl und/oder Fischöl beigemischt sind, wodurch eine geringere Suppression von Leukozyten und der Immunfunktion sowie eine geringere Stimulation entzündungsfördernder Modulatoren erzielt wird. Bei Säuglingen und Kindern scheinen fischölhaltige Emulsionen mit einem geringeren Risiko für Cholestase und Leberschädigung assoziiert zu sein (*vergl.* Abschnitt 8.3). Derzeit liegen keine Daten zu klinischen Ergebnissen vor, die einen Nutzen solcher Emulsionen bei erwachsenen LC-Patienten nachweisen.

Die Vermeidung einer Hyperglykämie (> 10 mmol/L) wirkt sich nachweislich günstig auf Überleben und Morbidität aller kritisch Kranken aus; folglich sollten LC-Patienten entsprechend versorgt werden (vgl. DGEM-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Intensivmedizin“ [132]). Dabei ist jedoch streng darauf zu achten, dass eine Hypoglykämie vermieden wird.

Die Empfehlungen zur Quantität der Aminosäurenzufuhr mittels PE bei LC-Patienten, orientieren sich an der oben besprochenen Situation bei oraler oder enteraler Ernährung und an den Studien zur Rolle der VKAS-angereicherten Lösungen bei LC-Patienten mit HE. In diesen Studien lag die Zufuhr von Eiweiß oder Aminosäuren zwischen 0,6 und 1,2 g · kg $KG^{-1} \cdot d^{-1}$ [270] (Ia). Patienten mit Alkoholhepatitis oder alkoholischer Zirrhose mit oder ohne geringgradige HE wurden 0,5 – 1,6 g · kg $KG^{-1} \cdot d^{-1}$ verabreicht [148, 151 – 157, 169, 170, 234, 235] (Ib). Eine detaillierte und systematische Bestimmung des Eiweißbedarfs wurde jedoch nur in

wenigen Studien vorgenommen. Dabei fand man, dass Patienten mit stabiler Zirrhose einen erhöhten Eiweißbedarf haben, was zu der Empfehlung von 1,2 g·kg KG^{-1}·d^{-1} gegenüber der empfohlenen Mindestaufnahme von 0,8 g·kg KG^{-1}·d^{-1} bei normal ernährten Gesunden führte [39, 273, 274] (IIb), [279] (III).

Was die Zusammensetzung von Aminosäurenlösungen betrifft, so kann bei Patienten mit kompensierter LC eine Standardlösung verwendet werden. Bei den speziellen „Leberlösungen" zur Korrektur der Aminosäurenimbalance im Plasma handelt es sich um komplette Aminosäurenlösungen mit erhöhtem VKAS-Anteil (35 – 45 %) jedoch niedrigem Gehalt an Tryptophan, aromatischen und schwefelhaltigen Aminosäuren. Diese Lösungen wurden für LC-Patienten mit manifester HE entwickelt [144, 280, 281] (IIb). Die Wirksamkeit von VKAS bzw. mit VKAS angereicherten Lösungen wurde in 7 kontrollierten, jedoch sehr heterogenen Studien geprüft [263, 264, 282 – 286] (Ib); ihre Ergebnisse waren widersprüchlich. Metaanalysen dieser Studien zeigten eine Besserung der Hirnleistung durch die VKAS-angereicherten Lösungen, jedoch keinen positiven Einfluss auf das Überleben [270, 271] (Ia). Dabei ist allerdings zu bedenken, dass HE-Episoden bei LC-Patienten durch schwerwiegende und lebensbedrohliche Komplikationen wie Infektionen oder Blutungen ausgelöst werden, die für das Überleben wesentlich stärker von Bedeutung sind als die HE selbst. Daher ist es nicht verwunderlich, dass die Modifikation der Aminosäurenlösung das kurzfristige Überleben nicht verbessern konnte. Kürzlich wurde gezeigt, dass Blut wegen des Fehlens von Isoleuzin im Hämoglobinmolekül eine Eiweißquelle von geringer biologischer Wertigkeit ist, sodass es nach Blutungen im oberen Magen-Darm-Trakt zu einem VKAS-Antagonismus kommt [287] (IIb). Dieser Antagonismus begünstigt die Entstehung einer Hyperammonämie; eine HE ließe sich also durch gezielte Isoleuzingabe beherrschen [288] (Ib). Es stehen aber Isoleuzinlösungen zur i. v. Infusion zur Verfügung. Leberspezifische Aminosäurenlösungen (s. oben) besitzen einen hohen Anteil an Isoleuzin und den anderen VKAS Leuzin und Valin.

Es liegen keine Untersuchungen vor, die den Bedarf an Mikronährstoffen bei LC systematisch untersuchen. Wie auch bei anderen Erkrankungen hat die Gabe von Mikronährstoffen über die Prävention und die Korrektur von Mangelzuständen hinaus keinen belegten therapeutischen Effekt.

Zink- und Vitamin-A-Supplemente können durch Besserung einer Dysgeusie indirekt auch die Nahrungsaufnahme und den Ernährungsstatus bessern [289] (IIa), [290] (IIb). Zink- und Selenmangel wurden bei Patienten mit alkoholischer und nicht alkoholischer Lebererkrankung beobachtet [291 – 293] (III), [294] (IV). Kasuistisch wurden beeindruckende Hinweise für einen Zusammenhang zwischen HE und Zinkmangel beschrieben [295, 296] (IV). Randomisierte kontrollierte Prüfungen konnten jedoch keine therapeutische Wirkung der oralen Zinksupplementierung bei HE belegen [297 – 299] (Ib). Die orale Zinksupplementierung vermag die Harnstoffproduktionskapazität zu steigern, wenn durch die Supplementierung zuvor erniedrigte Plasmaspiegel normalisiert werden [300] (IIb).

Als pragmatischer Ansatz wird eine großzügige Supplementierung in den ersten beiden Wochen der Ernährungstherapie empfohlen, da es aufwendiger ist, einen Mangel an bestimmten Spurenelementen oder Vitaminen per Labordiagnose zu ermitteln und die entsprechende Versorgung verzögert würde. Aufgrund der hohen Prävalenz einer Mangelernährung laufen LC-Patienten Gefahr, ein Refeeding-Syndrom und einen Thiaminmangel zu entwickeln.

7 Transplantation, chirurgische Intervention

7.1 Wann ist eine Ernährungstherapie indiziert, wann kontraindiziert?

- orale Ernährung ± Ernährungsberatung
- enterale Ernährung
- parenterale Ernährung

Präoperative Patienten

Empfehlung 65:

Es soll entsprechend den Empfehlungen (41 – 45) wie bei Leberzirrhosepatienten verfahren werden.
[KKP; starker Konsens]

Postoperative Patienten

Empfehlung 66:

Nach Lebertransplantation sollte innerhalb von 12 – 24 h postoperativ normale Kost und/oder enterale Ernährung verabreicht werden.
[B (BM); starker Konsens]

Empfehlung 67:

Parenterale Ernährung soll eingesetzt werden, wenn eine enterale Ernährung kontraindiziert oder nicht durchführbar ist.
[KKP; starker Konsens]

Empfehlung 68:

Nach anderen chirurgischen Eingriffen sollten Patienten mit chronischen Lebererkrankungen frühzeitig ernährt werden, vorzugsweise mittels normaler Kost oder enteraler Supplementation.
[KKP; starker Konsens]

Empfehlung 69:

Leberzirrhosepatienten sollten früh nach einer Operation (zusätzlich) parenterale Ernährung erhalten, wenn sie oral/enteral nicht ausreichend ernährt werden können.
[B (BM); starker Konsens]

Organspender

Empfehlung 70:

Zurzeit können keine Empfehlungen für die Ernährung von Spendern gegeben werden; gleiches gilt auch für die Organkonditionierung, etwa durch den Einsatz spezifischer Ernährungskonzepte wie z. B. i. v. Glutamin oder Arginin mit dem Ziel, eine Schädigung durch Ischämie und/oder Reperfusion zu vermeiden.
[KKP; starker Konsens]

Kommentar: *Präoperative Patienten:* Zahlreiche deskriptive Studien haben eine höhere Morbidität und Mortalität bei LC-Patienten mit Eiweißmangelernährung nachgewiesen, die sich einer Lebertransplantation unterzogen haben [35, 71, 96 – 99, 102, 301] (III). Seit Kurzem ist das Problem der Sarkopenie als Risiko-

faktor bei Transplantationspatienten in den Fokus gerückt [302] (III). Allerdings liegen keine formalen Studien vor, die belegen, dass eine präoperative Ernährungsintervention das klinische Ergebnis verbessert. Die Beobachtungen einer Pilotstudie lassen aber erkennen, dass eine unterstützende Ernährung präoperativ den Gesamteiweißstatus verbessert und die postoperative Infektionsrate senkt [303] (IIa).

Bei mangelernährten LC-Patienten ist das Risiko postoperativer Morbidität und Mortalität nach abdominalchirurgischen Eingriffen erhöht [108] (III), [107] (IV).

Postoperative Patienten: Nach Transplantation erwies sich eine postoperative PE der Infusion von Flüssigkeit und Elektrolyten als überlegen im Hinblick auf die Beatmungsdauer und die Länge des Aufenthalts in der Intensivstation [304] (Ib). Die Einleitung einer EE bereits 12 Stunden nach der Operation ging mit einer geringeren Infektionsrate einher als bei parenteraler Ernährung [305] (Ib). Im direkten Vergleich von PE und frühzeitiger EE erwiesen sich beide Vorgehensweisen als gleich wirksam im Hinblick auf die Erhaltung des Ernährungsstatus [306] (Ib).

Nach Bauchoperationen ohne Transplantation ließ sich bei LC-Patienten eine reduzierte Komplikationsrate und eine verbesserte Stickstoffbilanz beobachten, wenn sie eine Ernährungstherapie und nicht nur Flüssigkeit und Elektrolyte [307 – 309] (Ib) erhielten. Es ist anzunehmen, dass eine EE in der frühen postoperativen Phase zu mindestens gleichwertigen Ergebnissen führt. Es gibt jedoch keine Studien, in denen diese beiden Behandlungsansätze bei Patienten mit LC miteinander verglichen wurden. Die aktuelle Datenlage lässt einen positiven Effekt auf die Darmpermeabilität für eine sequenzielle PE/EE (per Jejunostomie) gegenüber PE alleine oder keinerlei postoperativer Ernährung erkennen [309] (Ib).

Organspender: Derzeit lässt sich nicht mit Bestimmtheit sagen, ob der Konditionierung von Spender oder Organ, etwa durch die Gabe hoher Dosen Arginin oder Glutamin, um die Schädigung durch Ischämie/Reperfusion zu reduzieren, ein Wert beigemessen werden kann.

7.2 Wie sollte die orale Ernährung durchgeführt werden?

Empfehlung 71:

Die orale Ernährung sollte wie unter 6.2 empfohlen durchgeführt werden.
[KKP; starker Konsens]

Kommentar: *Präoperative Patienten:* Bei weniger fortgeschrittener, überwiegend cholestatischer LC haben sich Ernährungsberatung plus OBD und Ernährungsberatung alleine als gleich wirksam erwiesen [237] (Ib). In einer kontrollierten randomisierten Studie an Lebertransplantationspatienten konnte kein Vorteil durch Verwendung einer immunmodulierenden Diät gegenüber einer Standard-OBD in der präoperativen Ernährungstherapie nachgewiesen werden [310]. Kaido u. Kollegen beobachteten weniger postoperative Infektionen bei ihren transplantierten Patienten nach präoperativer Gabe von VKAS-angereicherten Trinknahrungen [311] (IIb).

Postoperative Patienten: Nach einer Lebertransplantation besteht für die Patienten ein erhebliches Risiko, übergewichtig oder sogar adipös im Sinne eines metabolischen Syndroms zu werden und die entsprechenden Erkrankungen zu entwickeln [83, 312] (III). Höhere Aufmerksamkeit sollte der Bekämpfung des Problems einer sarkopenischen Adipositas [84] (IIb), [82] (III) durch strenge postoperative Physiotherapie und Diätberatung gewidmet werden, um dem Verlust der Leistungsfähigkeit, der mit der chronischen Leberkerkrankung vor Transplantation einhergeht, zu begegnen [313] (Ib), [314] (III).

7.3 Wie ist die enterale Ernährung durchzuführen?

- Welche Zusammensetzung? Spezielle Nährstoffe?
- Welche Dosierung?
- Welche Art der Verabreichung (Trink-, Sondennahrung usw.)?

Präoperative Patienten

Empfehlung 72:

Bei Erwachsenen sollte die enterale Ernährung erfolgen, wie unter 6.3 empfohlen. Bei Kindern, die auf eine Transplantation warten, sollte eine mit verzweigtkettigen Aminosäuren angereicherte Diät verabreicht werden.
[B (BM); starker Konsens]

Empfehlung 73:

Eine Verbesserung der perioperativen Mortalität oder Komplikationsrate durch präoperative enterale Ernährung oder orale bilanzierte Diäten konnte noch nicht belegt werden. Präoperativ sollten Patienten mit alkoholischer Steatohepatitis oder Leberzirrhose ernährt werden, wie unter 3.3 bzw. 5.3 empfohlen.
[KKP; starker Konsens]

Postoperative Patienten

Empfehlung 74:

In der Regel sollten hochmolekulare Diäten verabreicht werden *[B]*. Bei Patienten mit Aszites sind hochkalorische Diäten angezeigt *[KKP]*.
[starker Konsens]

Empfehlung 75:

Mit verzweigtkettigen Aminosäuren angereicherte Diäten sollten bei Patienten eingesetzt werden, bei denen es im Verlauf der enteralen Ernährung zu einer Enzephalopathie kommt.
[KKP; starker Konsens]

Empfehlung 76:

Bei der frühen enteralen Ernährung sollten, wie auch nach anderen viszeralchirurgischen Operationen, nasogastrale bzw. nasojejunale Sonden oder die Katheterjejunostomie angewendet werden.
[B (BM); starker Konsens]

Empfehlung 77:

Nach der akuten postoperativen Phase soll eine Energiezufuhr von 30 – 35 kcal · kg $KG^{-1} \cdot d^{-1}$ (126 – 147 kJ · kg $KG^{-1} \cdot d^{-1}$) und eine Eiweißzufuhr von 1,2 – 1,5 g · kg $KG^{-1} \cdot d^{-1}$ erfolgen.
[KKP; Konsens]

Tab. 6 Studien zur postoperativen Ernährungstherapie bei Patienten nach Lebertransplantation.

Studie	Intervention	n	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Wicks 1994 [306] (Ib)	EE mit NS	24	Standardnahrung 1,0 kcal · mL^{-1}, Protein 42 g · L^{-1}	PE mit Standard-AS-Lösung, Glukose, Intralipid^{R}	EE gut toleriert
Pescovitz 1995 [318] (III)	14-F Jejunostomie	108	semielementare Diät	keine Kontrollgruppe	sicherer und praktikabler Zugang
Hasse 1995 [305] (Ib)	EE mit NS	50	EE (Standardnahrung) plus orale Ernährung 22 464 kcal · 12 d^{-1} 927 g Protein · 12 d^{-1}	Elektrolytlösung i. v. plus orale Ernährung 15 474 kcal · 12 d^{-1} 637 g Protein · 12 d^{-1}	höhere Energie- und Eiweißzufuhr. Kumulative N-Bilanz d1–d4 besser. Weniger virale Infektionen
Mehta 1995 [317] (III)	EE mit14-F Jejunostomie	63	semielementare Diät	historische Kontrollen mit TPE	früherer Beginn der oralen Ernährung, Zufuhrziel früher erreicht, seltener postop. Ileus
Rayes 2002 [316] (Ib)	EE mit NS Einsatz von Prä- und Probiotika	95	Standardnahrung 1,0 kcal · mL^{-1}, Protein 40 g · L^{-1} plus lebende L. plantarum 299 und Haferfasern	A. Standardnahrung 1,0 kcal · mL^{-1}, Protein 40 g · L^{-1} plus abgetötete L. plantarum 299 und Haferfasern B. Standardnahrung 1,0 kcal · mL^{-1}, Protein 38 g · L^{-1} plus selektive Darmdekontamination	weniger bakterielle Infektionen

d = Tag, EE = enterale Ernährung, L. = Lactobacillus, NS = nasale Sonde, PE = parenterale Ernährung, TPE = total parenterale Ernährung

Empfehlung 78:

Um perioperative, insbesondere infektiöse, Komplikationen zu vermeiden, sollte bei transplantierten oder chirurgischen Patienten mit Leberzirrhose früh mit normaler Kost oder enteraler Ernährung begonnen werden.
[B (BM); starker Konsens]

Kommentar: *Präoperative Patienten:* Bei erwachsenen Patienten gelten dieselben Empfehlungen wie bei LC. Bei pädiatrischen Transplantationspatienten mit überwiegend cholestatischer Lebererkrankung wird ein stärkerer Anstieg der Körperzellmasse erreicht, wenn sie eine VKAS-angereicherte Diät erhalten [315] (Ib). In einer Pilotstudie schienen immunmodulierende Diäten, die mit n-3-Fettsäuren, Arginin und Nukleotiden angereichert waren, infektbedingte Komplikationen zu reduzieren [303] (IIa). In der darauffolgenden randomisierten kontrollierten Studie beobachteten die Autoren jedoch keinen Vorteil gegenüber Standard-OBD [310].
Postoperative Patienten: Nur wenige Studien untersuchen dieses Thema (vgl. ● **Tab. 6**). Hochmolekulare Diäten mit [316] (Ib) oder ohne Prä- und Probiotika [305, 306] (Ib) oder niedermolekulare Peptiddiäten, die per Katheterjejunostomie verabreicht wurden [317] (IIa), [318] (III), sind in der frühen EE nach Lebertransplantation Erwachsener eingesetzt worden. Bei transplantierten Patienten, denen frühzeitig – 12 Stunden nach der Operation – EE verabreicht wurde, kam es zu weniger viralen Infektionen und zu einer besseren Stickstoffretention [305] (Ib). Im Vergleich zur PE senkt die EE bei transplantierten Patienten sowohl die Komplikationshäufigkeit als auch die Kosten [306] (Ib).
Die Applikation der EE erfolgte über endoskopisch platzierte nasogastrale oder nasoduodenale Sonden [306] (Ib) oder über eine Katheterjejunostomie [309] (Ib), [317] (IIa), [318] (III), die im Zuge der Laparatomie angelegt wurde. Laut einer europäischen Umfrage [87] (IV) wurden EE und PE in 10/16 Zentren eingesetzt, während 3/16 angaben, nur die PE oder EE alleine anzuwenden.

7.4 Wie ist die parenterale Ernährung durchzuführen?

- Welche i. v. Lösungen bzw. i. v. Mischungen? Spezielle Nährstoffe?
- Welche Dosierung?
- Welche Art der Verabreichung?

Lebertransplantation

▼

Empfehlung 79:

Um die Dauer der mechanischen Beatmung und des Aufenthalts in der Intensivstation zu verkürzen, sollte eine parenterale Ernährung einer Nahrungskarenz vorgezogen werden, wenn eine orale oder enterale Ernährung unmöglich oder nicht durchführbar ist.
[B (BM); starker Konsens]
Die parenterale Ernährung sollte analog zu den Empfehlungen für andere Patienten mit viszeralchirurgischen Eingriffen durchgeführt werden.
[KKP; starker Konsens]

Andere viszeralchirurgische Eingriffe bei Leberzirrhose

▼

Empfehlung 80:

Zur Senkung der Komplikationsraten sollte die parenterale Ernährung einer Nahrungskarenz vorgezogen werden, wenn eine orale oder enterale Ernährung unmöglich oder nicht durchführbar ist
[B (BM); starker Konsens].
Die parenterale Ernährung sollte, wie unter 6.4 beschrieben, durchgeführt werden.
[KKP; starker Konsens]

Kommentar: Nach der Transplantation erwies sich eine postoperative PE der alleinigen Infusion von Flüssigkeit und Elektrolyten im Hinblick auf die Dauer der Beatmung und die Länge des Aufenthalts in der Intensivstation als überlegen [304] (Ib). Postoperativ kommt es zu einem wesentlichen Stickstoffverlust, und die Stickstoffbilanz der Patienten bleibt längerfristig negativ [303] (IIa), [79, 86] (IIb), was eine erhöhte Zufuhr von Eiweiß oder Aminosäuren erforderlich macht. Es wurde eine Eiweiß- bzw. Aminosäurenzufuhr von 1,0 – 1,5 $g \cdot kg\ KG^{-1} \cdot d^{-1}$ beschrieben [304] (Ib), [97] (III). Die Ermittlung der postoperativen Harnstoffstickstoffausscheidung hat sich als hilfreich für die Bestimmung des individuellen Stickstoffbedarfs erwiesen. In der frühen postoperativen Phase kommt es oft zu einer Störung des Glukosestoffwechsels und damit verbundener Insulinresistenz. In dieser Situation sollte eine Hyperglykämie durch Reduzierung der Glukosezufuhr behandelt werden, da sich die Glukoseoxidation nicht durch eine Erhöhung der Insulingabe steigern lässt [319](IIb).

Nach nicht transplantationsbedingter Bauchoperation bei LC-Patienten wurde eine niedrigere Komplikationsrate beobachtet, wenn postoperativ statt einer alleinigen Zufuhr von Flüssigkeit und Elektrolyten eine PE verabreicht wurde [307, 308] (Ib). Bei LC-Patienten, die sich einer Leberteilresektion, Ösophagustranssektion oder Splenektomie unterziehen mussten oder die einen splenorenalen Shunt erhielten, war die HE-Rate nicht erhöht, wenn eine konventionelle Aminosäurenlösung ($50\,g \cdot d^{-1}$) statt einer VKAS-angereicherten Aminosäurenlösung ($40\,g \cdot d^{-1}$) für die postoperative PE verwendet wurde [308] (Ib). Darüber hinaus konnte kein Unterschied zwischen einer Standard- und einer VKAS-angereicherten Aminosäurenlösung nach Lebertransplantation beobachtet werden [304] (Ib). Tang u. Kollegen berichteten eine verbesserte Immunfunktion und eine erhaltene Integrität der Darmschleimhaut bei LC-Patienten, wenn der PE Glutamin und menschliches Wachstumshormon (hGH) zugesetzt wurde [320] (Ib).

Die bei LC-Patienten häufig vorbestehende chronische hyponatriämische Hyperhydratation sollte sorgfältig korrigiert werden, um einer zentralen pontinen Myelinolyse vorzubeugen [321] (IV). Die Magnesiumkonzentration muss überwacht werden, um eine Ciclosporin- oder Tacrolimus-induzierte Hypomagnesämie erkennen und behandeln zu können [322] (Ib). Eine postoperative Hypophosphatämie und ihre mögliche Assoziation mit der PE nach Hemihepatektomie am lebenden Spender wurde von einigen Studiengruppen berichtet [323, 324] (III), [325] (IV).

Tierexperimentelle Daten weisen darauf hin, dass die ausgewogene Versorgung eines hirntoten Leberspenders mit mäßigen Mengen an Kohlenhydraten, Fett (langkettigen Fettsäuren und möglicherweise Fischöl) und Aminosäuren mit einer verbesserten Funktion des Spenderorgans verbunden ist [326] (IV). Der Nutzen einer Konditionierung von Spender oder Organ, die beim Menschen eine ischämie-/reperfusionsbedingte Schädigung durch hohe Arginin- oder Glutamindosen reduzieren soll, ist noch nicht geklärt.

8 Ernährungsbedingter Leberschaden (NALI)

▼

8.1 Leberschädigung bei Unterernährung

Konsensbasiertes Expertenstatement

- Unterernährung beeinträchtigt ein großes Spektrum von Stoffwechselfunktionen der Leber und kann eine hochgradige Fettleber verursachen; die Auslösung einer chronischen Lebererkrankung ist jedoch nicht bekannt.
  [starker Konsens]

Kommentar: Schwerwiegende Mangelernährung kann bei Kindern eine Fettleber verursachen [327] (IIb), [328, 329] (III), die im Allgemeinen durch geeignete Ernährungstherapie vollständig reversibel ist [327] (IIb). Bei Kindern mit Kwashiorkor liegt anders als bei Kindern mit Marasmus offenbar eine Maladaption vor, die mit einem Effizienzverlust im Fettabbau und der Fettsäureoxidation einhergeht [330, 331] (IIa). Eine eingeschränkte Fettsäurefreisetzung aus der Leber konnte nicht beobachtet werden [332] (IIb). Mangelernährung beeinträchtigt spezifische Leberfunktionen wie den Phase-I-Fremdstoffmetabolismus [333] (IIa), [334] (IIb), die Eliminationskapazität für Galaktose [279] (III) oder die CRP-Spiegel bei Kindern mit Infektionen [335, 336] (IIa). In Ernährungsinterventionsstudien mit zirrhotischen Patienten kam es in den Behandlungsgruppen zu einer stärkeren oder schnelleren Besserung quantitativer Leberfunktionstests. Dies betraf die Antipyrin- [234](Ib), Aminopyrin- [337] (III) und ICG-Clearance [152] (Ib) sowie die Galaktose-Eliminationskapazität [151, 156] (Ib). Ob eine Fettleber aufgrund von Mangelernährung zu einer chronischen Lebererkrankung fortschreiten kann, ist nicht bekannt.

8.2 Leberschädigung bei Überernährung

Konsensbasiertes Expertenstatement

- Eine Adipositas kann eine nicht alkoholische Fettleber (NAFL) verursachen oder zur nicht alkoholischen Steatohepatitis (NASH) führen, die ein Vorläuferkrankheitsbild der Leberzirrhose ist.
  [starker Konsens]

Kommentar: Die verfügbaren Daten werden in Abschnitt 4.2 diskutiert.

8.3 Leberschädigung bei parenteraler Ernährung (PNALD)

Konsensbasierte Expertenstatements

- Bei Säuglingen und Kindern kann eine parenterale Ernährung zu cholestatischer Lebererkrankung führen.
  [starker Konsens]
- Bei Erwachsenen ist es schwierig, in der Pathogenese der Leberschädigung bei parenteraler Ernährung zwischen der Rolle des zugrunde liegenden Befunds (ausgedehnte Dünndarmresektion, Sepsis) und der einer parenteralen Ernährung zu unterscheiden.
  [starker Konsens]

Kommentar: Zu einer cholestatischen Leberschädigung kommt es bei 50 % aller Patienten mit langfristiger heimparenteraler Ernährung [338] (IV). Bowyer u. Kollegen [339] (III) beschrieben eine Steatohepatitis bei 9 von 60 Patienten mit Langzeit-PE. Der Leberschaden persistierte im Median 15 Monate (8 – 95) und ging bei 3 Patienten in eine Zirrhose über. In ihrer wegweisenden Arbeit untersuchten Stanko u. Mitarb. Erwachsene, die ein Jahr parenteral ernährt worden waren [340] (III). Sie fanden normale Leberenzymwerte bei den Patienten ohne oder mit nur mäßigem Dünndarmverlust, während sich bei 4/6 Patienten mit massivem Dünndarmverlust innerhalb von 4 – 10 Monaten nach Einleitung der PE eine progrediente Cholestase und Steatohepatitis entwickelte. Ihre Beobachtung zeigte, dass es zur Leberschädigung nicht nur infolge der PE kommen kann – was als „parenteral nutrition associated liver disease“ (PNALD) bezeichnet wird – sondern auch durch intestinales Versagen – bezeichnet als „intestinal failure associated liver disease (IFALD)“. In der klinischen Praxis lässt sich eine eindeutige Unterscheidung zwischen IFALD und PNALD nur selten treffen.

Grau u. Kollegen analysierten den Zusammenhang zwischen Leberschädigung und PE bei 756 Intensivpatienten mit PE und/oder EE [341] (III). Sie wiesen ein charakteristisches Profil bei Patienten nach, die eine Leberschädigung entwickelten: Bei Aufnahme zeigten die Patienten einen höheren MODS-Score (multiples Organversagen), hatten eine Sepsis und erhielten eine TPE.

Zur IFALD/PNALD kommt es bei bis zu 60 % der Säuglinge und bis zu 85 % der Neugeborenen, die aufgrund von Dünndarmversagen eine Langzeit-TPE benötigen, während sie sich bei Erwachsenen mit ambulanter TPE seltener entwickelt (15 – 40 %) [342] (IV). Zu den morphologischen Läsionen gehören: Steatose, Cholestase, Cholelithiasis, Fibrose und seltener Zirrhose. Bei einer Minderheit der Patienten schreitet die IFALD/PNALD zu Pfortaderhochdruck und Leberversagen fort; dies wird bei Säuglingen und Neugeborenen häufiger beobachtet als bei Erwachsenen. Die progrediente IFALD/PNALD ist eine anerkannte Indikation für eine zeitgerechte lebenserhaltende Dünndarmtransplantation [343] (III).

Bei Erwachsenen korreliert eine IFALD/PNALD positiv mit weiblichem Geschlecht, Alter, Dauer einer PE, Gesamtkalorienaufnahme und einer Überversorgung mit Fett oder Glukose [344] (III), [342] (III). Es wird eine multifaktorielle Pathogenese der IFALD/PNALD vermutet mit folgenden möglichen Komponenten: Störung des enterohepatischen Gallensäurenkreislaufs, systemische Infektion, bakterielle Superinfektion, fehlende enterale Nährstoffe und die Zusammensetzung der PE [342] (IV). Sowohl der Mangel als auch das Überangebot an bestimmten Komponenten der PE werden als Ursache einer PNALD diskutiert. Die Fettsäuren-Zusammensetzung von Lipidemulsionen [338] (IV) sowie ein Cholinmangel [345] (Ib) und Mangantoxizität [342] (IV) sind mit der Entstehung einer hepatischen Steatose und einer Cholestase bei Erwachsenen und Kindern in Verbindung gebracht worden.

Mehrere Berichte gehen davon aus, dass bei Säuglingen und Neugeborenen eine Reduktion der infundierten Lipide [346] (IIb), [347] (IV), die zyklische Gabe der PE [348] (IIa) oder die Verabreichung von mit Fischöl angereicherten Lipidemulsionen von Vorteil sein könnten [349, 350] (IIa), [351] (IIb), [352] (IV). Bei Erwachsenen lässt die Datenlage weniger Rückschlüsse zu [353, 354] (Ib), [355] (IIb), sodass keine eindeutigen Empfehlungen ausgesprochen werden können [356] (III), [357] (IV).

Abkürzungen

ALF	akutes Leberversagen
ASH	alkoholische Steatohepatitis
BCM	Körperzellmasse
BM	biomedizinischer Endpunkt
EE	enterale Ernährung
HE	hepatische Enzephalopathie
KKP	klinischer Konsenspunkt
LC	Leberzirrhose
LCT	langkettige Triglyzeride
na	nicht anwendbar
NAFLD	nicht alkoholische Fettlebererkrankung
NALI	ernährungsbedingte Leberschädigung
NASH	nicht alkoholische Steatohepatitis
ONS	orale Nahrungssupplementation
OBD	orale bilanzierte Diäten
PE	parenterale Ernährung
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PC	patientenzentriertes Outcome
REE	Ruheenergieverbrauch
TPE	totale parenterale Ernährung
VKAS	verzweigtkettige Aminosäuren

Interessenkonflikt

Gemäß den AWMF-Richtlinien wurden die bestehenden potenziellen Interessenkonflikte zu Beginn der Leitlinienarbeit von allen Autoren dargelegt. Die Autoren haben bei folgenden Punkten entsprechende Angaben gemacht:

Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder Mitglied eines wissenschaftlichen Beirats eines Unternehmens: M. Pirlich, A. Canbay, S. C. Bischoff, H. Lochs.

Vortragshonorare von Unternehmen: M. Plauth, T. Schütz, M. Pirlich, A. Canbay, S. C. Bischoff, H. Lochs, A. Weimann.

Finanzielle Zuwendungen für Forschungsvorhaben vonseiten eines Unternehmens: M. Pirlich, S. C. Bischoff, A. Weimann.

Einzelheiten sind im Leitlinienreport des Leitlinien-Updates Klinische Ernährung, der über die Internetseite der AWMF abrufbar ist, hinterlegt.

Evidenztabelle 1 Studien zur enteralen Ernährung von Patienten mit alkoholischer Steatohepatitis.

Referenz	Evidenzgrad	Studientyp	Intervention		Ort	Teilnehmer			Ergebnisse	Bemerkung
			Art	Dauer		n	Alter [Jahre]	Charakteristika		
Calvey et al. 1984 [168]	Ib	randomisiert, kontrolliert	IG1: Krankenhauskost plus EE als Supplementmix (KH-Supplement + AS-Supplement + VKAS-Supplement über Viomedex®-Sonde) IG2: Krankenhauskost plus EE als Supplementmix über East Grinstead®-Sonde KG: Krankenhauskost plus ONS (Supplementmix als Trinknahrung)	4,5 – 6 d	Klinik	47	keine Angabe	akute Alkoholhepatitis	NS niedrigere Versagerrate bzgl. Erreichen des Zufuhrziels (28 vs. 41 %); Viomedex®-Sonde länger in situ; kein Unterschied in N-Bilanz, HE, Erbrechen oder Diarrhö zwischen ONS und EE	39 der 47 Patienten nahmen auch an Studie [147] teil; Supplementmix enthielt 2000 kcal/d und 65 g Protein/d
Mendenhall et al. 1985 [169]	IIa	kontrolliert, nicht randomisiert	IG: kalorien-, proteinreiche Trinkdiät mit VKAS (98,3 g [MW] Protein/d); KG: ca. 2500 kcal/d	30 d	Klinik	57 (IG 23, KG 34)	KG 49,3 (MW), IG 44,7 (MW)	Alkoholhepatitis und PEM, HE bei 72 %	leberbedingte Mortalität ohne Unterschied: IG 16,7 % vs. KG 20,6 %; IG: Ernährungsstatus in 6/9 Parametern ↑: Albumin, Transferrin, retinolbindendes Protein, totale Lymphoytenzahl, Hauttest, Kreatinin-Index vs. KG in 2/9 Parametern: Albumin, totale Lymphozytenzahl; KG: Ernährungsstatus nur in 2/9 Parametern ↑	Parameter: Albumin, Transferrin, retinolbindendes Protein, totale Lymphozytenanzahl, Hauttest, Hautfaltendicke, MMC, Kreatinin-Index
Bunout et al. 1989 [148]	Ib	randomisiert, kontrolliert	IG: OBD auf Kaseinbasis zusätzlich zu oraler Ernährung (2707 kcal/d, 80 g Protein/d); KG: orale Ernährung (1813 kcal/d, 47 g Protein/d)	28 d	Klinik	36 (IG17, KG 19)	*keine Angabe*	Alkoholhepatitis	Mortalität: IG 2 Patienten vs. KG 5 Patienten, HE =, Leberversagen =, Ernährungsstatus =	
Mendenhall et al. 1993 [93]	Ib	kontrolliert, randomisiert	IG d1–d30: ONS (kalorien-, VKAS-reich, 1600 kcal/d, 60 g Protein/d), Oxandrolon 80 mg/d, + orale Ernährung; IG d31–d90: ONS (kalorien-, VKAS-reich, 1200 kcal/d, 45 g Protein/d), Oxandrolon 40 mg, + orale Ernährung; KG d1–d30: ONS (kalorienarm, 264 kcal/d,7 Protein/d), Placebo; + orale Ernährung KG d31–d90: ONS (kalorienarm, 198 kcal/d, 5 g Protein/d), Placebo, + orale Ernährung	Tag 1 – 30: A Tag 31 – 90: B	Klinik (d1–d30) und ambulant (d31–d90)	273 (IG 137, KG 136)	51 (MW)	männlich, Alkoholhepatitis und PEM	6-Monats-Sterblichkeit ↓: IG 9,4 % vs. KG 20,9 %; bei moderater Mangelernährung und adäquater Kalorienzufuhr: Sterblichkeit ↓ IG 4 % vs. KG 28 % unter Oxandrolon; bei schwerer Mangelernährung: Sterblichkeit ↓ 19 % bei adäquater gegenüber 55 % unzureichender Nahrungszufuhr und kein Effekt von Oxandrolon; bei unzureichender Nahrungszufuhr: Oxandrolon ohne Effekt auf Sterblichkeit: IG 30 % vs. KG 33 %	gemeinsame Auswertung von 2 VA-Studien CS 119 und CS 275

Evidenztabelle 1 (Fortsetzung)

Referenz	Evidenzgrad	Studientyp	Intervention		Ort	Teilnehmer			Ergebnisse	Bemerkung
			Art	Dauer		n	Alter [Jahre]	Charakteristika		
Mendenhall et al. 1995 [94]	Ib	kontrolliert, randomisiert	vgl. Mendenhall 1993	3 Monate	Klinik	271	51 (MW)	männlich, Alkoholhepatitis und PEM	unter Ernährungstherapie sind Verbesserungen von Kreatinin-Größen-Index, Handkraft und absoluter Lymphozytenzahl beste Prädiktoren für Überleben. Verschlechterung der Ernährungsparameter ist ein signifikanter Risikofaktor bzgl. Überleben und kann durch Ernährungstherapie überwunden werden	weitere Auswertung der VA-Studie CS 275
Cabré et al. 2000 [149]	Ib	randomisiert, kontrolliert	IG: enterale Sondennahrung (2000 kcal/d, 50 g Protein/d, 22 g VKAS/d), keine orale Ernährung KG: 40 mg Prednisolon, plus orale natriumarme Ernährung (2000 kcal/d; 1 g Protein/kg/d)	1 Jahr, Intervention für 28 d	Klinik	71 (IG 35, KG 36)	47,7 (MW)	Alkoholhepatitis, in 80 % mit Leberzirrhose	1-Jahres-Sterblichkeit =, Sterblichkeit in IG früher als KG: 7 d (MW) vs. KG nach 23 d (MW), Sterblichkeit in Follow-up ↓: IG 2/24 vs. KG 10/27, Todesursache in KG: Infektion in 9/10	
Alvarez, 2004 [167]	IIb	Pilotstudie, Beobachtungsstudie	Kombination von Prednisolon 40 g/d und EE (2000 kcal/d 50 g Protein/d, 22 g VKAS/d) ohne orale Ernährung; Prednisolon Dosisreduktion, wenn Bilirubin und Prothrombinzeit auf 50 % des Ausgangswerts	12 Monate	Klinik	13	46,5 (MW)	Alkoholhepatitis	Kombination von enteraler Ernährung und Prednisolon gut toleriert. Prednisolondosis konnte ab Tag 16 reduziert werden; keine durch Infektionen verursachten Todesfälle	

↓ = signifikante Abnahme, ↑ = signifikante Zunahme, = = gleichbleibend, AS = Aminosäuren, VKAS = verzweigtkettige Aminosäuren, d = Tage, HE = hepatische Enzephalopathie, IG = Interventionsgruppe, KG = Kontrollgruppe, MMC = Oberarmmuskelumfang, MW = Mittelwert, NS = nasale Sonde, ONS = orale Nahrungssupplementierung, PEM = Protein-Energie-Mangelernährung

Evidenzabelle 2 Studien zur parenteralen Ernährung von Patienten mit alkoholischer Steatohepatitis.

Referenz	Evidenzgrad	Studientyp	Intervention		Ort	Teilnehmer			Ergebnisse	Bemerkung
			Art	Dauer		n	Alter [Jahre]	Charakteristika		
Nasrallah et al. 1980 [153]	Ib	randomisiert, kontrolliert	IG: 75 – 85 g AS/d i. v.	28 d	Klinik	35 (KG 18, IG 17)	KG 46,8 (MW), IG 45,7 (MW)	Alkoholhepatitis IG: Verzehr 1500 kcal/d, Protein 50 g/d KG: Verzehr 1400 kcal/d, Protein 47 g/d	Sterblichkeit ↓: IG 0/17 vs. KG 4/18, Bilirubin ↓: IG von 9,1 ± 2,0 mg/dL auf 2,9 ± 0,4 mg/dL vs. KG von 9,0 ± 2,9 mg/dL auf 8,6 ± 2,8 mg/dL, Albumin ↑: IG von 2,8 ± 0,1 g/dL auf 3,3 ± 0,2 g/dL vs. KG von 2,7 ± 0,2 g/dL auf 2,8 ± 0,2 g/dL, HE =	allen Patienten wurde eine Krankenhauskost mit 3000 kcal/d und 100 g Protein/d angeboten. Der Verzehr lag in IG und KG bei jeweils ca. 50 %
Calvey et al. 1985 [147]	Ib	randomisiert, kontrolliert	Intervention primär als Flüssignahrung, bei Intoleranz als PE IG1: 2000 mL/d Flüssignahrung (2000 kcal, 10 g N = 65 g Protein) + orale Ernährung wie KG IG2: 2000 mL/d Flüssignahrung (2000 kcal, 10 g N = 45 g Protein + 20 g VKAS) + orale Ernährung wie KG; KG: orale Ernährung: 1800 – 2400 kcal/d, 70 – 100 g Protein/d	3 Wochen	Klinik	64 (IG1 21, IG2 21, KG 22)	49 (MW)	akute Alkoholhepatitis	kein Patient tolerierte durchgehend vollständige orale Ernährung plus Flüssignahrung; positive N-Bilanz: 66 % in IGs vs. 53 % in KG; Versorgung mit ≥ 10 g N/d ist assoziiert mit positiver N-Bilanz: IG1 + 0,4 g/d, IG2 + 2,3 g/d, KG + 0,3 g/d. Sterblichkeit =: IG1 43 %, IG2 33 %, KG 32 %. HE =: IG1 53 %, IG2 48 %, KG 41 %, Prothrombinzeit = IG1: 7/21 zumindest zeitweise PE, 17/21 zumindest zeitweise EE über NS. IG2: 8/21 zumindest zeitweise PE, 9/21 zumindest zeitweise EE über NS	in IG1 und IG2 Flüssignahrung primär als Trinknahrung angeboten, bei Intoleranz über NS verabreicht und bei Varizenblutung, wiederholtem Erbrechen, Ileus oder gestörtem Schluckreflex als PE in entsprechender Zusammensetzung appliziert
Diehl et al. 1985 [170]	Ib	randomisiert, kontrolliert	IG: PE 2000 mL/d (130 g Glukose = 520 kcal, 51,6 g AS) + orale Ernährung; KG: PE 2000 mL/d (130 g Glukose = 520 kcal) + orale Ernährung	30 d	Klinik	15 (IG 5, KG 10)	45 (MW)	Alkoholhepatitis	N-Bilanz: IG von 4,5 ± 2,8 auf 10,5 ± 2,7 g/d vs. KG von 4,1 ± 2,1 auf 7,2 ± 2,0 g/d, Kreatinin-Größen-Index =, MAMA =, MAFA =, retinolbindendes Protein =, Präalbumin =, Pyridoxal-5-Phosphat =	
Naveau et al. 1986 [157]	Ib	randomisiert, kontrolliert	IG: PE 40 kcal/kg/d (50 % Glukose, 50 % Fett, 200 mg N/kg/d) über ZVK zusätzlich zu oraler Ernährung (40 kcal/kg/d) KG: orale Ernährung (40 kcal/kg/d)	28 d	Klinik	40 (IG 20, KG 20)	53 (MW)	alkoholische Zirrhose, Bilirubin ≥ 5 mg/dL, vor Aufnahme: 161 ± 84 g Alkohol/d (MW)	Verzehr über orale Ernährung: IG 1110 kcal/d, 40 g Protein/d KG: 2124 kcal/d, 67 g Protein/d; Bilirubin d28: IG 2,5 ± 1,4 mg/dL vs. KG 4,1 ± 2,2 mg/dL ($p < 0,02$), Albumin d28: IG 2,4 ± 0,4 g/dL vs. KG 3,4 ± 0,6 g/dL ($p = 0,005$) IG d28: Anthropometrie, Präalbumin, Transferrin, retinolbindendes Protein besser (ns) Häufigkeit von HE oder Sepsis =	

Evidenzabelle 2 (Fortsetzung)

Referenz	Evidenzgrad	Studientyp	Intervention		Ort	Teilnehmer			Ergebnisse	Bemerkung
			Art	Dauer		n	Alter [Jahre]	Charakteristika		
Achord et al. 1987 [151]	Ib	randomisiert, kontrolliert	IG: PE (860 kcal als Glukose und 42,5 g AS in 2000 mL/d) zusätzlich zu oraler Ernährung (2674 kcal/d, 100 g Protein/d) KG: orale Ernährung (2674 kcal/d, 100 g Protein/d)	14 d	Klinik	28 (IG 14, KG 14)	IG 45,9 ± 10,8; KG 51 ± 9,5	Alkoholmissbrauch > 5 Jahre, > 80 g Alkohol/d; Zirrhose: IG 54 %, KG 64 %	Histologie: alkoholisches Hyalin ↓: IG 1/6 Patienten vs. KG 5/6 Patienten; Galaktoseausscheidung ↑ in IG, Albumin in IG ↑, Bilirubin ↓ in IG und KG	
Simon et al. 1988 [154]	Ib	randomisiert, kontrolliert	IG: PE 2000 mL/d (850 kcal (47 % Glukose, 53 % Fett) 70 g AS zusätzlich zu oraler Ernährung (2400 kcal/d, 100 g Protein/d plus 1 Dose OBD); KG: orale Ernährung (2400 kcal/d, 100 g Protein/d plus 1 Dose OBD)	28 d	Klinik	34 (KG 18, IG 16)	KG 41 (MW), IG 42 (MW)	Alkoholhepatitis (12 moderat, 22 schwer)	moderate ASH: kein Behandlungseffekt schwere ASH: Serumbilirubin ↓: IG von 16,1 ± 3,9 auf 5,9 ± 1,5 mg/dL vs. KG von 15,1 ± 2,3 auf 12 ± 3,1 mg/dL, Transferrin ↑: IG von 124 ± 33 auf 205 ± 36 mg/dL vs. KG von 112 ± 9 auf 124 ± 17 mg/dL	schwere ASH: Albumin < 2,9 g/dL und Serumbilirubin > 5 mg/dL oder HE oder Verlängerung der Prothrombinzeit um 5 s im Vergleich zu Kontrollen
Bonkovsky et al. 1991 [155, 156]	Ib	randomisiert, kontrolliert	IG1: Oxandrolon 4-mal 20 mg p. o., Standardtherapie IG2: PE 2000 mL/d (100 g Glukose, 70 g AS), Standardtherapie; IG3: Oxandrolon 4-mal 20 mg p. o. und PE 2000 mL/d (100 g Glukose, 70 g AS), Standardtherapie; KG: Standardtherapie: Abstinenz, orale Ernährung (30 kcal/kg/d, 1 g Protein/kg/d)	21 d	Klinik	39 (KG 12, IG1 8, IG2 9, IG3 10)	42±1	Alkoholaufnahme: ≥ 1 Jahr, ≥ 5 d/Woche, ≥ 100 g/d; AST < 500 IU/L; AST/ALT > 1,5; Serumalbumin ≤ 3,0 g/dL, Bilirubin > 5 mg/dL	Serumalbumin, Transferrin und Prothrombinzeit in allen Gruppen ↑, aber ohne signifikante Unterschiede: Child Pugh-Score: IG1 + 44 %, IG2 + 38 %, IG3 + 60 %, KG + 25 %; Lebervolumen ↓ in IG2 am stärksten; Galaktoseausscheidung ↑ nur in IG2; Antipyrinausscheidung ↑ in IG1	
Mezey et al. 1991 [152]	Ib	randomisiert, kontrolliert	IG: PE 2000 mL/d (130 g Glukose, 51,6 g AS) zusätzlich zu oraler Ernährung; KG: 2000 mL/d (130 g Dextrose) i. v. + orale Ernährung	30 d	Klinik	54 (KG 26, IG 28)	KG 43,7 (MW), IG 42,4 (MW)	schwere Alkoholhepatitis	2-Jahres-Mortalität = Aufnahme: Energie: IG 2089 kcal/d, KG 1955 kcal/d; AS ↑: IG 111,4 g/d vs. KG 54,8 g/d; Stickstoffbilanz ↑ in IG; Transferrin ↑: IG von 141,8 ± 11,8 auf 207,3 ± 15,2 mg/dL vs. KG von 129,4 ± 9,5 auf 165,1 ± 14,3 mg/dL, Bilirubin ↓: IG von 16,6 ± 2,1 auf 5,1 ± 0,9 mg/dL vs. KG von 15,7 ± 1,4 auf 9,7 ± 1,5 mg/dL, Prothrombinzeit ↓: IG von 16,6 ± 0,46 auf 15,2 ± 0,35 s vs. KG von 17,0 ± 0,38 auf 16,4 ± 0,70 s, Prokollagen-III-Peptid ↓: IG 73,3 ± 18,9 auf 44,0 ± 4,2 ng/ml vs. KG 67,6 ± 5,5 auf 53,4 ± 4,4 ng/ml, Diskriminanzfunktion ↓: IG 93,0 ± 2,6 auf 75,2 ± 2,0 vs. KG 93,9 ± 2,2 auf 85,0 ± 4,2	orale Ernährung eiweißreduziert bei Patienten mit HE (IG 21 %, KG 15 %). Tagesverzehr vor Studie IG: 119 g Kohlenhydrate, 45 g Fett, 49 g Protein; KG: 116 g Kohlenhydrate, 46 g Fett, 40 g Protein

↓ = signifikante Abnahme, ↑ = signifikante Zunahme, = = gleichbleibend, AS = Aminosäuren, ASH = alkoholische Steatohepatitis, AST = Aspartat-Aminotransferase, ALT = Alanin-Aminotransferase, d = Tag, EE = enterale Ernährung, HE = hepatische Enzephalopathie, IG = Interventionsgruppe, KG = Kontrollgruppe, kg = Körpergewicht, i. v. = intravenös, MAFA = mittige Armmuskelmasse, MAMA = mittige Armfettmasse, MW = Mittelwert, ns = nicht signifikant, N = Stickstoff, NS = nasale Sonde, OBD = orale bilanzierte Diät, PE = parenterale Ernährung, VKAS = verzweigtkettige Aminosäuren

Evidenztabelle 3 Studien zur oralen Nahrungssupplementation bei Patienten mit Leberzirrhose.

Referenz	Evidenzgrad	Studientyp	Intervention		Ort	Teilnehmer			Ergebnisse	Bemerkung
			Art	Dauer		n	Alter [Jahre]	Charakteristika		
Bunout et al. 1989 [148]	Ib	randomisiert, kontrolliert	IG: OBD auf Kaseinbasis zusätzlich zu oraler Ernährung (2707 kcal/d, 80 g Protein/d); KG: orale Ernährung (1813 kcal/d, 47 g Protein/d)	28 d	Klinik	36 (IG 17, KG 19)	*keine Angabe*	Alkoholhepatitis	Mortalität ↓: IG 2 Patienten vs. KG 5 Patienten; HE =, Leberversagen =, Ernährungsstatus =	
Hirsch et al. 1993 [162]	Ib	randomisiert, kontrolliert	IG: OBD auf Kaseinbasis (1000 kcal/d, 34 g Protein/d); KG: Placebo	1 Jahr	ambulant	51 (IG 26, KG 25)	KG 46,0 ± 8,01, IG 49,9 ± 8,68	alkoholische Lebererkrankung	tatsächlicher Verzehr: IG 2469 ± 532 kcal/d vs. KG 1580 ± 520 kcal/d, Mortalität (ns): IG 3 Patienten vs. KG 6 Patienten; Krankenhausaufnahmen ↓: IG 23 vs. KG 35, schwere Infektionen ↓: IG 2 vs. KG 9, Bilirubin ↓ in IG und KG: IG – 1,1 mg/dL vs. KG – 2,3 mg/dL, MAC ↑ in IG und KG: IG + 3,2 cm vs. KG + 2,5 cm, Albumin ↑ in IG und KG: IG + 0,7 g/dL vs. KG + 0,7 g/dL, Handmuskelkraft ↑ in IG und KG: IG + 6,3 kg vs. KG + 7,7 kg	
Bories et al. 1994 [247]	III	Beobachtungsstudie	orale Ernährung 38 – 42 kcal/kg/d, 1,3 – 1,5 g Protein/kg/d	30 d	Klinik	30	*keine Angabe*	alkoholische Leberzirrhose, unterernährt	Energiezufuhr ↑: von 160 kJ/kg/d auf 174 kJ/kg/d, Proteinzufuhr ↑: von 79,9 g/d auf 88,9 g/d; MAMC ↑: von 211 mm auf 218 mm, Fettmasse ↑: von 16,8 % auf 18,8 %, CHI ↑: von 61,1 auf 68,8 %, Bilirubin ↓: von 44 µmol/L auf 36 µmol/L, Prothrombinzeit ↑: von 46 auf 49 %, Albumin ↑: Patienten mit Aszites von 25,2 g/L auf 26,9 g/L, Patienten ohne Aszites von 27,6 g/L auf 29,2 g/L	
Campillo et al. 1997 [260]	III	Vergleichsstudie	Unterteilung in Gruppe A, B und C nach Child-Score; normale Krankenhauskost: 30 – 35 kcal/kg/d	30 d	Klinik	55	*keine Angabe*	Alkoholhepatitis, alkoholische Leberzirrhose	Fettmasse ↑: A + 2,1 %, B + 2,2 %, C + 1,2 %, MAMC =, CHI =	
LeCornu et al. 2000 [237]	Ib	prospektiv, kontrolliert, randomisiert	IG: OBD 500 mL/d (750 kcal/d, 20 g Protein/d, 33,5 g Fett/d) zusätzlich zu oraler Ernährung KG: orale Ernährung und Ernährungsberatung	77 d ONS	Klinik	82 (IG 42, KG 40)	52 (MW)	MAMC < 25. Perzentile	Verzehr IG: 2419 kcal/d, 79,8 g Protein/d aus OBD plus orale Kost, KG: 2234 kcal/d, 86,5 g Protein/d allein aus oraler Ernährung, MAMC ↑ in IG und KG, Handmuskelkraft ↑ in IG und KG, Mortalität =	Verzehr bei Randomisierung IG: 1840 kcal/d, KG 2473 kcal/d bei jeweils 5 Stichproben; mehr Tote in Kontrollgruppe, jedoch kein Zusammenhang mit Intervention

Evidenztabelle 3 (Fortsetzung)

Referenz	Evidenzgrad	Studientyp	Intervention		Ort	Teilnehmer			Ergebnisse	Bemerkung
			Art	Dauer		n	Alter [Jahre]	Charakteristika		
Manguso et al. 2005 [238]	Ib	prospektive kontrollierte randomisierte Cross-over-Studie	Gruppe 1: 3-monatige kontrollierte orale Ernährung, anschließend 3-monatige unkontrollierte Ernährung; Gruppe 2: 3-monatige unkontrollierte Ernährung, anschließend 3-monatige kontrollierte Ernährung	6 Monate	ambulant	90	60 (MW)	Leberzirrhose	kontrollierte Ernährung: MAMC ↑: kontrolliert 26,1 cm vs. unkontrolliert 25,0 cm, Albumin ↑: kontrolliert 3,9 g/dL vs. unkontrolliert 3,2 g/dL, CHI ↑: kontrolliert 121,6 vs. unkontrolliert 94, TSFT =	
Norman et al. 2008 [113]	Ib	randomisiert, kontrolliert	IG: OBD + Ernährungsberatung; KG: Ernährungsberatung	3 Monate	ambulant	80 (IG 38, KG 42)	*keine Angabe*	101 mangelernährte Patienten mit gutartigen gastroenterologischen Erkrankungen, davon 27 mit Leberzirrhose	Aufnahme: IG 42,5 kcal/kg/d, 1,9 g Protein/kg/d, KG 26,1 kcal/kg/d, 1,1 g Protein/kg/d, Körpergewicht in beiden Gruppen↑: IG + 3,1 ± 6,1 kg vs. KG + 2,2 ± 5,8 kg, Handmuskelkraft ↑: IG + 5,4 ± 6,9 kg vs. KG + 1,0 ± 4,5 kg, Peak Flow ↑: IG + 57,6 ± 105,7 L/min vs. KG + 15,07 ± 2,4 L/min, Wiederaufnahmen ↓: IG 10 vs. KG 20	
Plank et al. 2008 [158]	Ib	randomisiert, kontrolliert	IG: OBD nachts (21:00 – 7:00 h); KG: OBD tagsüber (9:00 – 19:00 h)	12 Monate	Klinik	103	51	Leberzirrhose	Gesamtkörperprotein ↑: IG + 0,53 kg vs. KG + 0,20 kg in 12 Monaten, Proteinverzehr ↑ in beiden Gruppen: IG 16,3 ± 2,9 g/d vs. KG 15,6 ± 3,1 g/d	OBD: 710 kcal, 15 % Protein, 53 % KH, 32 % Fett

↓ = signifikante Abnahme, ↑ = signifikante Zunahme, = = gleichbleibend, CHI = Kreatinin-Größen-Index, d = Tag, HE = hepatische Enzephalopathie, IG = Interventionsgruppe, KG = Kontrollgruppe, KH = Kohlenhydrate, MAC = mittiger Armumfang, MAMC = mittiger Armmuskelumfang, MW = Mittelwert, ns = nicht signifikant, OBD = orale bilanzierte Diät, TSFT = Trizeps-Hautfalten-Dicke

Evidenzabelle 4 Studien zur VKAS-angereicherten oralen Ernährung bei Patienten mit Leberzirrhose.

Referenz	Evidenzgrad	Studientyp	Intervention		Ort	Teilnehmer			Ergebnisse	Bemerkung
			Art	Dauer		n	Alter [Jahre]	Charakteristika		
Horst, 1984 [269]	Ib	randomisiert, kontrolliert, multizentrisch	IG: VKAS-angereicherte Elementardiät zusätzlich zu eiweißreduzierter (20 g/d) Diät; KG: eiweißreduzierte (20 g/d) Diät mit wöchentlicher Steigerung um 20 g/d bis auf 80 g/d	4 Wochen	Klinik	37 (IG 17, KG 20)	60 (30 – 76)	hochselektierte Subgruppe: Zirrhose mit Proteinintoleranz	Stickstoffbilanz =, Enzephalopathie ≥ II°: IG 1/17 vs. KG 7/20, mentaler Status ↑, Asterixis ↓, PSE-Index ↓	In beiden Gruppen isokalorische und isonitrogene Ernährung mit Steigerung der Eiweiß- bzw. AS-Zufuhr von 20 g/d in Woche 1 um je 20 g/d wöchentlich auf 80 g/d in Woche 4
Yoshida et al. 1989 [254]	III	Beobachtungsstudie	Studie 2 IG: VKAS 16 g/d orales Supplement zusätzlich zu oraler Ernährung (80 g Protein/d); KG: orale Ernährung (80 g Protein/d)	≥ 6 M, Median 27 M Spannweite 7 – 62 M	ambulant	40 Studie 2: IG 20; KG 20	Studie 2: 57,8	Leberzirrhose	VKAS ↑, Molverhältnis VKAS/AAS ↑, Serumalbumin ↑, IG höhere Überlebensrate im Zeitraum 2 – 4 Jahre	104 Patienten wurden nach dem Molverhältnis VKAS/AAS in drei Gruppen klassifiziert und hinsichtlich Überleben analysiert (Studie 1) In Studie 2 (IG: 20 Patienten aus Gruppe 3 der Studie 1, KG 20 „matched Patients“ aus Gruppen 1oder 2) wurde der Effekt des VKAS Supplements analysiert
Cabré et al. 1990 [235]	Ib	randomisiert, kontrolliert	IG: enterale Sondennahrung (2115 kcal/d, 71 g Protein/d mit VKAS angereichert, 38 g Fett, 367 g Maltodextrin); KG: natriumarme orale Ernährung (2200 kcal/d, 70 – 80 g Protein/d bzw. 40 g Protein/d bei HE)	IG 23,3 ± 3,0 d, KG 25,3 ± 3,2 d	Klinik	35	51 ± 2	Leberzirrhose, Mangelernährung	Sterblichkeit ↓: IG 12 % vs. KG 47 %, Albumin ↑: IG 29,4 ± 1,3 g/L vs. KG 25,9 ± 1,5 g/L; Child-Score ↓: IG 10,3 ± 0,7 Punkte vs. KG 11,0 ± 0,5 Punkte	Verzehr in KG nur 1320 ± 75 kcal/d
Marchesini et al. 1990 [252]	Ib	randomisiert, kontrolliert	IG: 0,24 g/kg/d VKAS-Pulver oral zusätzlich zu oraler Ernährung; KG: Kaseinpulver oral (isonitrogen zu VKAS) zusätzlich zu oraler Ernährung	3 Monate	ambulant	64 (IG 30, KG 34)	60 (MW)	chronische HE: pathologische Befunde in ≥ 3 Variablen des PSE-Index	PSE-Index ↓: IG – 19 % vs. KG – 1 %, Verbesserung der HE signifikant öfter in IG (80 %) vs. KG (35 %), vollständige Rückbildung der HE signifikant öfter in IG (16/30) vs. KG (9/34) Stickstoffbilanz ↑: IG + 2,64 g vs. KG + 1,42 g, Albumin =, Bilirubin ↓: IG – 0,6 mg/dL vs. KG + 0,2 mg/dL	
Plauth et al. 1993 [256]	Ib	randomisierte kontrollierte doppelblinde Cross-over-Studie	IG: 0,25 mg/kg/d VKAS Kautabletten zusätzlich zu oraler Ernährung; KG: Placebo zusätzlich zu oraler Ernährung	je 8 W VKAS und 8 W Placebo	ambulant	17	49 ± 14	Zirrhose, latente Enzephalopathie, eingeschränkte Fahrtauglichkeit (4 Punkte median)	VKAS verbessert latente HE gemessen an Fahrtauglichkeit (IG: 2 bzw. 3 Punkte median, KG: 4 Punkte median)	Fahrtauglichkeit mit 5-Punkte-Skala bewertet: 1 fahrtauglich, 2 grenzwertig, 3 nicht fahrtauglich mit schwachen Einschränkungen, 4 nicht fahrtauglich mit starken Einschränkungen, 5 nicht fahrtauglich

Evidenzabelle 4 (Fortsetzung)

Referenz	Evidenzgrad	Studientyp	Intervention		Ort	Teilnehmer			Ergebnisse	Bemerkung
			Art	Dauer		n	Alter [Jahre]	Charakteristika		
Marchesini et al. 2003 [252]	Ib	randomisierte kontrollierte doppelblinde multizentrische Studie	IG: 14,4 g/d VKAS zusätzlich zu oraler Ernährung; KG1: 6,3 g/d Laktalbumin zusätzlich zu oraler Ernährung; KG2: 7,2 g/d Maltodextrin zusätzlich zu oraler Ernährung	12 Monate	ambulant	174 (IG 59, KG1 56, KG2 59)	IG: 59 ± 1, KG1: 60 ± 1, KG2: 59 ± 1	fortgeschrittene Zirrhose, Child-Pugh-Score ≥ 7 Punkte	primärer Endpunkt Auftreten definierter Ereignisse: ↓ in IG vs. KG1, ns IG vs. KG2, sekundäre Endpunkte Rehospitalisierungsrate ↓: IG + 0,6 ± 0,2 vs. KG1 + 2,1 ± 0,5 und KG2 + 1,9 ± 0,4, Child-Pugh-Score ↓: IG, Bilirubin ↓: IG, Albumin =, Anorexie und gesundheitsbezogene Lebensqualität ↑: IG	orale Ernährung: 30 kcal/kg/d, 0,8 g Protein/kg/d Lebensqualität gemessen mit SF36 42/59 (IG) 34/56 (KG1) 39/59 (KG) erreichten M12
Muto et al. 2005 [253]	Ib	randomisierte kontrollierte multizentrische Studie	IG: 12 g/d VKAS zusätzlich zu oraler Ernährung (25 – 35 kcal/kg/d, 1,0 – 1,4 g Protein/kg/d); KG: orale Ernährung (25 – 35 kcal/kg/d, 1,0 – 1,4 g Protein/kg/d)	24 M	ambulant	625 (IG 314, KG 311)	IG 62 ± 8, KG 61 ± 9	dekompensierte Leberzirrhose, Albumin ≤ 3,5 g/dL und ≥ 2,5 g/dL, Aszites, periphere Ödeme oder HE	primärer Endpunkt (Kombination von Tod aus jeder Ursache, Auftreten eines HCC, Ösophagusvarizenblutung, Fortschreiten der Leberinsuffizienz) ↓: hazard ratio 0,67 (0,49 – 0,93), sekundäre Endpunkte: Albumin ↑ in IG vs. KG, Lebensqualität ↑ in IG vs. KG	Lebensqualität gemessen mit SF36 99/314 erreichten M 24 Therapieadhärenz hoch (≥ 85 % Einnahmerate)
Les et al. 2011 [257]	Ib	randomisierte kontrollierte doppelblinde multizentrische Studie	IG: 60 g/d VKAS zusätzlich zu oraler Ernährung; KG: 60 g/d Maltodextrin zusätzlich zu oraler Ernährung	56 W	ambulant	116	IG 64,1± 10,4; KG 62,5 ± 10,4	Zirrhose, vorangegangene HE-Episode	Wahrscheinlichkeit HE-frei zu bleiben (ns): IG 47 % vs. KG 34 %, neuropsychologische Tests: Zahlensymboltest ↑: IG von 27,9 ± 12,3 auf 30,5 ± 12,3 Punkte vs. KG von 25,9 ± 11,5 auf 28,1 ± 13,6 Punkte, Liniennachfahren ↑: IG von 36,6 ± 8,2 auf 39,1 ± 8,9 Punkte vs. KG von 36,5 ± 8,7 auf 37,3 ± 9,4 Punkte; MAMC ↑, Child-Pugh-Score =, Krankenhausaufnahme =, Krankenhausverweildauer =	orale Ernährung: 35 kcal/kg/d, 0,7 g Protein/kg/d nur 37 % (IG) und 46 % (KG) erreichten W 56

↓ = signifikante Abnahme, ↑ = signifikante Zunahme, = = gleichbleibend, AAS = aromatische Aminosäuren, VKAS = verzweigtkettige Aminosäuren, d = Tag, EE = enterale Ernährung, HCC = hepatozelluläres Karzinom, HE = hepatische Enzephalopathie, IG = Interventionsgruppe, KG = Kontrollgruppe, i. v. = intravenös, M = Monate, MW = Mittelwert, ns = nicht signifikant, PSE-Index = Index der portal-systemischen Enzephalopathie, W = Woche

Evidenztabelle 5 Studien zur Sondenernährung bei Patienten mit Leberzirrhose.

Referenz	Evidenzgrad	Studientyp	Intervention		Ort	Teilnehmer			Ergebnisse	Bemerkung
			Art	Dauer		n	Alter [Jahre]	Charakteristika		
Smith et al. 1982 [261]	III	Vergleichsstudie	A (Patienten ohne HE-Anamnese): Na-arme (1 g Na/2000 kcal), hochkalorische (2 kcal/mL) modulare Diät (Proteinzufuhr gesteigert auf 76 – 123 g/d); B (Patienten mit HE in Anamnese): Na-arme, proteinarme, hochkalorische, modulare Diät (2000 – 3700 kcal/d, 40 g Protein/d), bei ausbleibender HE Proteinzufuhr gesteigert auf 80 – 143 g/d	10 – 60 d (MW 37 ± 19 d)	Klinik	10 (A 3, B 7)		alkoholische oder postnekrotische Zirrhose, Aszites, Mangelernährung Diät als Trinknahrung oder über NS	Steigerung der Proteinzufuhr ohne klinische Verschlechterung (HE) bei 9/10 Patienten durchführbar, Albumin ↑: von 2,7 ± 0,6 g/dL auf 3,4 ± 0,6 g/dL, Transferrin ↑: von 140 ± 71 auf 183 ± 51 mg/dL, MAMA ↑: von 67,9 ± 22,4 cm^2 auf 79 ± 18 cm^2, MAFA ↑: von 48 ± 28 cm^2 auf 61 ± 31 cm^2, Kreatinin-Index ↑: von 52 ± 16 % auf 66 ± 21 %	
Keohane et al. 1983 [239]	III	Beobachtungsstudie	VKAS-angereicherte Elementardiät (560 kcal, 14,5 g AS pro Packungseinheit) über NS, Aufbau von 21 g/d (d1) ab d4 auf 70 g/d, nach Abklingen der HE oraler Kostaufbau	7,3 d	Klinik	10	35 – 72 (MW 53)	Leberzirrhose, akute HE	gut toleriert, HE in 8/10 Fällen nicht mehr feststellbar, keine Varizenblutungen, Stickstoffbilanz ↑: von – 3 g N/d auf 4,3 ± 1,7 g N/d	
Calvey et al. 1984 [168]	Ib	randomisiert, kontrolliert	IG1: Krankenhauskost plus EE als Supplementmix (KH-Supplement + AS-Supplement + VKAS-Supplement über Viomedex®-Sonde); IG2: Krankenhauskost plus EE als Supplementmix über East Grinstead®-Sonde; KG: Krankenhauskost plus ONS (Supplementmix als Trinknahrung)	4,5 – 6 d	Klinik	47	keine Angabe	akute Alkoholhepatitis	NS niedrigere Versagerrate bzgl. Erreichen des Zufuhrziels (28 vs. 41 %); Viomedex®-Sonde länger in situ; kein Unterschied in N-Bilanz, HE, Erbrechen oder Diarrhö zwischen ONS und EE	39 der 47 Patienten nahmen auch an Studie [145] teil; Supplementmix enthielt 2000 kcal/d und 65 g Protein/d
Cabré et al. 1990 [235]	Ib	randomisiert, kontrolliert	IG: enterale Sondennahrung (2115 kcal/d, 71 g Protein/d mit VKAS angereichert, 38 g Fett, 367 g Maltodextrin); KG: natriumarme orale Ernährung (2200 kcal/d, 70 – 80 g Protein/d bzw. 40 g Protein/d bei HE)	IG 23,3 ± 3,0 d; KG 25,3 ± 3,2 d	Klinik	35	51 ± 2	Leberzirrhose, Mangelernährung	Sterblichkeit ↓: IG 12 % vs. KG 47 %, Albumin ↑: IG 29,4 ± 1,3 g/L vs. KG 25,9 ± 1,5 g/L; Child-Score ↓: IG 10,3 ± 0,7 Punkte vs. KG 11,0 ± 0,5 Punkte	Verzehr in KG nur 1320 ± 75 kcal/d

Evidenztabelle 5 (Fortsetzung)

Referenz	Evidenzgrad	Studientyp	Intervention		Ort	Teilnehmer			Ergebnisse	Bemerkung
			Art	Dauer		n	Alter [Jahre]	Charakteristika		
Kearns et al. 1992 [234]	Ib	randomisiert, kontrolliert	IG: EE (Standarddiät, Zielzufuhr 1,5 g/kg/d Protein, 167 kJ//d) über NS zusätzlich zu oraler Ernährung; KG: orale Ernährung	30 d	Klinik	31 (IG 16, KG 15)	44 (MW)	alkoholische Lebererkrankung	erreichte Zufuhr: IG 38,4 kcal/kg/d, 1,5 g Protein/kg/d vs. KG 20,8 kcal/kg/d, 0,7 g Protein/kg/d; HE in W1 und W2 signifikant besser in IG vs. KG, in W4 =, Bilirubin ↓: IG – 25 % vs. KG – 0 %, Antipyrin-Halbwertszeit ↓: IG – 50 % vs. KG – 3 %	
DeLedinghen et al. 1997 [263]	Ib	randomisiert, kontrolliert	IG: EE (polymere Diät, 1,6 kcal/ml) über NS für 3 – 4 W diskontinuierliche polymere EN (1665 kcal/d, 71 g Protein/d); KG: orale Karenz d1–d3; ab d4 orale Ernährung für IG und KG	3 d Intervention, 35 d Nachbeobachtung	Klinik	22 (A 12, B 10)	56	Leberzirrhose, blutende Ösophagusvarizen, TF	N-Bilanz an d4: IG + 0,7 ± 2,5 g/d vs. KG – 11,2 ± 6,7 g/d, Leberfunktion =, Ernährungsparameter =, erneute Blutungen: IG 4 (33 %) vs. KG 1 (10 %); Krankenhausverweildauer =	
Dupont et al. 2012 [262]	Ib	randomisiert, kontrolliert	IG: sequenziell EE (polymere Diät) über NS für 3 – 4 W, gefolgt von OBD (3/d) für 2 M zusätzlich zur oralen Ernährung (1800 kcal/d, 60 g Protein/d) KG: orale Ernährung (1800 kcal/d, 60 g Protein/d)	3 M, Nachbeobachtung bis M12	Klinik/ ambulant	101	55 (MW)	Leberzirrhose mit ASH, Bilirubin ≥ 51 µmol/L, keine schwere ASH	1-Jahres-Überleben =: IG 38,6 % vs. KG 34,5 %, Bilirubin =, INR =, Child-Pugh-Score =, Albumin =,	in Subgruppen für W1 – 4 ermittelt: Nahrungsverzehr in W1 – 4: IG EE 1883 ± 446 kcal/d, Protein 67 ± 16 g/d zusätzlich zu oraler Ernährung 1409 ± 596 kcal/d, Protein 49 ± 24 g/d KG: orale Ernährung 1790 ± 510 kcal/d, Protein 60 ± 17 g/d IG: EE nach Protokoll bei 66 % für 2,8 ± 1,2 W

↓ = signifikante Abnahme, ↑ = signifikante Zunahme, = = gleichbleibend, AS = Aminosäuren, ASH = alkoholische Steatohepatitis, d = Tag, EE = enterale Ernährung, HE = (hepatische Enzephalopathie, IG = Interventionsgruppe, KG = Kontrollgruppe, Kg = Körpergewicht, KH = Kohlenhydrate, M = Monat, MAFA = mittige Armfettfläche, MAMA = mittige Armmuskelfläche, MW = Mittelwert, N = Stickstoff, Na = Natrium, ONS = orale Nahrungssupplementation, NS = nasale Ernährungssonde, PEM = Protein-Energie-Mangelernährung, VKAS = verzweigtkettige Aminosäuren, W = Wochen

Evidenztabelle 6 Studien zur postoperativen Ernährungstherapie bei Patienten nach Lebertransplantation.

Referenz	Evidenzgrad	Studientyp	Intervention		Ort	Teilnehmer			Ergebnisse	Bemerkung
			Art	Dauer		n	Alter [Jahre]	Charakteristika		
Wicks et al. 1994 [306]	Ib	randomisiert, kontrolliert	IG: EE (Standarddiät 1000 kcal/L, 42 g Protein/d) Beginn innerhalb 18 h postop über NS KG: TPE (Standard-AS-Lösung, Glukose, Fett, Vitamine, Spurenelemente), Beginn 24 h postop	10 d	Klinik	24 (IG 14, KG 10)	46 (MW)	orthotope Lebertransplantation	Beginn orale Ernährung: IG d4 vs. KG d3, Zufuhrziel 70 % des Bedarfs erreicht: IG d5 vs. KG d4 EE gut toleriert, Diarrhö =, darmassoziierte Infektionen =	frühestmögliche orale Ernährung in IG und KG angestrebt
Pescovitz et al. 1995 [318]	III	retrospektive Analyse	EE (semielementare Diät, Beginnn 12 – 48 h postop) über Feinnadelkatheter-Jejunostomie	bis 140 d	Klinik	108	keine Angabe	orthotope Lebertransplantation	18 Komplikationen bei 16/108 Patienten	
Hasse et al. 1995 [305]	Ib	prospektiv, randomisiert, kontrolliert	IG: EE (polymere Diät) über NS bis Beginn der oralen Ernährung; KG: Flüssigkeit i. v. bis Beginn der oralen Ernährung	12 d	Klinik	31 (IG 14, KG 17)	IG 55,2 ± 12,4, KG 47,5 ± 13,7	orthotope Lebertransplantation	Nahrungsaufnahme ↑: IG 22 464 kcal/12 d, 927 g Protein/12 d vs. KG 15 474 kcal/12 d, 637 g Protein/12 d; kumulative N-Bilanz (d1–d4) ↑ in IG vs. KG, Virusinfektionen ↓: IG 0 % vs. KG 17,7 %	Nahrungsaufbau in IG und KG nach identischem Protokoll
Mehta et al. 1995 [317]	III	retrospektive vergleichende Analyse	IG: EE (semielementare Diät über Katheterjejunostomie; KG: TPE	Interventionsdauer keine Angabe	Klinik	84 (IG 63, KG 21)	IG 45 ± 12, KG 44 ± 10	orthotope Lebertransplantation	Intervall bis Beginn der Ernährung ↓: IG 1,7 ± 0,9 d vs. KG 3 ±1,7 d; Intervall bis Erreichen der kompletten oralen Ernährung ↓: IG 19,5 ± 11 d vs. KG 38,6 ± 24,6 d, postoperativer Ileus ↓ : IG 8,3 % vs. KG 33 %, Diarrhö ↑: IG 73 % vs. KG 25 %	
Rayes et al. 2002 [316]	Ib	prospektiv, randomisiert, kontrolliert	EE ab postop d1 in IG, KG1, KG2 IG: Standarddiät (1,0 kcal/mL, 40 g/L Protein) plus lebende L. plantarum 299 plus Haferballaststoffe; KG1: Standarddiät (1,0 kcal/mL, 40 g Protein/L) plus tote L. plantarum 299 plus Haferballaststoffe; KG2: Standarddiät (1,0 kcal/mL, 38 g Protein/L), selektive Darmdekontamination	EE bis postop d12	Klinik	95 (IG 31, KG1 32, KG2 32)	IG: 50 ± 2, KG1: 50 ± 2, KG2: 47 ± 2	orthotope Lebertransplantation	Infektionen ↓: IG 13 % vs. KG2 48 %, IG 13 % vs. KG1 34 % ns, Dauer der Antibiotikatherapie (ns): IG 7 ± 7 d vs. KG1 12 ± 18 d vs. KG2 12 ± 17 d, Krankenhausverweildauer (ns): IG 35 ± 2,4 d vs. KG1 36 ± 2,7 d vs. KG2 39 ± 0,5 d, Intensivstationverweildauer (ns): IG 11,7 ± 7 d vs. KG1 13,5 ± 12 d vs. KG2 15,7 ± 12 d	oraler Nahrungsaufbau mit klaren Flüssigkeiten ab postop d1 und dann nach Toleranz gesteigert

↓ = signifikante Abnahme, ↑ = signifikante Zunahme, = = gleichbleibend, AS = Aminosäuren, d = Tag, EE = enterale Ernährung, IG = Interventionsgruppe, KG = Kontrollgruppe, i. v. = intravenös, MW = Mittelwert, ns = nicht signifikant, NS = nasale Ernährungssonde, ONS = orale Nahrungssupplementation, TPE = totale parenterale Ernährung

Literatur

1 *Plauth M, Ferenci P, Holm E* et al. DGEM-Leitlinie Enterale Ernährung: Hepatologie. Aktuel Ernahrungsmed 2003; 28 (Suppl. 01): S87 – S92
2 *Plauth M, Schütz TE*. DGEM-Leitlinie Parenterale Ernährung: Hepatologie. Aktuel Ernahrungsmed 2007; 32 (Suppl. 01): S97 – S105
3 *Plauth M, Merli M, Kondrup J* et al. ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. Clin Nutr 1997; 16: 43 – 55
4 *Plauth M, Cabré E, Riggio O* et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. Clin Nutr 2006; 25: 285 – 294
5 *Plauth M, Cabré E, Campillo B* et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: hepatology. Clin Nutr 2009; 28: 436 – 444
6 *Stingel K, Schütz T, Koller M* et al. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) – Methodik zum Leitlinien-Update Klinische Ernährung. Aktuel Ernahrungsmed 2013; 38: 90 – 96
7 *Valentini L, Volkert D, Schütz T* et al. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) – DGEM-Terminologie in der Klinischen Ernährung. Aktuel Ernahrungsmed 2013; 38: 97 – 111
8 *Koller M, Schütz T, Valentini L* et al. Outcome models in clinical studies: Implications for designing and evaluating trials in clinical nutrition. Clin Nutr 2013; 32: 650 – 657
9 *Ganong W*. Review of Medical Physiology. East Norwalk, Conneticut: Appleton & Lange; 1991
10 *Schütz T, Bechstein WO, Neuhaus P* et al. Clinical practice of nutrition in acute liver failure – a European survey. Clin Nutr 2004; 23: 975 – 982
11 *Harris JA, Benedict FG*. A biometric study of basal metabolism in man. Publication number 270, Carnegie Institute of Washington D.C.; 1919
12 *Schneeweiss B, Pammer J, Ratheiser K* et al. Energy metabolism in acute hepatic failure. Gastroenterology 1993; 105: 1515 – 1521
13 *Walsh TS, Wigmore SJ, Hopton P* et al. Energy expenditure in acetaminophen-induced fulminant hepatic failure. Crit Care Med 2000; 28: 649 – 654
14 *Clemmesen JO, Hoy CE, Kondrup J* et al. Splanchnic metabolism of fuel substrates in acute liver failure. J Hepatol 2000; 33: 941 – 948
15 *Clemmesen JO, Kondrup J, Ott P*. Splanchnic and leg exchange of amino acids and ammonia in acute liver failure. Gastroenterology 2000; 118: 1131 – 1139
16 *Record CO, Buxton B, Chase RA* et al. Plasma and brain amino acids in fulminant hepatic failure and their relationship to hepatic encephalopathy. Eur J Clin Invest 1976; 6: 387 – 394
17 *Rosen HM, Yoshimura N, Hodgman JM* et al. Plasma amino acid patterns in hepatic encephalopathy of differing etiology. Gastroenterology 1977; 72: 483 – 487
18 *John WJ, Phillips R, Ott L* et al. Resting energy expenditure in patients with alcoholic hepatitis. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1989; 13: 124 – 127
19 *Campillo B, Bories P, Pornin B* et al. Energy expenditure and the use of nutriments in cirrhotic patients fasting and at rest. Influence of alcoholic hepatitis and the severity score of the disease. Gastroenterol Clin Biol 1989; 13: 544 – 550
20 *Pierrugues R, Blanc P, Daures JP* et al. Relationship of resting energy expenditure with liver function and nutritional status in patients with alcoholic cirrhosis. Nutrition 1992; 8: 22 – 25
21 *Jhangiani SS, Agarwal N, Holmes R* et al. Energy expenditure in chronic alcoholics with and without liver disease. Am J Clin Nutr 1986; 44: 323 – 329
22 *Levine JA, Harris MM, Morgan MY*. Energy expenditure in chronic alcohol abuse. Eur J Clin Invest 2000; 30: 779 – 786
23 *Addolorato G, Capristo E, Caputo F* et al. Nutritional status and body fluid distribution in chronic alcoholics compared with controls. Alcohol Clin Exp Res 1999; 23: 1232 – 1237
24 *Hirsch S, de la Maza MP, Petermann M* et al. Protein turnover in abstinent and non-abstinent patients with alcoholic cirrhosis. J Am Coll Nutr 1995; 14: 99 – 104
25 *Croci I, Byrne NM, Choquette S* et al. Whole-body substrate metabolism is associated with disease severity in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Gut 2013; 62: 1625 – 1633
26 *Tarantino G, Marra M, Contaldo F* et al. Basal metabolic rate in morbidly obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. Clin Invest Med 2008; 31: E24 – 29
27 *Kotronen A, Seppälä-Lindroos A, Vehkavaara S* et al. Liver fat and lipid oxidation in humans. Liver Int 2009; 29: 1439 – 1446
28 *Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E* et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. Diabetologia 2005; 48: 634 – 642
29 *Mendenhall CL, Anderson S, Weesner RE* et al. Protein-calorie malnutrition associated with alcoholic hepatitis. Veterans Administration Cooperative Study Group on Alcoholic Hepatitis. Am J Med 1984; 76: 211 – 222
30 *Lautz HU, Selberg O, Korber J* et al. Protein-calorie malnutrition in liver cirrhosis. Clin Investig 1992; 70: 478 – 486
31 Nutritional status in cirrhosis. Italian Multicentre Cooperative Project on Nutrition in Liver Cirrhosis. J Hepatol 1994; 21: 317 – 325
32 *Sam J, Nguyen GC*. Protein-calorie malnutrition as a prognostic indicator of mortality among patients hospitalized with cirrhosis and portal hypertension. Liver Int 2009; 29: 1396 – 1402
33 *Peng S, Plank LD, McCall JL* et al. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: a comprehensive study. Am J Clin Nutr 2007; 85: 1257 – 1266
34 *Merli M, Riggio O, Dally L*. Does malnutrition affect survival in cirrhosis? PINC (Policentrica Italiana Nutrizione Cirrosi). Hepatology 1996; 23: 1041 – 1046
35 *Alberino F, Gatta A, Amodio P* et al. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. Nutrition 2001; 17: 445 – 450
36 *McCullough AJ, Tavill AS*. Disordered energy and protein metabolism in liver disease. Semin Liver Dis 1991; 11: 265 – 277
37 *Ballmer PE, Walshe D, McNurlan MA* et al. Albumin synthesis rates in cirrhosis: correlation with Child-Turcotte classification. Hepatology 1993; 18: 292 – 297
38 *Ballmer PE, Reichen J, McNurlan MA* et al. Albumin but not fibrinogen synthesis correlates with galactose elimination capacity in patients with cirrhosis of the liver. Hepatology 1996; 24: 53 – 59
39 *Nielsen K, Kondrup J, Martinsen L* et al. Long-term oral refeeding of patients with cirrhosis of the liver. Br J Nutr 1995; 74: 557 – 567
40 *Owen OE, Trapp VE, Reichard GA Jr* et al. Nature and quantity of fuels consumed in patients with alcoholic cirrhosis. J Clin Invest 1983; 72: 1821 – 1832
41 *Merli M, Eriksson LS, Hagenfeldt L* et al. Splanchnic and leg exchange of free fatty acids in patients with liver cirrhosis. J Hepatol 1986; 3: 348 – 355
42 *Merli M, Riggio O, Romiti A* et al. Basal energy production rate and substrate use in stable cirrhotic patients. Hepatology 1990; 12: 106 – 112
43 *Müller MJ, Lautz HU, Plogmann B* et al. Energy expenditure and substrate oxidation in patients with cirrhosis: the impact of cause, clinical staging and nutritional state. Hepatology 1992; 15: 782 – 794
44 *Kalaitzakis E, Olsson R, Henfridsson P* et al. Malnutrition and diabetes mellitus are related to hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. Liver Int 2007; 27: 1194 – 1201
45 *Shiraki M, Terakura Y, Iwasa J* et al. Elevated serum tumor necrosis factor-alpha and soluble tumor necrosis factor receptors correlate with aberrant energy metabolism in liver cirrhosis. Nutrition 2010; 26: 269 – 275
46 *Petrides AS, DeFronzo RA*. Glucose and insulin metabolism in cirrhosis. J Hepatol 1989; 8: 107 – 114
47 *Müller MJ, Willmann O, Rieger A* et al. Mechanism of insulin resistance associated with liver cirrhosis. Gastroenterology 1992; 102: 2033 – 2041
48 *Selberg O, Burchert W, von d Hoff J* et al. Insulin resistance in liver cirrhosis. Positron-emission tomography scan analysis of skeletal muscle glucose metabolism. J Clin Invest 1993; 91: 1897 – 1902
49 *Kruszynska Y, Williams N, Perry M* et al. The relationship between insulin sensitivity and skeletal muscle enzyme activities in hepatic cirrhosis. Hepatology 1988; 8: 1615 – 1619
50 *Selberg O, Radoch E, Walter GF* et al. Skeletal muscle glycogen content in patients with cirrhosis. Hepatology 1994; 20: 135 – 141
51 *Bianchi G, Marchesini G, Zoli M* et al. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. Hepatology 1994; 20: 119 – 125
52 *Müller MJ, Pirlich M, Balks HJ* et al. Glucose intolerance in liver cirrhosis: role of hepatic and non-hepatic influences. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1994; 32: 749 – 758
53 *Müller MJ, Fenk A, Lautz HU* et al. Energy expenditure and substrate metabolism in ethanol-induced liver cirrhosis. Am J Physiol 1991; 260: E338 – 344
54 *Riggio O, Merli M, Romiti A* et al. Early postprandial energy expenditure and macronutrient use after a mixed meal in cirrhotic patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1992; 16: 445 – 450
55 *Müller MJ, Rieger A, Willmann O* et al. Metabolic responses to lipid infusions in patients with liver cirrhosis. Clin Nutr 1992; 11: 193 – 206

56 *Druml W*, *Fischer M*, *Pidlich J* et al. Fat elimination in chronic hepatic failure: long-chain vs medium-chain triglycerides. Am J Clin Nutr 1995; 61: 812 – 817
57 *Cabré E*, *Abad-Lacruz A*, *Nunez MC* et al. The relationship of plasma polyunsaturated fatty acid deficiency with survival in advanced liver cirrhosis: multivariate analysis. Am J Gastroenterol 1993; 88: 718 – 722
58 *Cabré E*, *Nunez M*, *Gonzalez-Huix F* et al. Clinical and nutritional factors predictive of plasma lipid unsaturation deficiency in advanced liver cirrhosis: a logistic regression analysis. Am J Gastroenterol 1993; 88: 1738 – 1743
59 *Prijatmoko D*, *Strauss BJ*, *Lambert JR* et al. Early detection of protein depletion in alcoholic cirrhosis: role of body composition analysis. Gastroenterology 1993; 105: 1839 – 1845
60 *Mills PR*, *Shenkin A*, *Anthony RS* et al. Assessment of nutritional status and in vivo immune responses in alcoholic liver disease. Am J Clin Nutr 1983; 38: 849 – 859
61 *Schenker S*, *Halff GA*. Nutritional therapy in alcoholic liver disease. Semin Liver Dis 1993; 13: 196 – 209
62 *Lieber CS*. Alcohol, liver, and nutrition. Journal of the American College of Nutrition 1991; 10: 602 – 632
63 *Lindor KD*. Management of osteopenia of liver disease with special emphasis on primary biliary cirrhosis. Semin Liver Dis 1993; 13: 367 – 373
64 *Schneeweiss B*, *Graninger W*, *Ferenci P* et al. Energy metabolism in patients with acute and chronic liver disease. Hepatology 1990; 11: 387 – 393
65 *Hirsch S*, *de la Maza MP*, *Gattas V* et al. Nutritional support in alcoholic cirrhotic patients improves host defenses. J Am Coll Nutr 1999; 18: 434 – 441
66 *Perseghin G*, *Mazzaferro V*, *Benedini S* et al. Resting energy expenditure in diabetic and nondiabetic patients with liver cirrhosis: relation with insulin sensitivity and effect of liver transplantation and immunosuppressive therapy. Am J Clin Nutr 2002; 76: 541 – 548
67 *Shanbhogue RL*, *Bistrian BR*, *Jenkins RL* et al. Resting energy expenditure in patients with end-stage liver disease and in normal population. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1987; 11: 305 – 308
68 *Müller MJ*, *Böttcher J*, *Selberg O* et al. Hypermetabolism in clinically stable patients with liver cirrhosis. Am J Clin Nutr 1999; 69: 1194 – 1201
69 *Mathur S*, *Peng S*, *Gane EJ* et al. Hypermetabolism predicts reduced transplant-free survival independent of MELD and Child-Pugh scores in liver cirrhosis. Nutrition 2007; 23: 398 – 403
70 *Madden AM*, *Morgan MY*. Resting energy expenditure should be measured in patients with cirrhosis, not predicted. Hepatology 1999; 30: 655 – 664
71 *Selberg O*, *Böttcher J*, *Tusch G* et al. Identification of high- and low-risk patients before liver transplantation: a prospective cohort study of nutritional and metabolic parameters in 150 patients. Hepatology 1997; 25: 652 – 657
72 *Plauth M*, *Schütz T*, *Buckendahl DP* et al. Weight gain after transjugular intrahepatic portosystemic shunt is associated with improvement in body composition in malnourished patients with cirrhosis and hypermetabolism. J Hepatol 2004; 40: 228 – 233
73 *Nielsen K*, *Martinsen L*, *Dossing H* et al. Energy expenditure measured by the doubly labeled water method during hyperalimentation of patients with liver cirrhosis. Journal of Hepatology 1991; 13: S151
74 *Campillo B*, *Bories PN*, *Devanlay M* et al. The thermogenic and metabolic effects of food in liver cirrhosis: consequences on the storage of nutrients and the hormonal counterregulatory response. Metabolism 1992; 41: 476 – 482
75 *DeLissio M*, *Goodyear LJ*, *Fuller S* et al. Effects of treadmill exercise on fuel metabolism in hepatic cirrhosis. J Appl Physiol 1991; 70: 210 – 215
76 *Müller MJ*, *Dettmer A*, *Tettenborn M* et al. Metabolic, endocrine, haemodynamic and pulmonary responses to different types of exercise in individuals with normal or reduced liver function. Eur J Appl Physiol Occup Physiol 1996; 74: 246 – 257
77 *Kondrup J*, *Müller MJ*. Energy and protein requirements of patients with chronic liver disease. J Hepatol 1997; 27: 239 – 247
78 *Dolz C*, *Raurich JM*, *Ibanez J* et al. Ascites increases the resting energy expenditure in liver cirrhosis. Gastroenterology 1991; 100: 738 – 744
79 *Plank LD*, *Metzger DJ*, *McCall JL* et al. Sequential changes in the metabolic response to orthotopic liver transplantation during the first year after surgery. Ann Surg 2001; 234: 245 – 255
80 *Hussaini SH*, *Oldroyd B*, *Stewart SP* et al. Effects of orthotopic liver transplantation on body composition. Liver 1998; 18: 173 – 179
81 *Tietge UJ*, *Selberg O*, *Kreter A* et al. Alterations in glucose metabolism associated with liver cirrhosis persist in the clinically stable long-term course after liver transplantation. Liver Transpl 2004; 10: 1030 – 1040
82 *Schütz T*, *Hudjetz H*, *Roske AE* et al. Weight gain in long-term survivors of kidney or liver transplantation – another paradigm of sarcopenic obesity? Nutrition 2012; 28: 378 – 383
83 *Laryea M*, *Watt KD*, *Molinari M* et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence and association with major vascular events. Liver Transpl 2007; 13: 1109 – 1114
84 *Merli M*, *Giusto M*, *Riggio O* et al. Improvement of nutritional status in malnourished cirrhotic patients one year after liver transplantation. e-SPEN Journal 2011; 6: e142 – e147
85 *Weimann A*, *Breitenstein S*, *Breuer JP* et al. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES, der AKE, der DGCH, der DGAI und der DGAV: Klinische Ernährung in der Chirurgie. Aktuel Ernahrungsmed 2013; 38: 399 – 416
86 *Plevak DJ*, *DiCecco SR*, *Wiesner RH* et al. Nutritional support for liver transplantation: identifying caloric and protein requirements. Mayo Clin Proc 1994; 69: 225 – 230
87 *Weimann A*, *Kuse ER*, *Bechstein WO* et al. Perioperative parenteral and enteral nutrition for patients undergoing orthotopic liver transplantation. Results of a questionnaire from 16 European transplant units. Transpl Int 1998; 11 (Suppl. 01): S289 – 291
88 *Rutherford A*, *Davern T*, *Hay JE* et al. Influence of high body mass index on outcome in acute liver failure. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 1544 – 1549
89 *Canbay A*, *Chen SY*, *Gieseler RK* et al. Overweight patients are more susceptible for acute liver failure. Hepatogastroenterology 2005; 52: 1516 – 1520
90 *De Caprio C*, *Alfano A*, *Senatore I* et al. Severe acute liver damage in anorexia nervosa: two case reports. Nutrition 2006; 22: 572 – 575
91 *Rautou PE*, *Cazals-Hatem D*, *Moreau R* et al. Acute liver cell damage in patients with anorexia nervosa: a possible role of starvation-induced hepatocyte autophagy. Gastroenterology 2008; 135: 840 – 848
92 *Mendenhall CL*, *Tosch T*, *Weesner RE* et al. VA cooperative study on alcoholic hepatitis. II: Prognostic significance of protein-calorie malnutrition. Am J Clin Nutr 1986; 43: 213 – 218
93 *Mendenhall CL*, *Moritz TE*, *Roselle GA* et al. A study of oral nutritional support with oxandrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis: results of a Department of Veterans Affairs cooperative study. Hepatology 1993; 17: 564 – 576
94 *Mendenhall CL*, *Moritz TE*, *Roselle GA* et al. Protein energy malnutrition in severe alcoholic hepatitis: diagnosis and response to treatment. The VA Cooperative Study Group #275. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1995; 19: 258 – 265
95 *Iturriaga H*, *Bunout D*, *Hirsch S* et al. Overweight as a risk factor or a predictive sign of histological liver damage in alcoholics. Am J Clin Nutr 1988; 47: 235 – 238
96 *Moukarzel AA*, *Najm I*, *Vargas J* et al. Effect of nutritional status on outcome of orthotopic liver transplantation in pediatric patients. Transplant Proc 1990; 22: 1560 – 1563
97 *Pikul J*, *Sharpe MD*, *Lowndes R* et al. Degree of preoperative malnutrition is predictive of postoperative morbidity and mortality in liver transplant recipients. Transplantation 1994; 57: 469 – 472
98 *Harrison J*, *McKiernan J*, *Neuberger JM*. A prospective study on the effect of recipient nutritional status on outcome in liver transplantation. Transpl Int 1997; 10: 369 – 374
99 *Caregaro L*, *Alberino F*, *Amodio P* et al. Malnutrition in alcoholic and virus-related cirrhosis. Am J Clin Nutr 1996; 63: 602 – 609
100 *Figueiredo F*, *Dickson ER*, *Pasha T* et al. Impact of nutritional status on outcomes after liver transplantation. Transplantation 2000; 70: 1347 – 1352
101 *Selberg O*, *Böttcher J*, *Pirlich M* et al. Clinical significance and correlates of whole body potassium status in patients with liver cirrhosis. Hepatology Research 1999; 1999: 36 – 48
102 *Merli M*, *Giusto M*, *Gentili F* et al. Nutritional status: its influence on the outcome of patients undergoing liver transplantation. Liver Int 2010; 30: 208 – 214
103 *Sörös P*, *Böttcher J*, *Weissenborn K* et al. Malnutrition and hypermetabolism are not risk factors for the presence of hepatic encephalopa-

thy: a cross-sectional study. J Gastroenterol Hepatol 2008; 23: 606 – 610
104 *Dharancy S*, *Lemyze M*, *Boleslawski E* et al. Impact of impaired aerobic capacity on liver transplant candidates. Transplantation 2008; 86: 1077 – 1083
105 *Heuer M*, *Kaiser GM*, *Kahraman A* et al. Liver transplantation in nonalcoholic steatohepatitis is associated with high mortality and post-transplant complications: a single-center experience. Digestion 2012; 86: 107 – 113
106 *Leonard J*, *Heimbach JK*, *Malinchoc M* et al. The impact of obesity on long-term outcomes in liver transplant recipients-results of the NIDDK liver transplant database. Am J Transplant 2008; 8: 667 – 672
107 *Merli M*, *Nicolini G*, *Angeloni S* et al. Malnutrition is a risk factor in cirrhotic patients undergoing surgery. Nutrition 2002; 18: 978 – 986
108 *Garrison RN*, *Cryer HM*, *Howard DA* et al. Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. Ann Surg 1984; 199: 648 – 655
109 *Figueiredo FA*, *Dickson ER*, *Pasha TM* et al. Utility of standard nutritional parameters in detecting body cell mass depletion in patients with end-stage liver disease. Liver Transpl 2000; 6: 575 – 581
110 *Alvares-da-Silva MR*, *Reverbel da Silveira T*. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. Nutrition 2005; 21: 113 – 117
111 *Stanca CM*, *Bach N*, *Krause C* et al. Evaluation of fatigue in U.S. patients with primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol 2005; 100: 1104 – 1109
112 *Gunsar F*, *Raimondo ML*, *Jones S* et al. Nutritional status and prognosis in cirrhotic patients. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24: 563 – 572
113 *Norman K*, *Kirchner H*, *Freudenreich M* et al. Three month intervention with protein and energy rich supplements improve muscle function and quality of life in malnourished patients with non-neoplastic gastrointestinal disease – a randomized controlled trial. Clin Nutr 2008; 27: 48 – 56
114 *Carvalho L*, *Parise ER*. Evaluation of nutritional status of nonhospitalized patients with liver cirrhosis. Arq Gastroenterol 2006; 43: 269 – 274
115 *Huisman EJ*, *Trip EJ*, *Siersema PD* et al. Protein energy malnutrition predicts complications in liver cirrhosis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2011; 23: 982 – 989
116 *Morgan MY*, *Madden AM*, *Soulsby CT* et al. Derivation and validation of a new global method for assessing nutritional status in patients with cirrhosis. Hepatology 2006; 44: 823 – 835
117 *Müller MJ*, *Loyal S*, *Schwarze M* et al. Resting energy expenditure and nutritional state in patients with liver cirrhosis before and after liver transplantation. Clin Nutr 1994; 13: 145 – 152
118 *Selberg O*, *Selberg D*. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. Eur J Appl Physiol 2002; 86: 509 – 516
119 *Fernandes SA*, *Bassani L*, *Nunes FF* et al. Nutritional assessment in patients with cirrhosis. Arq Gastroenterol 2012; 49: 19 – 27
120 *Peres WA*, *Lento DF*, *Baluz K* et al. Phase angle as a nutritional evaluation tool in all stages of chronic liver disease. Nutr Hosp 2012; 27: 2072 – 2078
121 *Norman K*, *Stobäus N*, *Pirlich M* et al. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis – clinical relevance and applicability of impedance parameters. Clin Nutr 2012; 31: 854 – 861
122 *Morgan MY*, *Madden AM*, *Jennings G* et al. Two-component models are of limited value for the assessment of body composition in patients with cirrhosis. Am J Clin Nutr 2006; 84: 1151 – 1162
123 *Figueiredo FA*, *Perez RM*, *Freitas MM* et al. Comparison of three methods of nutritional assessment in liver cirrhosis: subjective global assessment, traditional nutritional parameters, and body composition analysis. J Gastroenterol 2006; 41: 476 – 482
124 *Pirlich M*, *Schütz T*, *Spachos T* et al. Bioelectrical impedance analysis is a useful bedside technique to assess malnutrition in cirrhotic patients with and without ascites. Hepatology 2000; 32: 1208 – 1215
125 *Guglielmi FW*, *Contento F*, *Laddaga L* et al. Bioelectric impedance analysis: experience with male patients with cirrhosis. Hepatology 1991; 13: 892 – 895
126 *Panella C*, *Guglielmi FW*, *Mastronuzzi T* et al. Whole-body and segmental bioelectrical parameters in chronic liver disease: effect of gender and disease stages. Hepatology 1995; 21: 352 – 358
127 *Pirlich M*, *Selberg O*, *Böker K* et al. The creatinine approach to estimate skeletal muscle mass in patients with cirrhosis. Hepatology 1996; 24: 1422 – 1427
128 *Clemmesen JO*, *Larsen FS*, *Kondrup J* et al. Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration. Hepatology 1999; 29: 648 – 653
129 *Bhatia V*, *Singh R*, *Acharya SK*. Predictive value of arterial ammonia for complications and outcome in acute liver failure. Gut 2006; 55: 98 – 104
130 *Bernal W*, *Hall C*, *Karvellas CJ* et al. Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. Hepatology 2007; 46: 1844 – 1852
131 *Schmidt LE*, *Dalhoff K*. Serum phosphate is an early predictor of outcome in severe acetaminophen-induced hepatotoxicity. Hepatology 2002; 36: 659 – 665
132 *Adolph M* et al. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM): Klinische Ernährung in der Intensivmedizin. Aktuel Ernahrungsmed (in press)
133 *O'Grady JG*, *Schalm SW*, *Williams R*. Acute liver failure: redefining the syndromes. Lancet 1993; 342: 273 – 275
134 *Sekido H*, *Matsuo K*, *Takeda K* et al. Impact of early enteral nutrition after liver transplantation for acute hepatic failure: report of four cases. Transplant Proc 2003; 35: 369 – 371
135 *Samson R*, *Trey C*, *Timme A* et al. Fulminating hepatitis with recurrent hypoglycemia and hemorrhage. Gastroenterology 1967; 53: 291 – 300
136 *Vilstrup H*, *Iversen J*, *Tygstrup N*. Glucoregulation in acute liver failure. Eur J Clin Invest 1986; 16: 193 – 197
137 *Bernuau J*, *Rueff B*, *Benhamou JP*. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. Semin Liver Dis 1986; 6: 97 – 106
138 *O'Grady JG*, *Portmann B*, *Williams R*. Fulminant hepatic failure. In: Schiff L, Schiff ER, eds. Diseases of the liver. Philadelphia: Lippincott; 1993
139 *Ohyanagi H*, *Nomura H*, *Nishimatsu S*, *Usami M*, *Kasahara H*. The liver and nutrient metabolism. In: Payne-James J, Grimble G, Silk D, eds. Artificial nutrition and support in clinical practice. London: Edward Arnold; 1995
140 *Mahler H*, *Pasi A*, *Kramer JM* et al. Fulminant liver failure in association with the emetic toxin of Bacillus cereus. N Engl J Med 1997; 336: 1142 – 1148
141 *Schafer DF*, *Sorrell MF*. Power failure, liver failure. N Engl J Med 1997; 336: 1173 – 1174
142 *Forbes A*, *Wicks C*, *Marshall W* et al. Nutritional support in fulminant hepatic failure: the safety of lipid solutions. Gut 1987; 28: 1347 – 1349
143 *Kleinberger G*. Parenteral nutrition in liver insufficiency. Schweiz Med Wochenschr 1986; 116: 545 – 549
144 *Fischer JE*, *Rosen HM*, *Ebeid AM* et al. The effect of normalization of plasma amino acids on hepatic encephalopathy in man. Surgery 1976; 80: 77 – 91
145 *Hensle T*, *Blackburn GL*, *O'Donnell T* et al. Intravenous feeding in hepatic failure. Surg Forum 1973; 24: 388 – 391
146 *Fryden A*, *Weiland O*, *Martensson J*. Successful treatment of hepatic coma probably caused by acute infectious hepatitis with balanced solution of amino acids. Scand J Infect Dis 1982; 14: 177 – 180
147 *Calvey H*, *Davis M*, *Williams R*. Controlled trial of nutritional supplementation, with and without branched chain amino acid enrichment, in treatment of acute alcoholic hepatitis. J Hepatol 1985; 1: 141 – 151
148 *Bunout D*, *Aicardi V*, *Hirsch S* et al. Nutritional support in hospitalized patients with alcoholic liver disease. Eur J Clin Nutr 1989; 43: 615 – 621
149 *Cabré E*, *Rodriguez-Iglesias P*, *Caballeria J* et al. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. Hepatology 2000; 32: 36 – 42
150 *Morgan TR*, *Moritz TE*, *Mendenhall CL* et al. Protein consumption and hepatic encephalopathy in alcoholic hepatitis. VA Cooperative Study Group #275. J Am Coll Nutr 1995; 14: 152 – 158
151 *Achord JL*. A prospective randomized clinical trial of peripheral amino acid-glucose supplementation in acute alcoholic hepatitis. Am J Gastroenterol 1987; 82: 871 – 875
152 *Mezey E*, *Caballeria J*, *Mitchell MC* et al. Effect of parenteral amino acid supplementation on short-term and long-term outcomes in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. Hepatology 1991; 14: 1090 – 1096

153 *Nasrallah SM*, *Galambos JT*. Aminoacid therapy of alcoholic hepatitis. Lancet 1980; 2: 1276 – 1277
154 *Simon D*, *Galambos JT*. A randomized controlled study of peripheral parenteral nutrition in moderate and severe alcoholic hepatitis. J Hepatol 1988; 7: 200 – 207
155 *Bonkovsky HL*, *Singh RH*, *Jafri IH* et al. A randomized, controlled trial of treatment of alcoholic hepatitis with parenteral nutrition and oxandrolone. II. Short-term effects on nitrogen metabolism, metabolic balance, and nutrition. Am J Gastroenterol 1991; 86: 1209 – 1218
156 *Bonkovsky HL*, *Fiellin DA*, *Smith GS* et al. A randomized, controlled trial of treatment of alcoholic hepatitis with parenteral nutrition and oxandrolone. I. Short-term effects on liver function. Am J Gastroenterol 1991; 86: 1200 – 1208
157 *Naveau S*, *Pelletier G*, *Poynard T* et al. A randomized clinical trial of supplementary parenteral nutrition in jaundiced alcoholic cirrhotic patients. Hepatology 1986; 6: 270 – 274
158 *Plank LD*, *Gane EJ*, *Peng S* et al. Nocturnal nutritional supplementation improves total body protein status of patients with liver cirrhosis: a randomized 12-month trial. Hepatology 2008; 48: 557 – 566
159 *Swart GR*, *Zillikens MC*, *van Vuure JK* et al. Effect of a late evening meal on nitrogen balance in patients with cirrhosis of the liver. BMJ 1989; 299: 1202 – 1203
160 *Verboeket-van de Venne WP*, *Westerterp KR*, *van Hoek B* et al. Energy expenditure and substrate metabolism in patients with cirrhosis of the liver: effects of the pattern of food intake. Gut 1995; 36: 110 – 116
161 *Zillikens MC*, *van den Berg JW*, *Wattimena JL* et al. Nocturnal oral glucose supplementation. The effects on protein metabolism in cirrhotic patients and in healthy controls. J Hepatol 1993; 17: 377 – 383
162 *Hirsch S*, *Bunout D*, *de la Maza P* et al. Controlled trial on nutrition supplementation in outpatients with symptomatic alcoholic cirrhosis. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1993; 17: 119 – 124
163 *Mezey E*, *Potter JJ*, *Rennie-Tankersley L* et al. A randomized placebo controlled trial of vitamin E for alcoholic hepatitis. J Hepatol 2004; 40: 40 – 46
164 *Stewart S*, *Prince M*, *Bassendine M* et al. A randomized trial of antioxidant therapy alone or with corticosteroids in acute alcoholic hepatitis. J Hepatol 2007; 47: 277 – 283
165 *Phillips M*, *Curtis H*, *Portmann B* et al. Antioxidants versus corticosteroids in the treatment of severe alcoholic hepatitis – a randomised clinical trial. J Hepatol 2006; 44: 784 – 790
166 *Moreno C*, *Langlet P*, *Hittelet A* et al. Enteral nutrition with or without N-acetylcysteine in the treatment of severe acute alcoholic hepatitis: a randomized multicenter controlled trial. J Hepatol 2010; 53: 1117 – 1122
167 *Alvarez MA*, *Cabré E*, *Lorenzo-Zuniga V* et al. Combining steroids with enteral nutrition: a better therapeutic strategy for severe alcoholic hepatitis? Results of a pilot study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004; 16: 1375 – 1380
168 *Calvey H*, *Davis M*, *Williams R*. Prospective study of nasogastric feeding via East Grinstead or Viomedex tubes compared with oral dietary supplementation in patients with cirrhosis. Clin Nutr 1984; 3: 63 – 66
169 *Mendenhall C*, *Bongiovanni G*, *Goldberg S* et al. VA Cooperative Study on Alcoholic Hepatitis. III: Changes in protein-calorie malnutrition associated with 30 days of hospitalization with and without enteral nutritional therapy. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1985; 9: 590 – 596
170 *Diehl AM*, *Boitnott JK*, *Herlong HF* et al. Effect of parenteral amino acid supplementation in alcoholic hepatitis. Hepatology 1985; 5: 57 – 63
171 *Battistella FD*, *Widergren JT*, *Anderson JT* et al. A prospective, randomized trial of intravenous fat emulsion administration in trauma victims requiring total parenteral nutrition. J Trauma 1997; 43: 52 – 58; discussion 58-60
172 *Mayer K*, *Gokorsch S*, *Fegbeutel C* et al. Parenteral nutrition with fish oil modulates cytokine response in patients with sepsis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 1321 – 1328
173 *Mayer K*, *Meyer S*, *Reinholz-Muhly M* et al. Short-time infusion of fish oil-based lipid emulsions, approved for parenteral nutrition, reduces monocyte proinflammatory cytokine generation and adhesive interaction with endothelium in humans. J Immunol 2003; 171: 4837 – 4843
174 *Mayer K*, *Seeger W*. Fish oil in critical illness. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2008; 11: 121 – 127
175 *Granato D*, *Blum S*, *Rossle C* et al. Effects of parenteral lipid emulsions with different fatty acid composition on immune cell functions in vitro. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2000; 24: 113 – 118
176 *Sechi G*, *Serra A*. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. Lancet Neurol 2007; 6: 442 – 455
177 *Canbay A*, *Gieseler RK*, *Gores GJ* et al. The relationship between apoptosis and non-alcoholic fatty liver disease: an evolutionary cornerstone turned pathogenic. Z Gastroenterol 2005; 43: 211 – 217
178 *Chalasani N*, *Younossi Z*, *Lavine JE* et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. Gastroenterology 2012; 142: 1592 – 1609
179 *Drenick EJ*, *Simmons F*, *Murphy JF*. Effect on hepatic morphology of treatment of obesity by fasting, reducing diets and small-bowel bypass. N Engl J Med 1970; 282: 829 – 834
180 *Ludwig J*, *Viggiano TR*, *McGill DB* et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc 1980; 55: 434 – 438
181 *Sanyal AJ*. American Gastroenterological Association. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2002; 123: 1705 – 1725
182 *Vernon G*, *Baranova A*, *Younossi ZM*. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34: 274 – 285
183 *Bellentani S*, *Saccoccio G*, *Masutti F* et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. Ann Intern Med 2000; 132: 112 – 117
184 *Vilar L*, *Oliveira CP*, *Faintuch J* et al. High-fat diet: a trigger of non-alcoholic steatohepatitis? Preliminary findings in obese subjects Nutrition 2008; 24: 1097 – 1102
185 *Cortez-Pinto H*, *Jesus L*, *Barros H* et al. How different is the dietary pattern in non-alcoholic steatohepatitis patients? Clin Nutr 2006; 25: 816 – 823
186 *Toshimitsu K*, *Matsuura B*, *Ohkubo I* et al. Dietary habits and nutrient intake in non-alcoholic steatohepatitis. Nutrition 2007; 23: 46 – 52
187 *Kopec KL*, *Burns D*. Nonalcoholic fatty liver disease: a review of the spectrum of disease, diagnosis, and therapy. Nutr Clin Pract 2011; 26: 565 – 576
188 *Harnois F*, *Msika S*, *Sabate JM* et al. Prevalence and predictive factors of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. Obes Surg 2006; 16: 183 – 188
189 *Machado M*, *Marques-Vidal P*, *Cortez-Pinto H*. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. J Hepatol 2006; 45: 600 – 606
190 *Kroh M*, *Liu R*, *Chand B*. Laparoscopic bariatric surgery: what else are we uncovering? Liver pathology and preoperative indicators of advanced liver disease in morbidly obese patients. Surg Endosc 2007; 21: 1957 – 1960
191 *Harrison SA*, *Fecht W*, *Brunt EM* et al. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial. Hepatology 2009; 49: 80 – 86
192 *Haufe S*, *Engeli S*, *Kast P* et al. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. Hepatology 2011; 53: 1504 – 1514
193 *Huang MA*, *Greenson JK*, *Chao C* et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. Am J Gastroenterol 2005; 100: 1072 – 1081
194 *Stratopoulos C*, *Papakonstantinou A*, *Terzis I* et al. Changes in liver histology accompanying massive weight loss after gastroplasty for morbid obesity. Obes Surg 2005; 15: 1154 – 1160
195 *Dixon JB*, *Bhathal PS*, *O'Brien PE*. Weight loss and non-alcoholic fatty liver disease: falls in gamma-glutamyl transferase concentrations are associated with histologic improvement. Obes Surg 2006; 16: 1278 – 1286
196 *Barker KB*, *Palekar NA*, *Bowers SP* et al. Non-alcoholic steatohepatitis: effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery. Am J Gastroenterol 2006; 101: 368 – 373
197 *Green PH*, *Jabri B*. Celiac disease. Annu Rev Med 2006; 57: 207 – 221
198 AGA Institute. AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. Gastroenterology 2006; 131: 1977 – 1980
199 *Rostom A*, *Murray JA*, *Kagnoff MF*. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and

management of celiac disease. Gastroenterology 2006; 131: 1981 – 2002
200 *Novacek G*, *Miehsler W*, *Wrba F* et al. Prevalence and clinical importance of hypertransaminasaemia in coeliac disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11: 283 – 288
201 *Bardella MT*, *Fraquelli M*, *Quatrini M* et al. Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet. Hepatology 1995; 22: 833 – 836
202 *Kaukinen K*, *Halme L*, *Collin P* et al. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. Gastroenterology 2002; 122: 881 – 888
203 *Zippelius A*, *Diebold J*. Images in hepatology. Steatosis hepatis in celiac disease. J Hepatol 1999; 30: 531
204 *Christl SU*, *Müller JG*. Fatty liver in adult celiac disease. Dtsch Med Wochenschr 1999; 124: 691 – 694
205 *Hauner H*, *Buchholz G*, *Hamann A* et al. Evidenzbasierte Leitlinie Therapie und Prävention der Adipositas. Version 2007. http//www.dge.de/pdf/II/Adipositas-Leitlinie-2007.pdf
206 *Lau DC*, *Douketis JD*, *Morrison KM* et al. 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children [summary. CMAJ 2007; 176: 1 – 13
207 *Lau DC*. Obesity Canada Clinical Practice Guidelines Steering Committee and Expert Panel. Synopsis of the 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children. CMAJ 2007; 176: 1103 – 1106
208 National Collaborating Centre for Primary Care and the Centre for Public Health Excellence at NICE. Obesity: the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children. Clinical guidelines. http://www.nice.org.uk/CG43
209 *Lin WY*, *Wu CH*, *Chu NF* et al. Efficacy and safety of very-low-calorie diet in Taiwanese: a multicenter randomized, controlled trial. Nutrition 2009; 25: 1129 – 1136
210 *Lazo M*, *Solga SF*, *Horska A* et al. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. Diabetes Care 2010; 33: 2156 – 2163
211 *Larson-Meyer DE*, *Newcomer BR*, *Heilbronn LK* et al. Effect of 6-month calorie restriction and exercise on serum and liver lipids and markers of liver function. Obesity (Silver Spring) 2008; 16: 1355 – 1362
212 *Elias MC*, *Parise ER*, *de Carvalho L* et al. Effect of 6-month nutritional intervention on non-alcoholic fatty liver disease. Nutrition 2010; 26: 1094 – 1099
213 *Ryan MC*, *Abbasi F*, *Lamendola C* et al. Serum alanine aminotransferase levels decrease further with carbohydrate than fat restriction in insulin-resistant adults. Diabetes Care 2007; 30: 1075 – 1080
214 *Browning JD*, *Baker JA*, *Rogers T* et al. Short-term weight loss and hepatic triglyceride reduction: evidence of a metabolic advantage with dietary carbohydrate restriction. Am J Clin Nutr 2011; 93: 1048 – 1052
215 *Bremer AA*, *Byrd RS*, *Auinger P*. Racial trends in sugar-sweetened beverage consumption among US adolescents: 1988-2004. Int J Adolesc Med Health 2011; 23: 279 – 286
216 *Malik VS*, *Popkin BM*, *Bray GA* et al. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. Circulation 2010; 121: 1356 – 1364
217 *Ebbeling CB*, *Feldman HA*, *Chomitz VR* et al. A randomized trial of sugar-sweetened beverages and adolescent body weight. N Engl J Med 2012; 367: 1407 – 1416
218 *de Ruyter JC*, *Olthof MR*, *Seidell JC* et al. A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children. N Engl J Med 2012; 367: 1397 – 1406
219 *Schauer PR*, *Kashyap SR*, *Wolski K* et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. N Engl J Med 2012; 366: 1567 – 1576
220 *Mathurin P*, *Hollebecque A*, *Arnalsteen L* et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. Gastroenterology 2009; 137: 532 – 540
221 *Ertle J*, *Dechene A*, *Sowa JP* et al. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. Int J Cancer 2011; 128: 2436 – 2443
222 *Harrison SA*, *Torgerson S*, *Hayashi P* et al. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol 2003; 98: 2485 – 2490
223 *Dufour JF*, *Oneta CM*, *Gonvers JJ* et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 1537 – 1543
224 *Miller ER 3rd*, *Pastor-Barriuso R*, *Dalal D* et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. Ann Intern Med 2005; 142: 37 – 46
225 *Lavine JE*, *Schwimmer JB*, *Van Natta ML* et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. JAMA 2011; 305: 1659 – 1668
226 *Sanyal AJ*, *Mofrad PS*, *Contos MJ* et al. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2: 1107 – 1115
227 *Bjelakovic G*, *Gluud LL*, *Nikolova D* et al. Meta-analysis: antioxidant supplements for liver diseases – the Cochrane Hepato-Biliary Group. Aliment Pharmacol Ther 2010; 32: 356 – 367
228 *Buchman AL*. The addition of choline to parenteral nutrition. Gastroenterology 2009; 137: S119 – 128
229 *Guerrerio AL*, *Colvin RM*, *Schwartz AK* et al. Choline intake in a large cohort of patients with nonalcoholic fatty liver disease. Am J Clin Nutr 2012; 95: 892 – 900
230 *Imajo K*, *Fujita K*, *Yoneda M* et al. Plasma free choline is a novel non-invasive biomarker for early-stage non-alcoholic steatohepatitis: A multi-center validation study. Hepatol Res 2012; 42: 757 – 766
231 *Malaguarnera M*, *Gargante MP*, *Russo C* et al. L-carnitine supplementation to diet: a new tool in treatment of nonalcoholic steatohepatitis – a randomized and controlled clinical trial. Am J Gastroenterol 2010; 105: 1338 – 1345
232 *Nelson BV*, *Van Way CW 3rd*. Nutrition in the critically-ill obese patient. Mo Med 2012; 109: 393 – 396
233 *McClave SA*, *Kushner R*, *Van Way CW 3rd* 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
234 *Kearns PJ*, *Young H*, *Garcia G* et al. Accelerated improvement of alcoholic liver disease with enteral nutrition. Gastroenterology 1992; 102: 200 – 205
235 *Cabrè E*, *Gonzalez-Huix F*, *Abad-Lacruz A* et al. Effect of total enteral nutrition on the short-term outcome of severely malnourished cirrhotics. A randomized controlled trial. Gastroenterology 1990; 98: 715 – 720
236 *Meng QH*, *Yu HW*, *Li J* et al. Inadequate nutritional intake and protein-energy malnutrition involved in acute and chronic viral hepatitis Chinese patients especially in cirrhosis patients. Hepatogastroenterology 2010; 57: 845 – 851
237 *Le Cornu KA*, *McKiernan FJ*, *Kapadia SA* et al. A prospective randomized study of preoperative nutritional supplementation in patients awaiting elective orthotopic liver transplantation. Transplantation 2000; 69: 1364 – 1369
238 *Manguso F*, *D'Ambra G*, *Menchise A* et al. Effects of an appropriate oral diet on the nutritional status of patients with HCV-related liver cirrhosis: a prospective study. Clin Nutr 2005; 24: 751 – 759
239 *Keohane PP*, *Attrill H*, *Grimble G* et al. Enteral nutrition in malnourished patients with hepatic cirrhosis and acute encephalopathy. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1983; 7: 346 – 350
240 *Nakaya Y*, *Okita K*, *Suzuki K* et al. BCAA-enriched snack improves nutritional state of cirrhosis. Nutrition 2007; 23: 113 – 120
241 *Takeshita S*, *Ichikawa T*, *Nakao K* et al. A snack enriched with oral branched-chain amino acids prevents a fall in albumin in patients with liver cirrhosis undergoing chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Nutr Res 2009; 29: 89 – 93
242 *Yamanaka-Okumura H*, *Nakamura T*, *Takeuchi H* et al. Effect of late evening snack with rice ball on energy metabolism in liver cirrhosis. Eur J Clin Nutr 2006; 60: 1067 – 1072
243 *Kuroda H*, *Ushio A*, *Miyamoto Y* et al. Effects of branched-chain amino acid-enriched nutrient for patients with hepatocellular carcinoma following radiofrequency ablation: a one-year prospective trial. J Gastroenterol Hepatol 2010; 25: 1550 – 1555
244 *Soulsby CT*, *Morgan MY*. Dietary management of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: survey of current practice in United Kingdom. BMJ 1999; 318: 1391
245 *Heyman JK*, *Whitfield CJ*, *Brock KE* et al. Dietary protein intakes in patients with hepatic encephalopathy and cirrhosis: current practice in NSW and ACT. Med J Aust 2006; 185: 542 – 543
246 *Gundling F*, *Seidl H*, *Pehl C* et al. How close do gastroenterologists follow specific guidelines for nutrition recommendations in liver cirrho-

sis? A survey of current practice. Eur J Gastroenterol Hepatol 2009; 21: 756 – 761
247 *Bories PN*, *Campillo B*. One-month regular oral nutrition in alcoholic cirrhotic patients. Changes of nutritional status, hepatic function and serum lipid pattern. Br J Nutr 1994; 72: 937 – 946
248 *Ney M*, *Vandermeer B*, *van Zanten SJ* et al. Meta-analysis: oral or enteral nutritional supplementation in cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther 2013; 37: 672 – 679
249 *Allard JP*, *Chau J*, *Sandokji K* et al. Effects of ascites resolution after successful TIPS on nutrition in cirrhotic patients with refractory ascites. Am J Gastroenterol 2001; 96: 2442 – 2447
250 *Soulsby CT*, *Madden AM*, *Morgan MY*. The effect of dietary sodium restriction on energy and protein intake in patients with cirrhosis. Hepatology 1997; 26 (Suppl. 01): 1013
251 *Jagemann B*, *Kersten JF*, *Lohse AW* et al. Analyse zur Nährstoffversorgung von Patienten mit hydrop-dekompensierter Leberzirrhose unter salzreduzierter Kost (< 2400 mg/d). Aktuel Ernahrungsmed 2013; 38: 214
252 *Marchesini G*, *Bianchi G*, *Merli M* et al. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. Gastroenterology 2003; 124: 1792 – 1801
253 *Muto Y*, *Sato S*, *Watanabe A* et al. Effects of oral branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3: 705 – 713
254 *Yoshida T*, *Muto Y*, *Moriwaki H* et al. Effect of long-term oral supplementation with branched-chain amino acid granules on the prognosis of liver cirrhosis. Gastroenterol Jpn 1989; 24: 692 – 698
255 *Marchesini G*, *Dioguardi FS*, *Bianchi GP* et al. Long-term oral branched-chain amino acid treatment in chronic hepatic encephalopathy. A randomized double-blind casein-controlled trial. The Italian Multicenter Study Group. J Hepatol 1990; 11: 92 – 101
256 *Plauth M*, *Egberts EH*, *Hamster W* et al. Long-term treatment of latent portosystemic encephalopathy with branched-chain amino acids. A double-blind placebo-controlled crossover study. J Hepatol 1993; 17: 308 – 314
257 *Les I*, *Doval E*, *Garcia-Martinez R* et al. Effects of branched-chain amino acids supplementation in patients with cirrhosis and a previous episode of hepatic encephalopathy: a randomized study. Am J Gastroenterol 2011; 106: 1081 – 1088
258 *Abou-Assi SG*, *Mihas AA*, *Gavis EA* et al. Safety of an immune-enhancing nutrition supplement in cirrhotic patients with history of encephalopathy. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2006; 30: 91 – 96
259 *Pereg D*, *Kotliroff A*, *Gadoth N* et al. Probiotics for patients with compensated liver cirrhosis: a double-blind placebo-controlled study. Nutrition 2011; 27: 177 – 181
260 *Campillo B*, *Bories PN*, *Pornin B* et al. Influence of liver failure, ascites, and energy expenditure on the response to oral nutrition in alcoholic liver cirrhosis. Nutrition 1997; 13: 613 – 621
261 *Smith J*, *Horowitz J*, *Henderson JM* et al. Enteral hyperalimentation in undernourished patients with cirrhosis and ascites. Am J Clin Nutr 1982; 35: 56 – 72
262 *Dupont B*, *Dao T*, *Joubert C* et al. Randomised clinical trial: enteral nutrition does not improve the long-term outcome of alcoholic cirrhotic patients with jaundice. Aliment Pharmacol Ther 2012; 35: 1166 – 1174
263 *de Ledinghen V*, *Beau P*, *Mannant PR* et al. Early feeding or enteral nutrition in patients with cirrhosis after bleeding from esophageal varices? A randomized controlled study. Dig Dis Sci 1997; 42: 536 – 541
264 *Crippin JS*. Is tube feeding an option in patients with liver disease? Nutr Clin Pract 2006; 21: 296 – 298
265 *Cabré E*, *Plauth M*, *Riggio O* et al. Reply to Dr. Andus' letter. Clinical Nutrition 2007; 26: 273 – 274
266 *Löser C*, *Aschl G*, *Hebuterne X* et al. ESPEN guidelines on artificial enteral nutrition – percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). Clin Nutr 2005; 24: 848 – 861
267 *Baltz JG*, *Argo CK*, *Al-Osaimi AM* et al. Mortality after percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with cirrhosis: a case series. Gastrointest Endosc 2010; 72: 1072 – 1075
268 *Löser C*, *Folsch UR*. Guidelines for treatment with percutaneous endoscopic gastrostomy. German Society of Digestive and Metabolic Diseases. Z Gastroenterol 1996; 34: 404 – 408
269 *Horst D*, *Grace ND*, *Conn HO* et al. Comparison of dietary protein with an oral, branched chain-enriched amino acid supplement in chronic portal-systemic encephalopathy: a randomized controlled trial. Hepatology 1984; 4: 279 – 287
270 *Naylor CD*, *O'Rourke K*, *Detsky AS* et al. Parenteral nutrition with branched-chain amino acids in hepatic encephalopathy. A meta-analysis. Gastroenterology 1989; 97: 1033 – 1042
271 *Als-Nielsen B*, *Koretz RL*, *Kjaergard LL* et al. Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev 2003: (02): CD001939
272 *Plauth M*, *Schütz T*. Branched-chain amino acids in liver disease: new aspects of long known phenomena. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2011; 14: 61 – 66
273 *Swart GR*, *van den Berg JW*, *van Vuure JK* et al. Minimum protein requirements in liver cirrhosis determined by nitrogen balance measurements at three levels of protein intake. Clin Nutr 1989; 8: 329 – 336
274 *Kondrup J*, *Nielsen K*, *Juul A*. Effect of long-term refeeding on protein metabolism in patients with cirrhosis of the liver. Br J Nutr 1997; 77: 197 – 212
275 *Cordoba J*, *Lopez-Hellin J*, *Planas M* et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. J Hepatol 2004; 41: 38 – 43
276 *Wahren J*, *Denis J*, *Desurmont P* et al. Is intravenous administration of branched chain amino acids effective in the treatment of hepatic encephalopathy? A multicenter study. Hepatology 1983; 3: 475 – 480
277 *Michel H*, *Bories P*, *Aubin JP* et al. Treatment of acute hepatic encephalopathy in cirrhotics with a branched-chain amino acids enriched versus a conventional amino acids mixture. A controlled study of 70 patients. Liver 1985; 5: 282 – 289
278 *Holm E*, *Leweling H*, *Saeger H*, *Arnold V*, *Gladisch R*. Exogenous lipids as a caloric support in hepatic failure. In: Francavilla A, Panella C, Di Leo A, van Thiel D, eds. Liver and hormones. New York: Raven Press; 1987
279 *Nielsen K*, *Kondrup J*, *Martinsen L* et al. Nutritional assessment and adequacy of dietary intake in hospitalized patients with alcoholic liver cirrhosis. Br J Nutr 1993; 69: 665 – 679
280 *Freund H*, *Dienstag J*, *Lehrich J* et al. Infusion of branched-chain enriched amino acid solution in patients with hepatic encephalopathy. Ann Surg 1982; 196: 209 – 220
281 *Holm E*, *Striebel JP*, *Meisinger E* et al. Amino-acid mixtures for parenteral feeding in liver insufficiency. Infusionsther Klin Ernahr 1978; 5: 274 – 292
282 *Cerra FB*, *Cheung NK*, *Fischer JE* et al. Disease-specific amino acid infusion (F080) in hepatic encephalopathy: a prospective, randomized, double-blind, controlled trial. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1985; 9: 288 – 295
283 *Fiaccadori F*, *Ginelli F*, *Pedretti G* et al. Branched-chain enriched amino acid solutions in the treatment of hepatic encephalopathy: A controlled trial. Italian Journal of Gastroenterology 1985; 17: 5 – 10
284 *Rossi-Fanelli F*, *Riggio O*, *Cangiano C* et al. Branched-chain amino acids vs lactulose in the treatment of hepatic coma: a controlled study. Dig Dis Sci 1982; 27: 929 – 935
285 *Strauss E*, *Dos Santos W*, *Da Silva E*. Treatment of hepatic encephalopathy: a randomized clinical trial comparing a branched chain enriched amino acid solution to oral neomycin. Nutrition Support Services 1986; 6: 18 – 21
286 *Vilstrup H*, *Gluud C*, *Hardt F* et al. Branched chain enriched amino acid versus glucose treatment of hepatic encephalopathy. A double-blind study of 65 patients with cirrhosis. J Hepatol 1990; 10: 291 – 296
287 *Olde Damink SW*, *Jalan R*, *Deutz NE* et al. Protein synthesis is severely diminished following a simulated upper GI bleed in patients with cirrhosis. J Hepatol 2008; 49: 726 – 731
288 *Olde Damink SW*, *Jalan R*, *Deutz NE* et al. Isoleucine infusion during "simulated" upper gastrointestinal bleeding improves liver and muscle protein synthesis in cirrhotic patients. Hepatology 2007; 45: 560 – 568
289 *Weismann K*, *Christensen E*, *Dreyer V*. Zinc supplementation in alcoholic cirrhosis. A double-blind clinical trial. Acta Med Scand 1979; 205: 361 – 366
290 *Garrett-Laster M*, *Russell RM*, *Jacques PF*. Impairment of taste and olfaction in patients with cirrhosis: the role of vitamin A. Hum Nutr Clin Nutr 1984; 38: 203 – 214
291 *Barry M*, *Keeling PW*, *Feely J*. Tissue zinc status and drug elimination in patients with chronic liver disease. Clin Sci (Lond) 1990; 78: 547 – 549
292 *Halsted JA*, *Hackley B*, *Rudzki C* et al. Plasma zinc concentration in liver diseases. Comparison with normal controls and certain other chronic diseases. Gastroenterology 1968; 54: 1098 – 1105

293 *Thuluvath PJ*, *Triger DR*. Selenium in chronic liver disease. J Hepatol 1992; 14: 176 – 182
294 *Aggett P*. Severe Zinc defiency. In: Mills C, ed. Zinc in Human Biology. Berlin: Springer; 1989
295 *Grüngreiff K*, *Abicht K*, *Kluge M* et al. Clinical studies on zinc in chronic liver diseases. Z Gastroenterol 1988; 26: 409 – 415
296 *Van der Rijt CC*, *Schalm SW*, *Schat H* et al. Overt hepatic encephalopathy precipitated by zinc deficiency. Gastroenterology 1991; 100: 1114 – 1118
297 *Bresci G*, *Parisi G*, *Banti S*. Management of hepatic encephalopathy with oral zinc supplementation: a long-term treatment. Eur J Med 1993; 2: 414 – 416
298 *Reding P*, *Duchateau J*, *Bataille C*. Oral zinc supplementation improves hepatic encephalopathy. Results of a randomised controlled trial. Lancet 1984; 2: 493 – 495
299 *Riggio O*, *Ariosto F*, *Merli M* et al. Short-term oral zinc supplementation does not improve chronic hepatic encephalopathy. Results of a double-blind crossover trial. Dig Dis Sci 1991; 36: 1204 – 1208
300 *Marchesini G*, *Fabbri A*, *Bianchi G* et al. Zinc supplementation and amino acid-nitrogen metabolism in patients with advanced cirrhosis. Hepatology 1996; 23: 1084 – 1092
301 *Selberg O*, *Böttcher J*, *Pirlich M* et al. Clinical significance and correlates of whole body potassium status in patients with liver cirrhosis. Hepatology 2006; 16: 36 – 48
302 *Englesbe MJ*, *Patel SP*, *He K* et al. Sarcopenia and mortality after liver transplantation. J Am Coll Surg 2010; 211: 271 – 278
303 *Plank LD*, *McCall JL*, *Gane EJ* et al. Pre- and postoperative immunonutrition in patients undergoing liver transplantation: a pilot study of safety and efficacy. Clin Nutr 2005; 24: 288 – 296
304 *Reilly J*, *Mehta R*, *Teperman L* et al. Nutritional support after liver transplantation: a randomized prospective study. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1990; 14: 386 – 391
305 *Hasse JM*, *Blue LS*, *Liepa GU* et al. Early enteral nutrition support in patients undergoing liver transplantation. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1995; 19: 437 – 443
306 *Wicks C*, *Somasundaram S*, *Bjarnason I* et al. Comparison of enteral feeding and total parenteral nutrition after liver transplantation. Lancet 1994; 344: 837 – 840
307 *Fan ST*, *Lo CM*, *Lai EC* et al. Perioperative nutritional support in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 1994; 331: 1547 – 1552
308 *Kanematsu T*, *Koyanagi N*, *Matsumata T* et al. Lack of preventive effect of branched-chain amino acid solution on postoperative hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a randomized, prospective trial. Surgery 1988; 104: 482 – 488
309 *Hu QG*, *Zheng QC*. The influence of Enteral Nutrition in postoperative patients with poor liver function. World J Gastroenterol 2003; 9: 843 – 846
310 *Plank LD*, *Mathur S*, *Gane EJ* et al. Perioperative immunonutition in liver transplantation. Clinical Nutrition 2010; 5 (Suppl. 02): 3
311 *Kaido T*, *Mori A*, *Oike F* et al. Impact of pretransplant nutritional status in patients undergoing liver transplantation. Hepatogastroenterology 2010; 57: 1489 – 1492
312 *Bianchi G*, *Marchesini G*, *Marzocchi R* et al. Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression. Liver Transpl 2008; 14: 1648 – 1654
313 *Krasnoff JB*, *Vintro AQ*, *Ascher NL* et al. A randomized trial of exercise and dietary counseling after liver transplantation. Am J Transplant 2006; 6: 1896 – 1905
314 *van Ginneken BT*, *van den Berg-Emons RJ*, *Kazemier G* et al. Physical fitness, fatigue, and quality of life after liver transplantation. Eur J Appl Physiol 2007; 100: 345 – 353
315 *Chin SE*, *Shepherd RW*, *Thomas BJ* et al. Nutritional support in children with end-stage liver disease: a randomized crossover trial of a branched-chain amino acid supplement. Am J Clin Nutr 1992; 56: 158 – 163
316 *Rayes N*, *Seehofer D*, *Hansen S* et al. Early enteral supply of lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients. Transplantation 2002; 74: 123 – 127
317 *Mehta PL*, *Alaka KJ*, *Filo RS* et al. Nutrition support following liver transplantation: comparison of jejunal versus parenteral routes. Clin Transplant 1995; 9: 364 – 369
318 *Pescovitz MD*, *Mehta PL*, *Leapman SB* et al. Tube jejunostomy in liver transplant recipients. Surgery 1995; 117: 642 – 647
319 *Wolfe RR*, *Allsop JR*, *Burke JF*. Glucose metabolism in man: responses to intravenous glucose infusion. Metabolism 1979; 28: 210 – 220
320 *Tang ZF*, *Ling YB*, *Lin N* et al. Glutamine and recombinant human growth hormone protect intestinal barrier function following portal hypertension surgery. World J Gastroenterol 2007; 13: 2223 – 2228
321 *Lundbom N*, *Laurila O*, *Laurila S*. Central pontine myelinolysis after correction of chronic hyponatraemia. Lancet 1993; 342: 247 – 248
322 *McDiarmid SV*, *Colonna JO 2nd*, *Shaked A* et al. A comparison of renal function in cyclosporine- and FK-506-treated patients after primary orthotopic liver transplantation. Transplantation 1993; 56: 847 – 853
323 *Smyrniotis V*, *Kostopanagiotou G*, *Katsarelias D* et al. Changes of serum phosphorus levels in hepatic resections and implications on patients' outcomes. Int Surg 2003; 88: 100 – 104
324 *Tan HP*, *Madeb R*, *Kovach SJ* et al. Hypophosphatemia after 95 right-lobe living-donor hepatectomies for liver transplantation is not a significant source of morbidity. Transplantation 2003; 76: 1085 – 1088
325 *Pomposelli JJ*, *Pomfret EA*, *Burns DL* et al. Life-threatening hypophosphatemia after right hepatic lobectomy for live donor adult liver transplantation. Liver Transpl 2001; 7: 637 – 642
326 *Singer P*, *Cohen J*, *Cynober L*. Effect of nutritional state of brain-dead organ donor on transplantation. Nutrition 2001; 17: 948 – 952
327 *Waterlow JC*. Amount and rate of disappearance of liver fat in malnourished infants in Jamaica. Am J Clin Nutr 1975; 28: 1330 – 1336
328 *McLean AE*. Hepatic failure in malnutrition. Lancet 1962; 2: 1292 – 1294
329 *Webber BL*, *Freiman I*. The liver in kwashiorkor. A clinical and electron microscopical study. Arch Pathol 1974; 98: 400 – 408
330 *Badaloo AV*, *Forrester T*, *Reid M* et al. Lipid kinetic differences between children with kwashiorkor and those with marasmus. Am J Clin Nutr 2006; 83: 1283 – 1288
331 *Manary MJ*, *Broadhead RL*, *Yarasheski KE*. Whole-body protein kinetics in marasmus and kwashiorkor during acute infection. Am J Clin Nutr 1998; 67: 1205 – 1209
332 *Badaloo A*, *Reid M*, *Soares D* et al. Relation between liver fat content and the rate of VLDL apolipoprotein B-100 synthesis in children with protein-energy malnutrition. Am J Clin Nutr 2005; 81: 1126 – 1132
333 *Tranvouez JL*, *Lerebours E*, *Chretien P* et al. Hepatic antipyrine metabolism in malnourished patients: influence of the type of malnutrition and course after nutritional rehabilitation. Am J Clin Nutr 1985; 41: 1257 – 1264
334 *Pantuck EJ*, *Pantuck CB*, *Weissman C* et al. Stimulation of oxidative drug metabolism by parenteral refeeding of nutritionally depleted patients. Gastroenterology 1985; 89: 241 – 245
335 *Reid M*, *Badaloo A*, *Forrester T* et al. The acute-phase protein response to infection in edematous and nonedematous protein-energy malnutrition. Am J Clin Nutr 2002; 76: 1409 – 1415
336 *Manary MJ*, *Yarasheski KE*, *Berger R* et al. Whole-body leucine kinetics and the acute phase response during acute infection in marasmic Malawian children. Pediatr Res 2004; 55: 940 – 946
337 *O'Keefe SJ*, *El-Zayadi AR*, *Carraher TE* et al. Malnutrition and immunoincompetence in patients with liver disease. Lancet 1980; 2: 615 – 617
338 *Goulet O*, *Joly F*, *Corriol O* et al. Some new insights in intestinal failure-associated liver disease. Curr Opin Organ Transplant 2009; 14: 256 – 261
339 *Bowyer BA*, *Fleming CR*, *Ludwig J* et al. Does long-term home parenteral nutrition in adult patients cause chronic liver disease? JPEN J Parenter Enteral Nutr 1985; 9: 11 – 17
340 *Stanko RT*, *Nathan G*, *Mendelow H* et al. Development of hepatic cholestasis and fibrosis in patients with massive loss of intestine supported by prolonged parenteral nutrition. Gastroenterology 1987; 92: 197 – 202
341 *Grau T*, *Bonet A*, *Rubio M* et al. Liver dysfunction associated with artificial nutrition in critically ill patients. Crit Care 2007; 11: R10
342 *Kelly DA*. Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today? Gastroenterology 2006; 130: S70 – 77
343 *Pironi L*, *Joly F*, *Forbes A* et al. Long-term follow-up of patients on home parenteral nutrition in Europe: implications for intestinal transplantation. Gut 2011; 60: 17 – 25
344 *Salvino R*, *Ghanta R*, *Seidner DL* et al. Liver failure is uncommon in adults receiving long-term parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2006; 30: 202 – 208
345 *Buchman AL*, *Ament ME*, *Sohel M* et al. Choline deficiency causes reversible hepatic abnormalities in patients receiving parenteral nutri-

tion: proof of a human choline requirement: a placebo-controlled trial. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2001; 25: 260 – 268
346 *Cowles RA*, *Ventura KA*, *Martinez M* et al. Reversal of intestinal failure-associated liver disease in infants and children on parenteral nutrition: experience with 93 patients at a referral center for intestinal rehabilitation. J Pediatr Surg 2010; 45: 84 – 87; discussion 87-88
347 *Cober MP*, *Teitelbaum DH*. Prevention of parenteral nutrition-associated liver disease: lipid minimization. Curr Opin Organ Transplant 2010; 15: 330 – 333
348 *Jensen AR*, *Goldin AB*, *Koopmeiners JS* et al. The association of cyclic parenteral nutrition and decreased incidence of cholestatic liver disease in patients with gastroschisis. J Pediatr Surg 2009; 44: 183 – 189
349 *Lee SI*, *Valim C*, *Johnston P* et al. Impact of fish oil-based lipid emulsion on serum triglyceride, bilirubin, and albumin levels in children with parenteral nutrition-associated liver disease. Pediatr Res 2009; 66: 698 – 703
350 *Puder M*, *Valim C*, *Meisel JA* et al. Parenteral fish oil improves outcomes in patients with parenteral nutrition-associated liver injury. Ann Surg 2009; 250: 395 – 402
351 *Le HD*, *de Meijer VE*, *Zurakowski D* et al. Parenteral fish oil as monotherapy improves lipid profiles in children with parenteral nutrition-associated liver disease. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2010; 34: 477 – 484
352 *Cheung HM*, *Lam HS*, *Tam YH* et al. Rescue treatment of infants with intestinal failure and parenteral nutrition-associated cholestasis (PNAC) using a parenteral fish-oil-based lipid. Clin Nutr 2009; 28: 209 – 212
353 *Vahedi K*, *Atlan P*, *Joly F* et al. A 3-month double-blind randomised study comparing an olive oil- with a soyabean oil-based intravenous lipid emulsion in home parenteral nutrition patients. Br J Nutr 2005; 94: 909 – 916
354 *Hallay J*, *Olah AV*, *Fulesdi B* et al. Hepatobiliary response in postoperative lipid therapy in gastrointestinal surgery. Hepatogastroenterology 2010; 57: 1069 – 1073
355 *Xu Z*, *Li Y*, *Wang J* et al. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids to reverse biopsy-proven parenteral nutrition-associated liver disease in adults. Clin Nutr 2012; 31: 217 – 223
356 *Nasr A*, *Diamond IR*, *de Silva NT* et al. Is the use of parenteral omega-3 lipid emulsions justified in surgical neonates with mild parenteral nutrition-associated liver dysfunction? J Pediatr Surg 2010; 45: 980 – 986
357 *Koletzko B*, *Goulet O*. Fish oil containing intravenous lipid emulsions in parenteral nutrition-associated cholestatic liver disease. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2010; 13: 321 – 326