

Aus der Chirurgischen Klinik  
Campus Charité Mitte | Campus Virchow-Klinikum  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die optimale perioperative Ernährungsunterstützung in der  
gastrointestinalen Chirurgie: ein systematischer Review und  
Metaanalyse

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anne Siebert

aus Frankfurt (Oder)

Datum der Promotion: 17.09.2021

# INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS.....	1
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	3
TABELLENVERZEICHNIS .....	4
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	5
ZUSAMMENFASSUNG .....	6
ABSTRACT.....	8
1. EINLEITUNG.....	10
1.1. Unterernährung bei GIT-Patienten .....	10
1.2. Parenterale und enterale Ernährung .....	12
1.3. frühe orale Ernährung.....	13
1.4. Enhanced recovery after surgery oder Fast Track Surgery .....	14
1.5. weitere Ergänzungen.....	16
1.5.1. Lipide .....	16
1.5.2. Aminosäuren.....	17
1.5.3. immunmodulierende Diät .....	17
1.5.4. Kohlenhydrate.....	18
1.6. Ziele dieser Arbeit .....	19
2. METHODIK .....	20
2.1. Suchstrategie .....	20
2.2. Einschluss- und Ausschlusskriterien .....	20
2.3. Datenextraktion und Untergruppenbildung.....	22
2.4. Bewertung des Risiko von Bias.....	23
2.5. Statistische Auswertung .....	23
3. ERGEBNISSE .....	25
3.1. Literaturrecherche, Risiko von Bias und alle MD/ RR .....	25
3.2. frühe orale Ernährung.....	31
3.2.1. Einfluss auf die Krankenhausverweildauer .....	34
3.2.2. Einfluss auf die Komplikationen .....	35
3.3. Lipide.....	37
3.3.1. Einfluss auf die Krankenhausverweildauer .....	40
3.3.2. Einfluss auf die Komplikationen .....	41
3.3.3. Zeitpunkt der Gabe von Lipiden.....	42
3.4. Aminosäuren .....	45

3.4.1. Einfluss auf die Krankenhausverweildauer .....	47
3.4.2. Einfluss auf die Komplikationen .....	47
3.4.3. Zeitpunkt der Gabe von Aminosäuren .....	48
3.4.4. Alleinig glutaminhaltige Ergänzung .....	49
3.5. immunmodulierende Diät.....	51
3.5.1. Einfluss auf die Krankenhausverweildauer .....	54
3.5.2. Einfluss auf die Komplikationen .....	55
3.5.3. Zeitpunkt der Gabe von immunmodulierender Diät.....	57
3.5.4. Unterschiedliche Kontrollbedingungen.....	60
3.5.5. Immunmodulierende Diät und Finanzierung .....	62
3.6. Kohlenhydrate .....	64
3.6.1. Einfluss auf die Komplikationen .....	66
3.6.2. fastende Kontrollgruppe .....	66
4. DISKUSSION .....	68
4.1. Diskussion der Methodik .....	68
4.2. Einschränkungen der Studie .....	69
4.3. Diskussion der Ergebnisse .....	70
4.3.1. Diskussion der Ergebnisse zur frühen oralen Ernährung .....	70
4.3.2. Diskussion der Ergebnisse zu Lipiden .....	72
4.3.3. Diskussion der Ergebnisse zu Aminosäuren.....	73
4.3.4. Diskussion der Ergebnisse zur immunmodulierender Diät.....	74
4.3.5. Diskussion der Ergebnisse zu Kohlenhydraten.....	77
4.4. Einordnung der Ergebnisse .....	79
4.5. Ausblick und Schlussfolgerung.....	81
5. LITERATURVERZEICHNIS .....	83
6. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG .....	101
7. LEBENSLAUF .....	102
8. DANKSAGUNG .....	103

# ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Flussdiagramm gemäß PRISMA .....	26
Abbildung 2: Risiko von Bias - Zusammenfassung aller analysierten Studien .....	27
Abbildung 3: Risiko von Bias in den einzelnen Studien .....	29
Abbildung 4: frühe orale Ernährung- Einfluss auf die Krankenhausverweildauer (gesamter GIT) .....	34
Abbildung 5: frühe orale Ernährung- Einfluss auf die Krankenhausverweildauer (unterer GIT) .....	34
Abbildung 6: frühe orale Ernährung - Einfluss auf die Komplikationen (gesamter GIT) .....	35
Abbildung 7: frühe orale Ernährung- Einfluss auf die Komplikationen (oberer GIT) .....	36
Abbildung 8: frühe orale Ernährung- Einfluss auf die Komplikationen (unterer GIT) .....	36
Abbildung 9: Trichterdiagramm – Komplikationen, gesamter GIT bei früher oraler Ernährung.....	36
Abbildung 10: Lipide - Einfluss auf die Krankenhausverweildauer (gesamter GIT) .....	40
Abbildung 11: Lipide - Einfluss auf die Krankenhausverweildauer (unterer GIT).....	40
Abbildung 12: Lipide - Einfluss von auf die Komplikationen (gesamter GIT) .....	41
Abbildung 13: Lipide - Einfluss von auf die Komplikationen (oberer GIT).....	42
Abbildung 14: Lipide - Einfluss von auf die Komplikationen (unterer GIT).....	42
Abbildung 15: Lipide - Einfluss auf die Krankenhausverweildauer (postoperative Gabe) .....	43
Abbildung 16: Lipide - Einfluss von auf die Komplikationen (postoperative Gabe) .....	43
Abbildung 17: Trichterdiagramm – Komplikationen, gesamter GIT bei Lipiden .....	44
Abbildung 18: Trichterdiagramm – Komplikationen, postoperativ bei Lipiden .....	44
Abbildung 19: Aminosäuren - Einfluss auf die Krankenhausverweildauer (gesamter GIT) .....	47
Abbildung 20: Aminosäuren - Einfluss auf die Komplikationen (gesamter GIT) .....	48
Abbildung 21: Aminosäuren - Einfluss auf die Krankenhausverweildauer (perioperative Gabe) .....	48
Abbildung 22: Aminosäuren - Einfluss auf die Komplikationsrate (perioperative Gabe) .....	49
Abbildung 23: Aminosäuren - Einfluss auf die Krankenhausverweildauer (L-Alanyl-L-Glutamin) .....	49
Abbildung 24: Aminosäuren - Einfluss auf die Komplikationen (L-Alanyl-L-Glutamin).....	50
Abbildung 25: immunmodulierende Diät - Einfluss auf die Krankenhausverweildauer (gesamter GIT) .....	54
Abbildung 26: immunmodulierende Diät - Einfluss auf die Krankenhausverweildauer (oberer GIT).....	54
Abbildung 27: immunmodulierende Diät - Einfluss auf die Krankenhausverweildauer (unterer GIT).....	55
Abbildung 28: Trichterdiagramm – Krankenhausverweildauer, gesamter GIT bei immunmodulierender Diät.....	55
Abbildung 29: immunmodulierende Diät - Einfluss auf die Komplikationen (gesamter GIT) .....	56
Abbildung 30: immunmodulierende Diät - Einfluss auf die Komplikationen (oberer GIT) .....	56

Abbildung 31: immunmodulierende Diät - Einfluss auf die Komplikationen (unterer GIT)	57
Abbildung 32: Trichterdiagramm – Komplikationen, gesamter GIT bei immunmodulierender Diät	57
Abbildung 33: immunmodulierende Diät - Einfluss auf die Krankenhausverweildauer (präoperative Gabe)	58
Abbildung 34: immunmodulierende Diät - Einfluss auf die Krankenhausverweildauer (postoperative Gabe)	58
Abbildung 35: immunmodulierende Diät - Einfluss auf die Krankenhausverweildauer (perioperative Gabe)	58
Abbildung 36: immunmodulierende Diät - Einfluss auf die Komplikationen (präoperative Gabe)	59
Abbildung 37: immunmodulierende Diät - Einfluss auf die Komplikationen (postoperative Gabe)	59
Abbildung 38: immunmodulierende Diät - Einfluss auf die Komplikationen (perioperative Gabe)	60
Abbildung 39: immunmodulierende Diät - Einfluss auf die Krankenhausverweildauer (supplementierte Kontrollgruppe)	61
Abbildung 40: immunmodulierende Diät - Einfluss auf die Krankenhausverweildauer (Kontrollgruppe ohne Supplemente)	61
Abbildung 41: immunmodulierende Diät - Einfluss auf die Komplikationen (supplementierte Kontrollgruppe)	62
Abbildung 42: immunmodulierende Diät - Einfluss auf die Komplikationen (Kontrollgruppe ohne Supplemente)	62
Abbildung 43: Kohlenhydrate - Einfluss auf die Komplikationen (unterer GIT)	66
Abbildung 44: Kohlenhydrate - Einfluss auf die Komplikationen (fastende Kontrollgruppe)	67

## TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Suchbegriffe für die Datenbankrecherche	20
Tabelle 2: Ergänzungen in den Interventionsgruppen	21
Tabelle 3: Zusammenfassung der MD und RR	30
Tabelle 4: Überblick aller involvierter Studien (frühe orale Ernährung)	32
Tabelle 5: Überblick aller involvierter Studien (Lipide)	38
Tabelle 6: Überblick aller involvierter Studien (Aminosäuren)	46
Tabelle 7: Überblick aller involvierter Studien (immunmodulierende Diät)	52
Tabelle 8: Überblick aller involvierter Studien (Kohlenhydrate)	65

# ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BCAA, branched chain amino acids (verzweigt-kettige Aminosäuren)

CENTRAL, Cochrane Register der randomisierten kontrollierten Studien

DHA, Decosahexaensäure

EPA, Eicosapentaensäure

GIT, Gastrointestinaltrakt

KHVD, Krankenhausverweildauer

KI, Konfidenzintervall

MD, Mittelwertdifferenz

POD, postoperativer Tag

PICOS, population, intervention, comparison, outcome, study design (Modell zur Strukturierung klinischer Fragen)

PRISMA, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (Checkliste zum Bericht eines systematischen Reviews und Metaanalysen)

RCT, randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)

RNA, Ribonukleinsäure

RR, relatives Risiko

TPN, total parenterale Ernährung

# ZUSAMMENFASSUNG

## *Einleitung*

Patienten mit Karzinomen leiden im Verlauf der Erkrankung häufig an Unterernährung. Ausgedehnte Fastenperioden erhöhen dieses Risiko, weswegen eine unterstützende, perioperative Ernährung für die Genesung eine entscheidende Rolle spielt. Als integrale Säule der ERAS-Protokolle (Enhanced recovery after surgery) findet sie bereits Anwendung. Bei Patienten, die sich einer Operation des Gastrointestinaltrakts (GIT) unterziehen, könnte jedoch aufgrund der chirurgischen Umgestaltung des GIT eine maßgeschneiderte Ernährungsbehandlung erforderlich sein. Deshalb wurde eine Metaanalyse der häufigsten Strategien zur Unterstützung der Ernährung bei Operationen am GIT durchgeführt und ihre spezifischen Auswirkungen auf die Krankenhausverweildauer und die postoperativen Komplikationen evaluiert. Dies geschah mit dem Ziel zu definieren, welcher Zeitpunkt, welcher Darreichungsweg und welche Nahrungsergänzung die bestmöglichen Auswirkungen für Patienten nach chirurgischen Interventionen am GIT haben.

## *Methodik*

Es wurde eine systematische Suche in den Datenbanken MEDLINE und COCHRANE nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT), die zwischen 1995 bis Dezember 2019 veröffentlicht wurden, durchgeführt, um Studien mit perioperativen Ernährungsinterventionen bei Patienten mit Operationen am GIT zu identifizieren. Relevante Daten wurden in einer SPSS-Tabelle gesammelt und mit der R Studio-Software analysiert. Relatives Risiko (RR), Mittelwertdifferenz (MD) mit 95 % Konfidenzintervall (KI) wurden berechnet. Die Heterogenität wurde mithilfe der Cochran-Q- und I<sup>2</sup>-Statistik in Kombination mit dem entsprechenden p-Wert bewertet. Für die Analysen wurde das Random-Effect-Modell genutzt.

## *Ergebnisse*

Die Daten wurden aus 62 RCTs mit 5886 Patienten extrahiert. Die häufigsten Ernährungsinterventionen waren: frühe orale Ernährung, immunmodulierende Diät, präoperative kohlenhydrathaltige Getränke, Aminosäuren- oder Lipidgabe. Die stärksten Auswirkungen aller ernährungsspezifischen Interventionen konnten hinsichtlich der Reduktion der Krankenhausverweildauer festgestellt werden (frühe orale Ernährung

MD = -1.82; 95 % KI, -2.64 bis -1.00; Lipide MD = -1.28; 95 % KI, -2.40 bis -0.19; immunmodulierende Diät MD = -1.63; 95 % KI, -2.56 bis -0.69). Es wurden weitere Subgruppenanalysen durchgeführt, die u. a. deutliche Effekte durch verschiedene Darreichungszeitpunkte oder Ernährungsinterventionen bei Patienten des oberen/unteren GIT zeigten. Hinsichtlich der Komplikationsraten konnte durch keine der untersuchten Nahrungsergänzungen ein signifikanter Vorteil erzielt werden.

### *Schlussfolgerung*

Die optimale perioperative Ernährungsunterstützung sollte hochwertige Nährstoffe, wie bedingt essenzielle Aminosäuren und Omega-3-Fettsäuren, beinhalten. Postoperativ ist der frühe Darreichungszeitpunkt von Nahrung bedeutsam, um nachteilige katabole Fastenzustände zu vermeiden und die Genesung nach chirurgischen Eingriffen voranzutreiben.



# ABSTRACT

## *Background*

In awareness of the importance of perioperative nutritional support on postoperative recovery after major abdominal surgery, nutritional support is already part of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protocols. Because patients undergoing gastrointestinal surgery should be considered separately in terms of nutritional support due to the remodelling of the intestinal tract, this meta-analysis of the most popular nutrition support strategies for GIT surgery was conducted. Their specific effects were evaluated on length of hospital stay and postoperative complication rates. The aim of this meta-analysis and systematic review is to define clearly which administration route, supplementation formula and timing has the most favourable influence on length of hospital stay and complications for patients undergoing GIT surgery.

## *Methods*

A systematic search of the MEDLINE and COCHRANE databases for randomized controlled trials (RCTs) published between 1995 and December 2019 was conducted to identify studies with perioperative nutritional interventions on GIT surgery patients. Relevant data was collected in an SPSS table and analyzed using the R-Studio software. Relative risk (RR) and mean difference (MD) with 95 % confidence interval (CI) were calculated. Heterogeneity was assessed by using Cochrane Q and I<sup>2</sup> statistic combined with the corresponding P-value. The Random effects model was used for meta-analysis.

## *Results*

The data was extracted from 62 RCTs with 5886 patients. The most common dietary interventions were: early oral nutrition after surgery, immunonutrition, preoperative carbohydrate drinks, amino acid or lipid supplementation. The strongest effects of all nutritional interventions were observed in terms of a reduction in hospital stay (early oral nutrition MD = -1.82; 95 % CI, -2.64 to -1.00; Lipids MD = -1.28; 95 % CI, -2.40 to -0.19; Immunonutrition MD = -1.63; 95 % CI, -2.56 to -0.69). Further subgroup analyses were performed and showed clear effects of nutritional interventions for example in patients of the upper and lower gastrointestinal tract or the preoperative and postoperative

administration. None of the nutritional interventions shows an effect on complication rates.

### *Conclusion*

The optimal perioperative nutrition support should include high-quality nutrients, like amino acids and n-3 fatty acids. Furthermore, timing matters to achieve the maximal beneficial effects. As a minimal requirement, patients should be fed early after surgery to avoid detrimental catabolic fasting conditions.

# 1. EINLEITUNG

## 1.1. *Unterernährung bei GIT-Patienten*

Die Prävalenz von nicht-übertragbaren Erkrankungen, wie Karzinomen ist in den letzten 23 Jahren stark gestiegen, von 57 auf 70 %. 2013 gab es weltweit 14,9 Millionen diagnostizierte Karzinom-Erkrankungen und 8,2 Millionen Menschen verstarben an den Folgen einer Krebserkrankung. Nach Herz-Kreislauferkrankungen stehen Krebserkrankungen auf dem zweiten Rang der Todesursachen weltweit (GBD 2015). Wobei gastrointestinale Karzinome die zweithäufigsten (Magen), vierthäufigsten (Kolon) und sechsthäufigsten (Ösophagus) zum Tode führenden malignen Erkrankungen sind. Im Jahr 2013 wurden 984.000 neue Fälle von Magenkarzinomen, 1,6 Millionen neue Fälle von Kolon- und Rektumkarzinomen und 442.000 neue Fälle von Ösophaguskarzinomen diagnostiziert. Die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung ist für Männer jeweils höher als für Frauen (Global Burden of Disease Cancer Collaboration 2013).

Die Konstitution allgemein-chirurgischer Patienten betrachtend ist auffällig, dass sie bei beinah einem Drittel (Abrha et al. 2019) bis 44 % (Sungurtekin et al. 2004) als untergewichtig eingestuft wird. Jene untergewichtigen Patienten zeigen eine verlängerte Krankenhausverweildauer im Vergleich zu Normalgewichtigen (Abrha et al. 2019). Der Ernährungszustand und insbesondere die Gewichtsabnahme nach Operationen am Gastrointestinaltrakt (GIT) gewinnen in der Medizin an Bedeutung. Eine signifikante Gewichtsabnahme wurde während des Krankenhausaufenthalts festgestellt (Yoshikawa et al. 2012, Fettes et al. 2002). Im gesamten Verlauf einer Krebserkrankung leiden 8 bis 84 % der Patienten an einer Unterernährung (Ramos Chaves et al. 2010). Die Unterernährung lässt sich ätiologisch in drei Kategorien einteilen – die durch Hunger bedingte Unterernährung durch eine unzureichende Nährstoffzufuhr, die durch Krankheit bedingte Unterernährung durch einen erhöhten Katabolismus von der Erkrankung oder deren Therapie und schließlich die Unterernährung bedingt durch akute Krankheitszustände mit ausgeprägter Entzündungsreaktion (Jensen et al. 2010). Die Ursachen für eine Gewichtsabnahme sind also vielfältig. Symptome, wie Appetitlosigkeit und Müdigkeit, durch die Behandlung selbst bedingt, wie Operation, Radiatio- oder Chemotherapie oder durch den Tumor hervorgerufene Obstruktionen sind neben der Kachexie denkbar (Bauer et al. 2006). Resultierend werden viele Patienten den Operationssaal bereits in einem unterernährten Zustand betreten und ihr Risiko für

Komplikationen erhöhen (Willcutts et al. 2016), weswegen ein routinemäßiges Ernährungsscreening zum Zeitpunkt der Aufnahme von Vorteil wäre (Sun, Kong et al. 2015). Bei einem Ernährungsscreening werden zwei Aspekte betrachtet. Die gegenwärtige Situation wird anhand des Body-Mass-Index, des Gewichtverlusts und der Nahrungsaufnahme bewertet, wohingegen für den zukünftigen Ernährungszustand die Erkrankung und die Ernährungsanforderungen beurteilt werden. Folglich ist ein erhöhter Bedarf an Proteinen möglich, der mit der Erkrankung selbst oder deren Behandlung zu begründen ist (Feinberg et al. 2017). Schwer unterernährte Patienten weisen sogar eine um zwei Drittel gesteigerte Mortalitätsrate auf (Sungurtekin et al. 2004). Auch bei GIT-Karzinom-Patienten führt das Unvermögen Nahrung aufzunehmen zur Unterernährung (Chen et al. 2014) und verschlechtert das chirurgische Ergebnis (Klek, Szybinski and Szczepanek 2014). Unterernährung ist mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen verbunden, ebenso wie mit einer erhöhten Mortalität, einer verlängerten Krankenhausverweildauer und höheren Kosten. Dies gilt allgemein für Patienten im Krankenhaus und insbesondere für Patienten mit Karzinomen (Bozzetti et al. 2007). Zur möglichen präoperativen Nahrungskarenz gesellt sich die veränderte gastrointestinale Situation infolge von Resektionen, wodurch sich unter anderem ein erhöhter Fett- und Proteinabbau einstellt (Chen et al. 2014). Patienten mit Darmresektionen sind häufig mit Unterbrechungen der Darmkontinuität aufgrund einer Enterostomie konfrontiert. Die Wiederherstellung der Kontinuität des GIT birgt Risiken für den Chirurgen aufgrund des oft schlechten klinischen Zustandes des Patienten (Mariani et al. 2014). In vielen Fällen verursacht sie erhebliche Ernährungseinschränkungen, eine schlechte Nährstoffaufnahme, schwere Diarrhö und perianale Beschwerden (Nguyen et al. 1989). Hinzukommt, dass um dem Risiko einer gastrointestinalen Distension und resultierende Fisteln entgegenzuwirken, die Nahrungskarenz in den ersten postoperativen Tagen noch immer Anwendung findet (Lassen et al. 2005). Fastenzustände werden verlängert, weswegen neben der chirurgischen und onkologischen Intervention auch der perioperativen Ernährungsunterstützung in der GIT-Chirurgie zunehmend Beachtung geschenkt wird. Eine unzureichende Nährstoffversorgung, lange perioperative Fastenzeiten und bestehende Unterernährung sind häufig mit einer erhöhten Krankenhausverweildauer und einer höheren Komplikationsrate bei Patienten mit Operationen am GIT verbunden (Hill et al. 1977, Osland und Memon 2010).

## 1.2. Parenterale und enterale Ernährung

Deshalb sind frühe enterale oder totale parenterale Ernährung (TPN) denkbar, um Gewichtsverlust zu verhindern bzw. diesen zu reduzieren. Die TPN ist definiert als eine intravenöse Flüssigkeit, welche eine Stickstoffquelle, einen kalorischen nicht-proteinhaltigen Anteil und alle essenziellen Nährstoffe beinhaltet. Wohingegen die enterale Ernährung die Gabe einer Lösung via Sonde in den Magen oder Dünndarm bezeichnet (Feinberg et al. 2017). Die frühe enterale Ernährung kann den Ernährungszustand von GIT-Patienten stabilisieren, ist sicherer und besser verträglich als die TPN (Peng et al. 2016, Yan et al. 2017, Chen et al. 2014). Hingegen sollte die Verwendung von TPN auf wenige Patienten mit schwerer Intoleranz gegen enteraler Unterstützung beschränkt werden. Denn die TPN ist mit der höchsten Rate ernährungsbedingter Komplikationen verbunden (Yan et al. 2017, Hyltander et al. 2005). Bei alleinig parenteral ernährten Patienten konnte die Atrophie der Darmmukosa, sowie eine gesteigerte Permeabilität der Mukosa und eine Reduktion des dort befindlichen Lymphgewebes festgestellt werden. Die Translokation von Bakterien wird möglich, welche Makrophagen zur Produktion von Zytokinen anregen. Diese führen wiederum zu einem Sepsis-ähnlichen katabolen Zustand (McClave et al. 1992). Eine von Yan *et al.* durchgeführte Metaanalyse ergab, dass für das optimale Management von Patienten nach Chirurgie am GIT eine enterale oder orale Ernährung anstelle einer TPN in Betracht gezogen werden sollte. Infektiöse und nicht-infektiöse Komplikationen, Wundinfektionen und die Krankenhausverweildauer verringerten sich in der enteralen Gruppe signifikant (Yan et al. 2017). Unbekannt bleibt allerdings, welche Art von Nährstoffen die beste Ernährungsunterstützung für eine schnellstmögliche Rekonvaleszenz bieten kann.

Die enterale Ernährung kann via Magensonde oder mittels Enterostomie mit Katheter, dem Jejunostoma dargeboten werden (Abu-Hilal et al. 2010). Die postoperative Anwendung des Jejunostomas rückte stärker in den Fokus und die Vorteile der postoperativen Nährstoffzufuhr via Jejunostomie wurden verdeutlicht (Barlow et al. 2011). Mehrere Studien zeigten, dass die Jejunostomie für eine andauernde Ernährungsunterstützung nach der Operation sicher ist und die Gewichtsabnahme minimieren kann, insbesondere bei Patienten, die wegen eines Ösophaguskarzinoms operiert wurden (Eeftinck Schattenkerk et al. 1984; Braga, Gianotti, Gentilini et al. 2002; Sica et al. 2005). Retrospektiv wurde die Platzierung des Jejunostomas bei 262 Patienten, die sich einer Operation am Ösophagus unterzogen, analysiert. Die

Anwendung wurde als sicher und mit einer extrem niedrigen Komplikationsrate identifiziert. Zusätzlich sei das Jejunostoma in der Lage eine angemessene Ernährungsunterstützung für einen längeren Zeitraum zu bieten (Sica et al. 2005). Die Kalorienzufuhr bei Patienten, die eine Woche oder länger via Jejunostoma ernährt wurden, umfasste 1800 bis 2700 Kalorien pro Tag (Delany et al. 1977). In einer prospektiven Kohortenstudie wurde der Nutzen und das Risiko der Jejunostomie bei Patienten, die sich einer Operation am oberen GIT unterzogen, untersucht. Es wurde festgestellt, dass 98 % der Patienten die Jejunostomie ab dem ersten postoperativen Tag (POD 1) tolerierten. 68 % der Patienten erreichten das durchschnittliche Kalorienziel von 1791 kcal (Chin et al. 2004). Ein geringerer Gewichtsverlust wurde mit einer Jejunostomie für 10 Tage nach Operationen am Ösophagus beobachtet (Cade 1990, Yeung et al. 1979). Zusätzlich verkürzte die Jejunostomie den Krankenhausaufenthalt für Patienten mit Eingriffen am oberen GIT (Swails et al. 1997, Barlow et al. 2011, Torres Junior, de Vasconcellos Santos und Correia 2014). Die Jejunostomie ist mit signifikant besseren klinischen Ergebnissen verbunden, wie beispielsweise einem geringeren Risiko für Morbidität und anastomotische Komplikationen (Barlow et al. 2011, Torres Junior, de Vasconcellos Santos, and Correia 2014). Insgesamt liefert das Jejunostoma im Vergleich zur TPN oder oralen Ernährung eine kontrollierte Energiemenge. Eine gezielte Nährstoffversorgung auch für Patienten mit Operationen am oberen GIT wird somit umsetzbar (Berkelmans et al. 2016).

### *1.3. frühe orale Ernährung*

Obwohl das Wissen über kurze perioperative Nüchternheitsperioden hoch ist, praktizieren 72 % der Anästhesisten noch immer die traditionelle Nüchternheitsnarkose ab Mitternacht und diese perioperative Nüchternheitsperiode übertrifft die Empfehlungen um ein Vielfaches (Denkyi 2020, Panebianco et al. 2020). Präoperative Fastenperioden sind somit weit verbreitet. Auch in der postoperativen Phase bleibt aus Sorge vor übermäßigem Volumen im Magen (Lopes et al. 2018) und damit verbundenen Risiko von Übelkeit, Erbrechen, Aspiration bis hin zur Pneumonie oder Anastomoseninsuffizienzen, Wunddehiszenzen, intraabdominale Infektionen und Fistelbildungen (Sands and Wexner 1999) die Nahrungskarenz aufrechterhalten, obwohl eine orale Ernährung innerhalb der ersten 48 Stunden nach Operation mit flüssiger oder weicher Kost durchführbar und

sicher ist (Lopes et al. 2018). Selbst nach Eingriffen am oberen GIT (Shoar et al. 2016) oder explizit nach Ösophagektomie (Sun et al. 2015, Weijs et al. 2016) oder Gastrektomie (Jo et al. 2011) ist die Durchführbarkeit bestätigt. Die Initialisierung der frühen oralen Ernährung sollte aber mit Vorsicht und der individuellen Toleranz entsprechend angeleitet werden (Weimann et al. 2017). In einer Metaanalyse von Willcutts *et al.* wird die frühe orale Ernährung als jede orale Ernährung, die vor dem Beginn des traditionellen Protokolls gegeben wird, definiert (Willcutts et al. 2016). Weiterhin zeigen sich durch flüssige Nahrung unmittelbar nach der Ösophagektomie nicht mehr Komplikationen als im Vergleich zum Standard wie Nahrungskarenz oder einer enteralen Ernährungsunterstützung (Sun et al. 2015, Weijs et al. 2016). Ähnliche Ergebnisse konnten auch nach kolorektalen Resektionen gefunden werden. Die frühzeitige flüssige Nahrungszufuhr am POD1 ist sicher und führt zu einer schnelleren Regeneration der Darmmobilität (Fujii et al. 2014). Eine schnellere Rekonvaleszenz konnte durch die frühe orale Ernährung detektiert werden (Shoar et al. 2016), deren Einnahme ohne jegliche Nebenwirkungen toleriert wurde (Jo et al. 2011). Auch nach Kolorektalchirurgie konnten junge Patienten nach Laparoskopie eine frühe postoperative Ernährung gut vertragen (Rohatiner et al. 2012), wobei kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der postoperativen Komplikationen festgestellt wurde (Fujii et al. 2014). Lassen *et al.* untersuchten, ob die orale Ernährung nach Belieben oder frühe enterale Ernährung ab POD 1 nach oberer GIT-Chirurgie möglich ist. Das Ergebnis ist, dass in der Gruppe, die frühzeitig oral ernährt wurde die Zeit bis zur Wiederaufnahme der Darmfunktion signifikant kürzer war und sich die Gesamtzahl der Komplikationen, sowie die Krankenhausverweildauer verringerte (Lassen et al. 2008). Diese Ergebnisse werden auch in der Metaanalyse von Willcutts *et al.* unterstrichen. Die Krankenhausverweildauer war in der frühen oralen Ernährungsgruppe signifikant verkürzt verglichen zur Kontrollgruppe. Wohingegen die Mortalitätsraten, die Notwendigkeiten von Reoperationen und dem Legen von nasogastralen Sonden, sowie die Häufigkeit von Anastomoseninsuffizienzen unbeeinflusst blieb (Willcutts et al. 2016).

#### 1.4. *Enhanced recovery after surgery oder Fast Track Surgery*

Die frühe orale Ernährung ist ein integraler Bestandteil des Enhanced recovery after surgery, kurz ERAS. Dies ist ein multimodaler, perioperativer Behandlungsansatz, der

von Professor Kehlet Ende des letzten Jahrtausends geprägt wurde (Kehlet 1997). Dieses Konzept wird auch unter den Begriffen Fast Track Surgery oder Multimodal Rehabilitation after Surgery verwendet (Nanavati and Prabhakar 2014). Eine zügige Rückkehr zur präoperativen Organfunktion und eine möglichst geringe Stressreaktion infolge chirurgischer Eingriffe sollen zu einer rascheren Erholung führen (Wilmore and Kehlet 2001). Zu den Bestandteilen des ERAS-Programms gehören u. a. eine Minimierung der Fastenperioden und kohlenhydrathaltige Getränke in der präoperativen Phase, sowie eine frühe orale Ernährung und eine frühe Mobilisierung in der postoperativen Phase (Mortensen et al. 2014, Pędziwiatr et al. 2018). Auch der intraoperativen Phase wird große Bedeutung zugeschrieben. Minimalinvasive Eingriffe und geringe Operationszeiten sind u. a. anzustreben. Somit wird die Notwendigkeit eines multidisziplinären Teams und deren abteilungsübergreifende Zusammenarbeit unterstrichen, welches vom Anästhesisten, über den Chirurgen und das Pflegepersonal, bis zum Physio- und Ernährungstherapeuten reichen sollte (Nanavati and Prabhakar 2014). Bestehende perioperative Managements, wie Darmvorbereitungen, ausgedehnte Fastenperioden und verzögerte Rückkehr zur oralen Nahrungsaufnahme infrage stellend, wurde ERAS nur zögerlich umgesetzt (Ljungqvist 2014), obschon die Wirksamkeit in geringeren Komplikationsraten, verkürzten Krankenhausverweildauern und einer zügigeren Rückkehr zur gewöhnlichen Darmfunktion bestätigt ist (Lassen et al. 2009, Eskicioglu et al. 2009, Ren et al. 2012, Thiele et al. 2015, Forsmo et al. 2016).

Eine signifikante Verkürzung der Krankenhausverweildauer durch die Einführung von ERAS bei kolorektal operierten Patienten ist beschrieben (Thiele et al. 2015, Ren et al. 2012, Forsmo et al. 2016). Eine Kohortenstudie, welche das ERAS-Protokoll im Jahr vor der Einführung von ERAS bei Patienten nach Ösophagektomie anwandte, führt zu einer kleinen, aber signifikanten Verringerung der Krankenhausverweildauer, während die Gesamtmorbidität nicht verändert wurde (Blom et al. 2013). Eine weitere Studie mit resezierten Ösophaguspatienten deckt eine signifikant kürzere Krankenhausverweildauer und eine schnellere Rückkehr zur gewöhnlichen Darmfunktion auf (Zhao, Cao und Cui 2014). Die Kosteneffizienz von ERAS wurde von Roulin *et al.* analysiert. Die Autoren verglichen 50 Patienten, die während der Einführung von ERAS behandelt wurden und 50 Patienten, die im Jahr vor der Einführung von ERAS therapiert wurden. Neben einer Verkürzung der Krankenhausverweildauer in der ERAS-Gruppe (7 Tage vs. 10 Tage) liegen die durchschnittlichen Einsparungen bei 1651 € pro Patient



(Roulin et al. 2013). Ein monetärer Vorteil durch die Implementierung des Protokolls wurde auch nach kolorektalen Operationen mit Kosteneinsparungen von 777,06 US-Dollar detektiert (Thiele et al. 2015). Übereinstimmend beschreibt eine Metaanalyse signifikant niedrigere Krankenhauskosten bei verbesserten Genesungsprotokollen als bei einer standardisiert ernährten Gruppe (Bond-Smith et al. 2016).

## 1.5. weitere Ergänzungen

### 1.5.1. Lipide

Die Gabe von Lipiden, wie mittelkettige Fettsäuren (MCT) oder langkettige Fettsäuren (LCT) wird als Nahrungsergänzung beschrieben. MCT besitzen 8 bis 12 Kohlenstoffatome, wohingegen LCT zwischen 12 und 21 Kohlenstoffatome besitzen. Zu den LCT gehören die mehrfach ungesättigten, essentiellen Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren, die nicht synthetisiert werden können und deshalb mit der Nahrung zugeführt werden müssen. Es werden zwei Familien der mehrfach ungesättigten Fettsäuren unterschieden. Zum einen die aus Linolsäure abgeleiteten Omega-6-Fettsäuren, wie die Gamma-Linolsäure (GLA) und die Arachidonsäure, zum anderen die aus der  $\alpha$ -Linolensäure abgeleiteten Omega-3-Fettsäuren, wozu auch die Eicosapentaensäure (EPA) und die Docosahexaensäure (DHA) gehören (Taugbøl et al. 1998). Insbesondere den mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren wird eine positive Wirkung zugeschrieben. Diese sind die Vorläufer der Eicosanoide, wie Prostaglandine, Prostazykline, Thromboxane und Leukotriene. Omega-3-Fettsäuren begrenzen die proinflammatorische Wirkung des Tumornekrosefaktors und der Interleukine 1 und 6, indem sie die Umwandlung von Linolsäure zu Arachidonsäure verlangsamen. Zudem wird somit die Eicosanoid-Produktion erhöht. Weiterhin können Omega-3-Fettsäuren über die Nahrungsaufnahme in die Zellmembranen integriert werden und dort befindliche Omega-6-Fettsäuren ersetzen (McCowen and Bistran 2003). Dieser Einbau von Omega-3-Fettsäuren erhöht die Flexibilität der Membranen (Chen, Wei Fei et al. 2005). Das klinische Ergebnis nach Chirurgie am GIT wurde durch die enterale oder parenterale Ernährung, angereichert mit Omega-3- und/ oder Omega-6-Fettsäuren aus Fischöl oder Sojaöl bestehend, beeinflusst (Ma et al. 2016, Huang et al. 2015). Dem entgegen steht eine Studie, die infolge von Ösophagektomien den Einfluss von EPA, GLA und Antioxidantien in der Studiengruppe mit einer isokalorischen, isonitrogenen Kontrolldiät

verglichen. Es wurden keine Unterschiede zu Komplikationsraten, Mortalitäten und Krankenhausverweildauern gefunden (Matsuda et al. 2017). Die Wirkung von Lipiden auf die Immunfunktion nach chirurgischen Eingriffen am GIT zeigte widersprüchliche Ergebnisse (Li et al. 2007, Li et al. 2008, Huang et al. 2015, Ma et al. 2015).

### *1.5.2. Aminosäuren*

Die Aminosäuren Glutamin, Alanin, Arginin und verzweigkettige Aminosäuren (BCAA) finden Anwendung in der Therapie von GIT-Patienten (Wu et al. 2015, Aliyazicioglu et al. 2013, Liu et al. 2012, Asprer et al. 2009, Gianotti et al. 2009, Sun et al. 2008, Oguz et al. 2007, Yao et al. 2005). Das Glutamin dient als Substrat für Enterozyten, Makrophagen und Lymphozyten. Ein Glutaminmangel kann die Lymphozytenfunktion beeinträchtigen, da Lymphozyten eine hohe Glutaminverwertung aufweisen (Chen, Wei Fei et al. 2005, Szpetnar et al. 2014). Die Instabilität des Glutamins erschwert die Herstellung einer Glutamin-Infusionlösung, weswegen eine stabile Dipeptidlösung mit Alanin-Glutamin als parenterale Ernährung Anwendung findet (Schröder et al. 1993). Der Aminosäure Arginin wird eine immunmodulierende Wirkung zugeschrieben, da sie stimulierend auf die Sekretion von Wachstumshormon, Glucagon und Insulin wirkt (Chen, Wei Fei et al. 2005). Die essentiellen Aminosäuren Valin, Leucin und Isoleucin gehören zu den BCAA. Diese regulieren die Synthese und den Abbau von Proteinen. Weiterhin dienen sie als Stickstoffquelle für die Synthese von Glutamin und Alanin (Szpetnar et al. 2014). Infolge kolorektaler Operationen konnte durch die Infusion von Aminosäuren eine Hemmung des Proteinabbaus, sowie eine Stimulation der Proteinsynthese erreicht werden (Donatelli et al. 2006). Bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose konnten BCAA den Proteinabbau reduzieren und den Ernährungszustand verbessern (Marchesini et al. 2003). Veränderungen in der Konzentration von Aminosäuren bei Karzinom-Patienten hängen u. a. von Art und Stadium der Krebserkrankung, der Behandlung, dem Alter des Patienten und der Ernährung ab (Szpetnar et al. 2014).

### *1.5.3. immunmodulierende Diät*

Die Gabe von immunmodulierender Diät und deren Nutzen für die Patienten infolge von chirurgischer Eingriffe wird häufig diskutiert (Bharadwaj et al. 2016). Die am häufigsten untersuchten Ergänzungen zeichnen sich durch erhebliche Mengen von Arginin, Omega-3-Fettsäuren und Nukleotiden aus (McCowen and Bistrian 2003). Der Begriff wird oft mit der Trinknahrung von Nestlé assoziiert („Impact“). Der Hersteller wirbt auf seiner

Webseite mit einem Lebensmittel für „besondere medizinische Zwecke“ und einer Eignung zum „perioperativen Diätmanagement bei größeren chirurgischen Eingriffen und/ oder bei bestehender Mangelernährung“. Die Zusammensetzung von Impact gibt der Hersteller mit reich an Arginin, Omega-3-Fettsäuren und RNS-Nukleotiden an (Nestlé 2020). Wobei Arginin eine bedingt essenzielle Aminosäure ist, deren endogene Synthese bei Krankheit eingeschränkt sein kann (McCowen and Bistran 2003). Der Aminosäure werden positive Effekte auf die Immunantwort zugeschrieben, indem die Kollagensynthese und die T-Zell-Antwort verbessert wird. Mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäuren wird ein anti-inflammatorischer Effekt zuteil, welcher wiederum die Wundheilung und die Immunantwort verbessert (Guan, Chen and Huang 2019). Nukleotide sind reichlich in der Muttermilch zu finden und könnten immunmodulierend bei Säuglingen wirken (McCowen and Bistran 2003). RNA wird eine Verbesserung der Abwehrmechanismen nachgesagt (Guan, Chen and Huang 2019), obwohl dies keine Humanstudien belegen konnten (McCowen and Bistran 2003). Schließlich konnte nachgewiesen werden, dass die Krankenhausverweildauer durch die immunmodulierende Diät gesenkt wurde (Thornblade et al. 2017) und durch die verbesserte Immunantwort zusätzlich zur verkürzten Krankenhausverweildauer, auch weniger Komplikationen und sinkende Mortalitätsraten nachgewiesen werden konnten (Chen et al. 2005). Die Studie von Chen *et al.* gibt zudem einen umfassenden Eindruck bezüglich der Immunparameter, wie das CD4/CD8-Verhältnis, IL-2-, IL-6- und TNF- $\alpha$ -Werte. Die Autoren kommt zu der Schlussfolgerung, dass die immunmodulierende Diät die Abwehrmechanismen fördert (Chen et al. 2005).

#### 1.5.4. Kohlenhydrate

Ausgedehnte Nüchternheit ist mit einer stärker ausgeprägten Stressreaktion und einer verzögerten postoperativen Erholung verbunden (Schricker und Lattermann 2015). Der Ansatz, dass präoperativ gegebene Kohlenhydrate anstelle von ausgedehnten Fastenperioden den postoperativen Metabolismus, wie eine ausgeprägte Insulinresistenz nach Operationen verbessern können, ist nicht neu. Bereits 1994 wird durch das Fasten der Glykogenabbau beschrieben, welcher zu einer veränderten Stressantwort führen kann (Ljungqvist et al. 1994). Insulin gilt als das wichtigste anabole Hormon. Infolge einer Operation vermindert sich die Insulinsensitivität. Es entwickelt sich eine Resistenz gegen die Wirksamkeit von Insulin im Glukosestoffwechsel. Die anabolen Wirkungen des Insulins werden gehemmt. Das Ausmaß der postoperativen Insulinresistenz bestimmt

neben der Art und Dauer des chirurgischen Eingriffs, sowie dem perioperativen Blutverlust die Krankenhausverweildauer (Thorell, Nygren und Ljungqvist 1999). Eine Verbesserung der Insulinresistenz am POD 1 kann durch die präoperative orale Gabe von Kohlenhydraten erzielt werden. Die Insulinsensitivität wurde in der Kohlenhydratgruppe besser erhalten, verglichen zur Kontrollgruppe, die ein gesüßtes Placebo-Getränk erhielt (Soop et al. 2001). Aufgrund des vermeintlichen Aspirationsrisikos, waren Fastenperioden von 12 - 18 Stunden der Standard (Schreiner 1998). Dabei wird der Magen nach 90 Minuten entleert, unabhängig davon ob Wasser oder ein kohlenhydrathaltiges Getränk zu sich genommen wurde (Nygren et al. 1995). Laut Guideline der European Society of Anaesthesiology stellen lange Fastenperioden eine ungeeignete Vorbereitung auf den Stress eines chirurgischen Eingriffs dar. Das Trinken ist bis 2 Stunden vor Operation anzustreben. Die Einnahme kohlenhydratreicher Getränke, die vorwiegend Maltodextrine enthalten, seien selbst für Diabetiker bis 2 Stunden vor der Operation sicher (Smith et al. 2011). Auch Weimann *et al.* beschreiben eine abgemilderte Stressreaktion infolge einer präoperativen oralen Ernährung bis 6 Stunden und der Verabreichung komplexer Kohlenhydrate vor der Operation (Weimann et al. 2017).

### 1.6. *Ziele dieser Arbeit*

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, sich dem Bedarf ernährungstherapeutischer Unterstützung für Patienten mit gastrointestinalen Operationen zu widmen. Weiterhin soll durch die Zusammenfassung und Auswertung der am häufigsten untersuchten Ernährungsinterventionen jene Nahrungsergänzungen identifiziert werden, die die bestmöglichen Effekte auf die klinischen Ergebnisse, Krankenhausverweildauer und Komplikationen erzielen. Es folgt die Analyse der Wirkung von früher oraler Ernährung, der Gabe von Lipiden, der Ergänzung mit Aminosäuren, der Gabe von immunmodulierender Diät und der präoperativen Gabe von kohlenhydrathaltigen Getränken. Die Ergebnisse sollen im Hinblick auf ihre Vereinbarkeit mit dem Inhalt und den Empfehlungen von bereits veröffentlichter Studien diskutiert werden. Diese Studie erfolgte nach bestem Wissen und Gewissen.

## 2. METHODIK

### 2.1. Suchstrategie

Diese Metaanalyse wurde gemäß des Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention (Higgins et al. 2019) und Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis (PRISMA) durchgeführt (Moher et al. 2010). Die PRISMA-Checkliste umfasst 27 Punkte und wird durch ein vierstufiges Flussdiagramm ergänzt, mit deren Hilfe eine verbesserte Berichterstattung von systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen möglich werden soll (Liberati et al. 2009). Potenzielle Studien wurden in den elektronischen Datenbanken von MEDLINE und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) gesucht. Es wurden Studien, die im Zeitraum zwischen 1995 und Dezember 2019 veröffentlicht wurden, gescreent. Die Suchstrategie erfolgte mit den Kombinationen der in Tabelle 1 aufgeführten Suchbegriffe. Sprachbeschränkungen gab es insoweit, als dass nur englisch- oder deutschsprachige Studien in die Analyse einbezogen wurden. Die Suchstrategie wurde von drei Wissenschaftlern (Dr. Tilo Wunsch, Janina Quint, Anne Siebert) durchgeführt, wobei keine Verblindung hinsichtlich der Autoren, Institutionen oder Journals der jeweiligen Studien erfolgte.

Tabelle 1: Suchbegriffe für die Datenbankrecherche

Beschreibungen und Suchbegriffe	
Patienten	"Patients with gastrointestinal surgery" ODER "intestinal surgery" ODER "colorectal surgery" ODER "esophageal cancer surgery" ODER "gastric cancer surgery" ODER "surgery"
Intervention	"Nutrition" ODER "carboloading" ODER "carbohydrate loading" ODER "early oral nutrition" ODER "early oral feeding" ODER "immune nutrition" ODER "immune enhancing nutrition" ODER "amino acids" ODER "lipids" ODER "fatty acids"
Vergleiche	Comparison between Patients UND Intervention
Ergebnisse	Morbidity ("complications"), length of hospital stay ("length of hospital stay" ODER "hospitalization")

### 2.2. Einschluss- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien wurden auf PICOS (population, intervention, comparison, outcome and study design) gestützt: (P) Patient\*innen im Alter von  $\geq 18$  Jahren, die sich elektiven Operationen am oberen, unteren oder GIT im Allgemeinen unterziehen; (I)

Interventionsgruppe, die entweder früh oral ernährt wurde, mit kohlenhydrathaltiger Ergänzung, Gabe von Lipiden, Aminosäuren oder immunmodulierende Diät unterstützt wurde (Tabelle 2); (C) Kontrollgruppe ohne Nahrungsergänzungsmittel, mit Placebo oder einer Ergänzung mit geringeren Anteilen der jeweiligen Ergänzung; (O) Die Hauptstudien-Outcomes sind Gesamtkomplikationen und Krankenhausverweildauer; (S) RCT. Das PICO(S)-Modell hilft beim Präzisieren der Formulierung klinischer Fragen und deren Strukturierung, weil das Ergebnis und die Schlüsselbegriffe für die Datenbankrecherche klar definiert werden (Eriksen and Frandsen 2018).

Tabelle 2: Ergänzungen in den Interventionsgruppen

Analyse	Ergänzung
frühe orale Ernährung	mindestens Flüssigkeiten ab POD 1-2
Lipide	Omega-3-Fettsäuren, EPA, DHA, Olivenöl, Sojaöl, Fischöl, Omega-6-Fettsäuren, MCT/LCT
Aminosäuren	BCAA, L-Alanin-L-Glutamin, L-Glutamin-L-Arginin
immunmodulierende Diät	Arginin, Glutamin, EPA, DHA, RNA
Kohlenhydrate	kohlenhydrathaltiges Getränk bis 2 Stunden vor OP

Die Gesamtkomplikationen umfassten infektiöse und nicht-infektiöse Komplikationen. Die Krankenhausverweildauer wurde definiert als postoperativer Zeitraum bis zur Krankenhausentlassung. Im Falle mehrerer Interventionsgruppen in einer Studie wurden jene verglichen, die sich nur in der Intervention unterschieden, um die bestmögliche Vergleichbarkeit zuzulassen und ein Overreporting unter Berücksichtigung des Cochrane-Handbuchs zu vermeiden (Higgins et al. 2019). Kontrollgruppen mit vergleichbarer, beispielsweise isokalorischer Behandlung zu den Interventionsgruppen wurden, wenn möglich, gewählt. Subgruppenanalysen wurden, vorausgesetzt  $n \geq 3$ , durchgeführt für verschiedene Resektionsorte (oberer, unterer, gesamter GIT), verschiedene Zeitpunkte der Nahrungsergänzung (prä-, post-, perioperativ) und verschiedene Kontrollbedingungen (Kontrollgruppe mit Supplementen, Kontrollgruppe ohne Supplemente).

Bei alleiniger Angabe von Mittelwerten ohne Standardabweichung wurde versucht den Kontakt zum Autor per E-Mail herzustellen. Blieb eine Antwort aus, wurden diese Studien zusätzlich zu Studien mit Angabe von IQR oder Median und Minimum-Maximum-Werten von der Metaanalyse ausgeschlossen. Eine Berechnung wäre, laut statistischer Beratung zu ungenau. Zusätzlich wurde der Kontakt zum Autor per E-Mail aufgenommen, wenn hinsichtlich der Komplikationen Mehrfachnennungen zu erkennen waren. D.h. ein Patient

konnte beispielsweise infektiöse und nicht-infektiöse Komplikationen erfahren haben. Weitere Ausschlusskriterien waren keine Daten zu den beiden Haupt-Outcomes (Krankenhausverweildauer und/ oder Komplikationen), keine GIT-Operationen (u. a. auch Pankreas, Gallengang, Gallenblase, Leber oder Herz), klinische Studien, Reviews und fehlender Zugang zur kompletten Studie (nur Abstrakts). Keine Berücksichtigung fanden Studien, die in anderen Sprachen als Englisch oder Deutsch veröffentlicht wurden und nicht humane Studienteilnehmer betrachteten. Drei Wissenschaftler (Dr. Tilo Wunsch, Janina Quint, Anne Siebert) bestimmten unabhängig voneinander die Eignung einer Studie und bei Unstimmigkeiten wurden jene diskutiert bis Konsens erreicht wurde.

### *2.3. Datenextraktion und Untergruppenbildung*

Die Daten wurden aus den ausgewählten Studientexten unter Verwendung eines vorgegebenen Datenformulars des Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Version 25; IBM SPSS, Armonk, New York, USA) abgerufen, um benötigte Daten zu extrahieren und Dopplungen zu erkennen und auszuschließen. Diese Metaanalyse wurde in einem 2-stufigen Ansatz durchgeführt. Zunächst wurden Untergruppen nach der Art der Operation gebildet, sodass folgende Untergruppen entstanden: 1) gesamter GIT, 2) oberer GIT, 3) unterer GIT. Wobei der obere GIT Ösophagus, Magen und Duodenum umfasst und zum unteren Jejunum, Ileum, Caecum, Kolon, Sigmoid und Rektum zählen. Infolgedessen wurden weitere Untergruppen bezüglich der Interventionen gemäß a) früher oraler Ernährung, b) Gabe von Lipiden, c) Gabe von Aminosäuren, d) immunmodulierender Diät und e) kohlenhydrathaltiger Getränke gebildet. Anschließend wurden alle Informationen sorgfältig aus den enthaltenen Publikationen für Untergruppen nach vordefinierten Kriterien extrahiert. Dies geschah wie folgt: Erstautor, Erscheinungsjahr, Ernährungsintervention und -kontrolle, Beginn der Ernährungsintervention, Art der Operation, Anzahl der Patienten, Alter, Geschlecht und in die Metaanalyse einbezogene Studiendaten (Krankenhausverweildauer und/ oder Komplikationen). Weitere Subgruppenanalysen erfolgten nur, wenn mindestens drei Studien detektiert wurden. Erneut überprüften drei Wissenschaftler (Dr. Tilo Wunsch, Janina Quint, Anne Siebert) unabhängig voneinander die ursprüngliche Datenerhebung auf Vollständigkeit, wobei auch hier mögliche Meinungsverschiedenheiten diskutiert wurde bis Konsens erreicht wurde.

## *2.4. Bewertung des Risiko von Bias*

Die Bewertung des Verzerrungsrisikos der eingeschlossenen Studien basierte auf den Empfehlungen des Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Higgins and Green 2011). Das Risiko von Bias wurde anhand von sechs Elementen bewertet: Selectionbias, Allocationbias, Performancebias, Detectionbias, Attritionbias und Reportingbias. Hierbei wurde das Risiko als „hoch“ eingestuft, wenn den Anforderungen nicht angemessen nachgekommen wurde, als „niedrig“ eingestuft, wenn allen Anforderungen angemessen nachgekommen wurde oder als „unklar“ eingestuft, wenn aufgrund ungenügender Daten keine Beurteilung möglich war.

## *2.5. Statistische Auswertung*

Die Studien wurden mit einer SPSS Statistiktabelle (Version 22) gesammelt und untersucht. Die statistische Auswertung und Erstellung von Plots erfolgte mit der R Studio Software. Tabellen und Abbildungen wurden mithilfe von Microsoft Excel und Powerpoint erstellt. Rücksprache mit einem Statistiker wurde gehalten.

Der Interventionseffekt wurde als Mittelwertdifferenz (MD) für die kontinuierliche Outcome-Länge der Krankenhausverweildauer und als relatives Risiko (RR) für die dichotome Outcome-Komplikationsrate mit ihren jeweiligen 95 %-Konfidenzintervallen (KI) ausgedrückt. Das RR oder die MD wurden berechnet und mitsamt 95 % KI in Forest Plots grafisch dargestellt. Mithilfe des Forest Plots können die Effekte der einzelnen Studien und des gepoolten Effektes mit ihren jeweiligen KI abgebildet werden. Hierbei wird der Effekt der einzelnen Studien in Form eines Quadrates, der gepoolte Gesamteffekt als Raute und die Konfidenzintervalle als Waagerechte durch die Quadrate bzw. als Breite der Raute dargestellt. Für alle Analysen von RR, MD und KI wurde das Random-Effekt-Modell angewendet, um zu gewährleisten, dass alle Effektgrößen in der geschätzten Zusammenfassung dargestellt werden. Sehr kleine Studien werden ausreichend evaluiert, indem ihnen ein angemessenes Gewicht zuteilwird. Anders als es in einer Fixed-Effekt-Analyse der Fall wäre (Borenstein et al. 2010). Weiterhin ist davon auszugehen, dass es sich bei allen Versuchen um verschiedene Populationen handelt, wodurch die Anwendung des Random-Effekt-Modells gestützt wird.



Die Heterogenität wurde mit dem Q-Test, sowie dem statistischen Wert  $p$  bewertet. Ein  $p$ -Wert  $> 0,10$  wurde als Heterogenität gewertet. Die Kategorisierung des Ausmaßes der Heterogenität erfolgte mit dem statistischen Wert  $I^2$ . Der Wert  $I^2$  ist die Quantifizierung der nicht zufallsbedingten, sondern statistisch heterogenen Höhe der Schwankungen der gepoolten Studien als Prozentsatz. Hierbei gilt  $I^2 > 25\%$  als moderate,  $I^2 > 50\%$  als erhebliche und  $I^2 > 75\%$  als beträchtliche Heterogenität (Higgins et al. 2003).

In allen Analysen wurden  $P$ -Werte  $< 0,05$  als statistisch signifikant betrachtet. Ein Publikationsbias liegt vor, wenn Studien mit statistisch signifikantem Ergebnis durch die fehlende Publikation kleiner Studien mit nicht-signifikantem Ergebnis unplausibel überwiegen. Die visuelle Analyse von Publikationsbias ist im Trichterdiagramm (Funnel Plot) möglich. In Trichterdiagrammen werden die Effektschätzer der Einzelstudien auf der  $x$ -Achse gegen ihre Standardfehler bzw. Varianzen auf der  $y$ -Achse abgebildet. Eine Streuung um den gepoolten Effektschätzer (gestrichelte Linie) ist geringer bei Effekten von Studien mit kleinem Standardfehler bzw. kleiner Varianz. Eine kleine Varianz ergibt sich durch eine große Anzahl von Studienteilnehmern. Resultierend ergäbe sich bei normaler statistischer Streuung ein symmetrischer, umgekehrter Trichter durch die Streuung der einzelnen Effekte um den gepoolten Gesamteffekt (Ressing, Blettner und Klug 2009). Trichterdiagramme wurden erstellt und mittels gewichteter linearer Regressionsanalyse als Indikator für die Publikationsbias auf Asymmetrie getestet (Sterne und Egger 2001). Sie wurde nur bei Analysen mit  $n \geq 10$  Studien durchgeführt, da eine Analyse im Trichterdiagramm nur dann funktioniert (Sauerland 2004). Die Trichterdiagramme sind im jeweiligen Abschnitt zu finden.

### **3. ERGEBNISSE**

#### *3.1. Literaturrecherche, Risiko von Bias und alle MD/ RR*

In der Abbildung 1 ist der Selektionsprozess zu finden. Auf der Grundlage der Suchterme wurden eingangs 3987 Studien identifiziert. Infolge des Ausschlusses von doppelt gefunden und nicht englisch- oder deutschsprachigen Studien blieben 2242 Studien, von welchen weitere 1269 ausgeschlossen wurden, weil sie u. a. keine RCT oder Humanstudien waren. Nach der Überprüfung des Titels, Abstrakts und folgend der gesamten Arbeiten wurden schließlich 62 randomisiert kontrollierte Studien in diese Metaanalyse aufgenommen. Sie wurden zwischen 1995 und Dezember 2019 veröffentlicht, erfüllten die Einschlusskriterien und führten zu insgesamt 5886 Patienten. Die Stichprobengröße reichte von 14 bis 428 Patienten pro Studie. Für die einzelnen Ergänzungen wurden folgende Studien identifiziert; 14 Studien für frühe orale Ernährung, 6 kohlenhydrathaltige Getränke, 17 immunmodulierende Diät, 17 Lipide und 8 Aminosäuren. Die Merkmale der Studien sind in den Übersichtstabellen mit allen eingeschlossenen Studien im jeweiligen Abschnitt der Ergänzungen dargestellt (Tabellen 4, 5, 6, 7, 8).

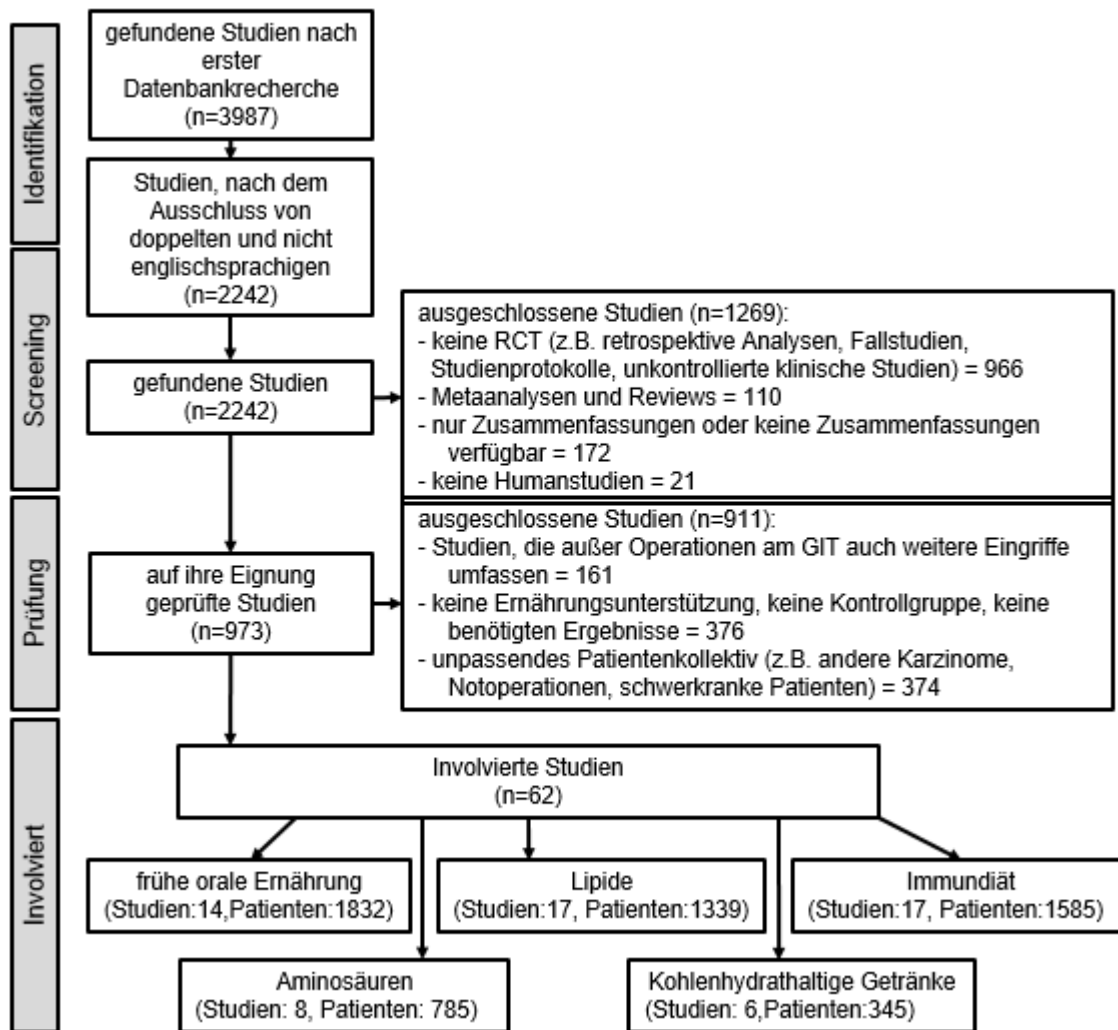


Abbildung 1: Flussdiagramm gemäß PRISMA

Die Schlussfolgerungen der Qualitätsbewertung der 62 involvierten Studien ist in Abbildung 2 und 3 dargestellt. Drei Wissenschaftler (Dr. Tilo Wünsch, Janina Quint, Anne Siebert) bewerteten unabhängig voneinander das Risiko einer Verzerrung und diskutierten abweichende Einschätzungen bis Einigkeit bestand.

Gemäß den dargestellten Ergebnissen zeigten einige Studien kein Risiko für Verzerrungen (Wu et al. 2015, Sun et al. 2008, Yao et al. 2005). Außer in einer Studie (Behrns et al. 2000) berichteten alle Studien über eine zufällige Einteilung der Gruppen und eine Vergleichbarkeit der Patienten hinsichtlich des Alters, der Erkrankungen und des Ernährungszustands, wodurch das Risiko von Selectionbias demnach als gering zu bewerten war. Das Risiko von Allocationbias ist mit einem geringen bis unklaren Verzerrungsrisiko behaftet, da Angaben über die verdeckte Gruppenzuteilung in fünf

Studien fehlten (Gao et al. 2019, Wang et al. 2019, Wang et al. 2013, Jiang et al. 2010, Aiko et al. 2008). Der Performancebias wurde in 30 Studien als hoch und in 7 Studien als unklar bewertet. In nur 3 Studien wurde das Risiko von Detectionsbias als gering eingeschätzt (Wu et al. 2015, Sun et al. 2008, Yao et al. 2005), wohingegen 43 Studien ein unklares und 16 Studien ein hohes Risiko aufwiesen. Dies ist insbesondere der fehlenden Verblindung des Studienpersonals geschuldet. Eine Studie zeigt ein unklares Risiko für Attritionsbias, sie enthielt eine unvollständige Berichterstattung (Helminen, Raitanen und Kellosalo 2007). Die restlichen 61 Studien haben ein geringes Risiko für Attritionsbias. Hinsichtlich der Reportingbias, der selektiven Berichterstattung hatten alle der 62 involvierten Studien ein geringes Risiko.

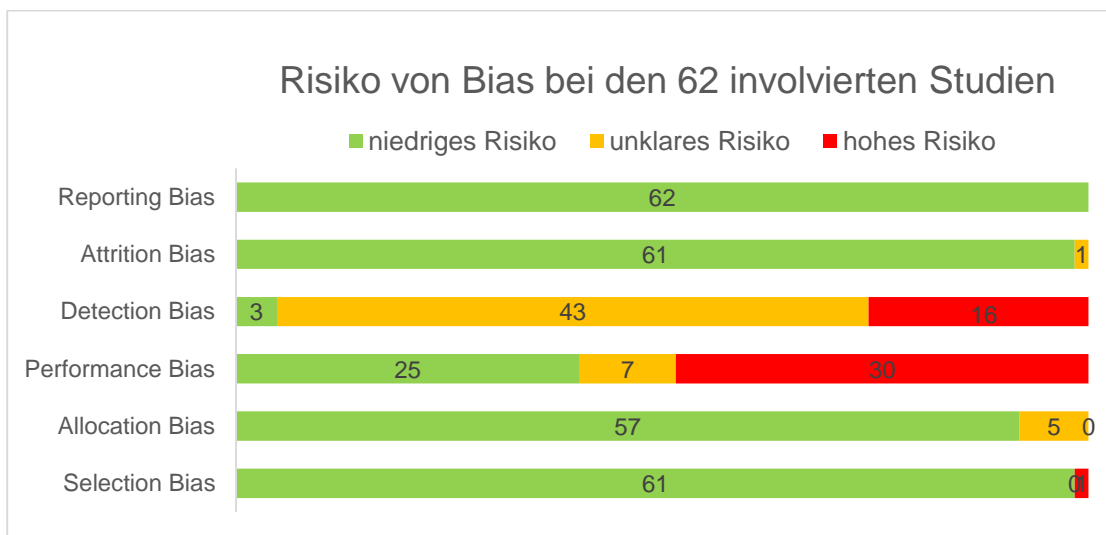


Abbildung 2: Risiko von Bias - Zusammenfassung aller analysierten Studien

Ergänzung	Studie	Selectionbias	Allocationbias	Performancebias	Detectionbias	Attritionbias	Reportingbias
frühe orale Ernährung	Reissman et al. 1995	●	●	●	●	●	●
	Behrns et al. 2000	●	●	●	●	●	●
	Feo et al. 2004	●	●	●	●	●	●
	Zhou et al. 2006	●	●	●	●	●	●
	Dag et al. 2011	●	●	●	●	●	●
	Hur et al. 2011	●	●	●	●	●	●
	da Fonseca et al. 2011	●	●	●	●	●	●
	Lidder et al. 2013	●	●	●	●	●	●
	Pragatheeswarane et al. 2014	●	●	●	●	●	●
	Mahmoodzadeh et al. 2015	●	●	●	●	●	●
	Shimizu et al. 2018 */**	●	●	●	●	●	●
	Gao et al. 2019	●	●	●	●	●	●
	Nematihonar et al. 2019	●	●	●	●	●	●
	Wang et al. 2019	●	●	●	●	●	●
Lipide	Bellantone et al. 1999	●	●	●	●	●	●
	Chen et al. 2005	●	●	●	●	●	●
	Ryan et al. 2009	●	●	●	●	●	●
	Jiang et al. 2010	●	●	●	●	●	●
	Mackay et al. 2011	●	●	●	●	●	●
	Ma et al.2012	●	●	●	●	●	●
	Sultan et al. 2012	●	●	●	●	●	●
	Wang et al. 2012	●	●	●	●	●	●
	Zhu et al. 2012	●	●	●	●	●	●
	Aliyazicioglu 2013	●	●	●	●	●	●
	De Miranda Torrinhas et al. 2013	●	●	●	●	●	●
	Wang et al. 2013	●	●	●	●	●	●
	Sorensen et al. 2014	●	●	●	●	●	●
	Wei et al. 2014	●	●	●	●	●	●
	Wu et al. 2014	●	●	●	●	●	●
	Healy et al. 2017	●	●	●	●	●	●
Ida et al. 2017	●	●	●	●	●	●	
AS	Yao et al. 2005	●	●	●	●	●	●
	Oguz et al. 2007	●	●	●	●	●	●

Ergänzung	Studie	Bias-Risikofaktoren					
		Selectionbias	Allocationbias	Performancebias	Detectionbias	Attritionbias	Reportingbias
	Sun et al. 2008	●	●	●	●	●	●
	Asprer et al. 2009	●	●	●	●	●	●
	Gianotti et al. 2009	●	●	●	●	●	●
	Liu et al. 2012	●	●	●	●	●	●
	Aliyazicioglu et al. 2013	●	●	●	●	●	●
	Wu et al. 2015	●	●	●	●	●	●
immunmodulierende Diät	Braga et al. 2002*/**	●	●	●	●	●	●
	Ates et al. 2004	●	●	●	●	●	●
	Farreras et al. 2005	●	●	●	●	●	●
	Yao et al. 2005	●	●	●	●	●	●
	Xu et al. 2006	●	●	●	●	●	●
	Finco et al. 2007	●	●	●	●	●	●
	Helminen et al. 2007	●	●	●	●	●	●
	Sakurai et al. 2007	●	●	●	●	●	●
	Aiko et al. 2008	●	●	●	●	●	●
	Fujitani et al. 2012	●	●	●	●	●	●
	Barker et al. 2013	●	●	●	●	●	●
	Marano et al. 2013	●	●	●	●	●	●
	Moya et al. 2016	●	●	●	●	●	●
	Manzanares Campillo et al. 2017	●	●	●	●	●	●
	Mudge et al. 2018	●	●	●	●	●	●
	Scislo et al. 2018	●	●	●	●	●	●
Li et al. 2019	●	●	●	●	●	●	
Kohlenhydrate	Noblett et al. 2006	●	●	●	●	●	●
	Kaška et al. 2010	●	●	●	●	●	●
	Zelić et al. 2012	●	●	●	●	●	●
	Lidder et al. 2013	●	●	●	●	●	●
	Pexe-Machado et al. 2013	●	●	●	●	●	●
	Rizvanović et al. 2019	●	●	●	●	●	●

Abbildung 3: Risiko von Bias in den einzelnen Studien

AS – Aminosäuren, ● niedriges Risiko, ● hohes Risiko, ● unklares Risiko

Alle in den folgenden Abschnitten dieser Metaanalyse beschriebenen Ergebnisse bezüglich der Krankenhausverweildauer und der Komplikationsraten sind mit MD oder RR und dem dazugehörigen 95 % KI abgebildet und zusammenfassend in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Zusammenfassung der MD und RR

	frühe orale Ernährung	Lipide	Aminosäuren	Immunonutrition	Kohlenhydrate
<b>KHVD GIT</b>	MD -1,82 95% KI -2,64 bis -1,00	MD -1,28 95% KI -2,40 bis -0,19	MD -1,08 95% KI -2,33 bis 0,17	MD -1,63 95% KI -2,56 bis -0,69	-
<b>KHVD oberer GIT</b>	-	-	-	MD -3,05 95% KI -4,00 bis -2,06	-
<b>KHVD unterer GIT</b>	MD -2,02 95% KI -3,30 bis -0,74	MD -2,52 95% KI -5,50 bis 0,42	-	MD -1,22 95% KI -3,12 bis 0,68	-
<b>KHVD präoperativ</b>	-	-	-	MD -2,38 95% KI -3,40 bis -1,40	-
<b>KHVD perioperativ</b>	-	-	MD -1,06 95% KI -2,74 bis 0,63	MD -0,88 95% KI -2,79 bis 1,04	-
<b>KHVD postoperativ</b>	-	MD -1,61 95% KI -3,20 bis 0,01	-	MD -2,11 95% KI -3,70 bis -0,55	-
<b>KHVD GIT alleinig Glutamin</b>	-	-	MD -1,56 95% KI -3,17 bis 0,06	-	-
<b>KHVD supplementierte Ktr.</b>	-	-	-	MD -2,36 95% KI -3,20 bis -1,55	-
<b>Ktr. ohne Supplemente</b>	-	-	-	MD -0,52; 95% KI -2,16 bis 1,12	-
<b>Komplikationen GIT</b>	RR 0,85 95% KI 0,63 bis 1,13	RR 0,85 95% KI 0,68 bis 1,07	RR 0,60 95% KI 0,32 bis 1,11	RR 0,83 95% KI 0,65 bis 1,06	-
<b>Komplikationen oberer GIT</b>	RR 1,33 95% KI 0,88 bis 2,00	RR 0,91 95% KI 0,68 bis 1,21	-	RR 0,86 95% KI 0,58 bis 1,28	-
<b>Komplikationen unterer GIT</b>	RR 0,70 95% KI 0,45 bis 1,09	RR 0,91 95% KI 0,60 bis 1,40	-	RR 0,85 95% KI 0,55 bis 1,30	RR 0,89 95% KI 0,60 bis 1,33
<b>Komplikationen präoperativ</b>	-	-	-	RR 0,80 95% KI 0,50 bis 1,30	-
<b>Komplikationen perioperativ</b>	-	-	RR 0,49 95% KI 0,14 bis 1,74	RR 1,05 95% KI 0,87 bis 1,30	-
<b>Komplikationen postoperativ</b>	-	RR 0,84 95% KI 0,60 bis 1,17	-	RR 0,54 95% KI 0,29 bis 1,02	-
<b>Komplikationen GIT alleinig Glutamin</b>	-	-	RR 0,59 95% KI 0,23 bis 1,54	-	-
<b>Komplikationen supplementierte Ktr.</b>	-	-	-	RR 0,62 95% KI 0,36 bis 1,09	-
<b>Komplikationen Ktr. ohne Supplemente</b>	-	-	-	RR 0,97 95% KI 0,75 bis 1,20	RR 0,92 95% KI 0,52 bis 1,64

KHVD – Krankenhausverweildauer, Ktr. - Kontrollgruppe

### 3.2. frühe orale Ernährung

Der Begriff frühe orale Ernährung umschreibt die Auswirkungen von zeitnah nach Operation verabreichter flüssiger Nahrung oder fester Nahrung am POD 1 oder 2. In dieser Analyse begannen 13 von 14 Studien mit der frühen oralen Ernährung am POD 1, die andere an POD 2. In den eingeschlossenen Studien wurden Gruppen, die frühe orale Ernährung erhielten mit Kontrollgruppen verglichen. Die Kontrollgruppen erhielten entweder eine standardisierte Krankenhausdiät, enterale Ernährungsunterstützung oder aromatisierte Placebo-Getränke. Von allen eingeschlossenen Studien spezifizierten nur sieben Studien die genaue Energieaufnahme (Tabelle 4).

14 randomisierte Studien mit insgesamt 1832 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien für die frühe orale Ernährung. Der Stichprobenumfang der eingeschlossenen Studien variierte von 44 bis 316 Patienten. Eine Übersicht aller involvierten Studien ist der Tabelle 4 zu entnehmen. Wobei zwei separate Studiengruppen (totale und distale Gastrektomie) von Shimizu *et al.* in die Analyse einbezogen wurden, da beide für diese Analyse verwertbar waren (Kennzeichnung mit \* und \*\*).



Tabelle 4: Überblick aller involvierter Studien (frühe orale Ernährung)  
(Sortierung nach Publikationsjahr)

Autor	Jahr	Ort der Resektion	n Studie	Behandlung Studie	Energiemenge	n Ktr	Behandlung Kontrolle	Behandlungsdauer
Gao et al.	2019	oberer GIT	101	ab POD 2 Flüssigkeiten, ab POD 3 weiche Kost	keine Angabe	97	Magensonde bis zum ersten Flatus	keine Angabe
Nematihonar et al.	2019	unterer GIT	54	ab POD 1 Flüssigkeiten, spätestens an POD 2 gewöhnliche Diät	keine Angabe	54	Konventionelles Ernährungsmanagement	keine Angabe
Wang et al.	2019	oberer GIT	51	ab POD 1 Flüssigkeiten, POD 2-6 zusätzlich weiche Kost	keine Angabe	49	ab POD 4 Flüssigkeiten	6 Tage
Shimizu et al.*	2018	oberer GIT	70	ab POD 1 orale Nahrungsaufnahme	etwa 1000 kcal an POD 7	84	Konventionelles Ernährungsmanagement	3 Tage
Shimizu et al.**	2018	oberer GIT	32	ab POD 1 orale Nahrungsaufnahme	etwa 1500 kcal an POD 7	30	Konventionelles Ernährungsmanagement	3 Tage
Mahmoodzadeh et al.	2015	oberer GIT	54	ab POD 1 gezuckerter Tee, 500ml Suppe alle 8 Stunden	keine Angabe	55	Konventionelles Ernährungsmanagement	keine Angabe
Pragatheeswarane et al.	2014	GIT	60	postoperativ Flüssigkeiten, ab POD 3 feste Nahrung	keine Angabe	60	Konventionelles Ernährungsmanagement	keine Angabe
Lidder et al.	2013	unterer GIT	27	ab POD 1 Getränke	450 kcal/ Tag	30	Placebo-Getränke	bis zur Entlassung
da Fonseca et al.	2011	unterer GIT	24	ab POD 1 Flüssigkeiten	keine Angabe	26	Konventionelles Ernährungsmanagement	keine Angabe
Dag et al.	2011	unterer GIT	99	ab POD 1 feste Nahrung	keine Angabe	100	Konventionelles Ernährungsmanagement	keine Angabe
Hur et al.	2011	oberer GIT	28	ab POD 1 Wasser, ab POD 2 Flüssigkeiten, ab POD 3 weiche Kost	860 kcal/ Tag	26	ab POD 4 Flüssigkeiten	bis zur Entlassung

Fortsetzung  
Tabelle 4

Autor	Jahr	Ort der Resektion	n Studie	Behandlung Studie	Energiemenge	n Ktr	Behandlung Kontrolle	Behandlungsdauer
Zhou et al.	2006	unterer GIT	161	ab POD 1 orale Nahrungsaufnahme	keine Angabe	155	Magensonde bis zum ersten Flatus	keine Angabe
Feo et al.	2004	unterer GIT	50	ab POD 1 Flüssigkeiten und weiche Kost	keine Angabe	50	Magensonde bis zum ersten Flatus	keine Angabe
Behrns et al.	2000	GIT	27	ab POD 2 Flüssigkeiten	624 kcal/ 800ml	17	Konventionelles Ernährungsmanagement	bis zur Entlassung
Reissman et al.	1995	unterer GIT	80	ab POD 1 Flüssigkeiten, ab POD 2-3 reguläre Diät	keine Angabe	81	Konventionelles Ernährungsmanagement	keine Angabe

### 3.2.1. Einfluss auf die Krankenhausverweildauer

Neun Studien mit 1152 Patienten analysierten die Krankenhausverweildauer (Nematihonar et al. 2019, Wang et al. 2019, Pragatheeswarane et al. 2014, da Fonseca et al. 2011, Dag et al. 2011, Hur et al. 2011, Zhou et al. 2006, Behrns et al. 2000, Reissman et al. 1995). In dieser Metaanalyse zeigten Patienten eine signifikant kürzere Krankenhausverweildauer im Vergleich zur Kontrollgruppe (MD = -1,82; 95 % KI -2,64 bis -1,00 mit einer Heterogenität von  $I^2 = 94\%$ ,  $p < 0,01$ ; Abbildung 4).

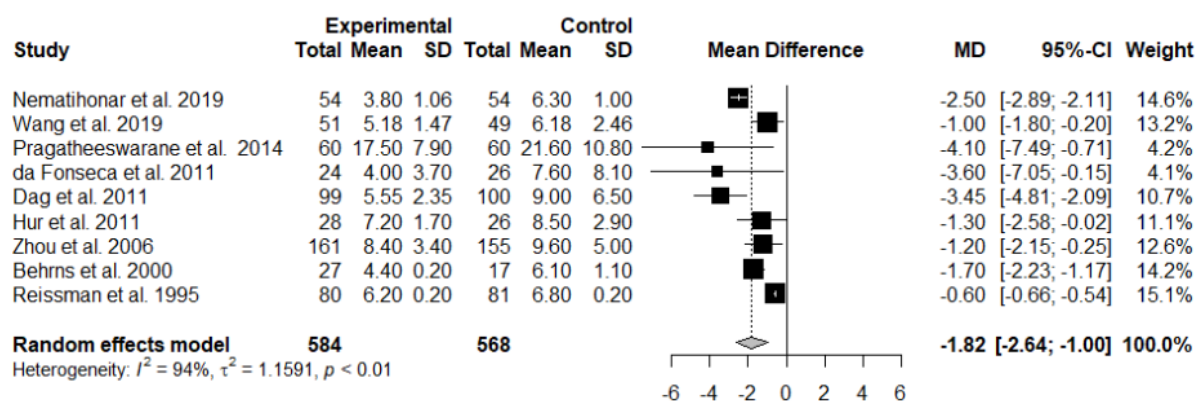


Abbildung 4: frühe orale Ernährung- Einfluss auf die Krankenhausverweildauer (gesamter GIT)

Um festzustellen, ob der Einfluss der frühen oralen Ernährung unabhängig vom Resektionsort ist, folgte die separate Analyse von fünf Studien für den unteren ( $n = 834$ ) GIT. Abbildung 5 zeigt, dass die Krankenhausverweildauer in der frühen oralen Ernährungsgruppe signifikant kürzer war (MD = -2,02; 95 % KI -3,30 bis -0,74 mit einer Heterogenität von  $I^2 = 96\%$ ,  $p < 0,01$ ; Abbildung 5). Die Subgruppenanalyse für den oberen GIT entfällt aufgrund von  $n \leq 3$  Studien.

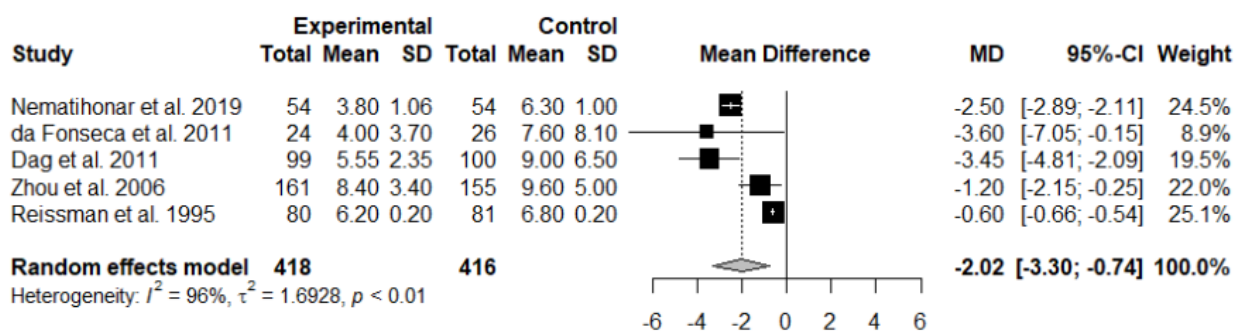


Abbildung 5: frühe orale Ernährung- Einfluss auf die Krankenhausverweildauer (unterer GIT)

### 3.2.2. Einfluss auf die Komplikationen

14 Studien mit insgesamt 1778 Patienten berichteten über die Komplikationen (Nematihonar et al. 2019, Gao et al. 2019, Wang et al. 2019, Shimizu et al. 2018, Mahmoodzadeh et al. 2015, Pragatheeswarane et al. 2014, Lidder et al. 2013, da Fonseca et al. 2011, Dag et al. 2011, Zhou et al. 2006, Feo et al. 2004, Behrns et al. 2000, Reissman et al. 1995). Es wurde kein signifikanter Effekt hinsichtlich der Komplikationen bei Operationen am gesamten GIT beobachtet (RR = 0,85; 95 % KI 0,63 bis 1,13 mit einer Heterogenität von  $I^2 = 55\%$  mit  $p < 0,01$ ; Abbildung 6). Die Verteilung aller involvierten Studien zur Analyse von Komplikationen sind im Trichterdiagramm in Abbildung 9 dargestellt.

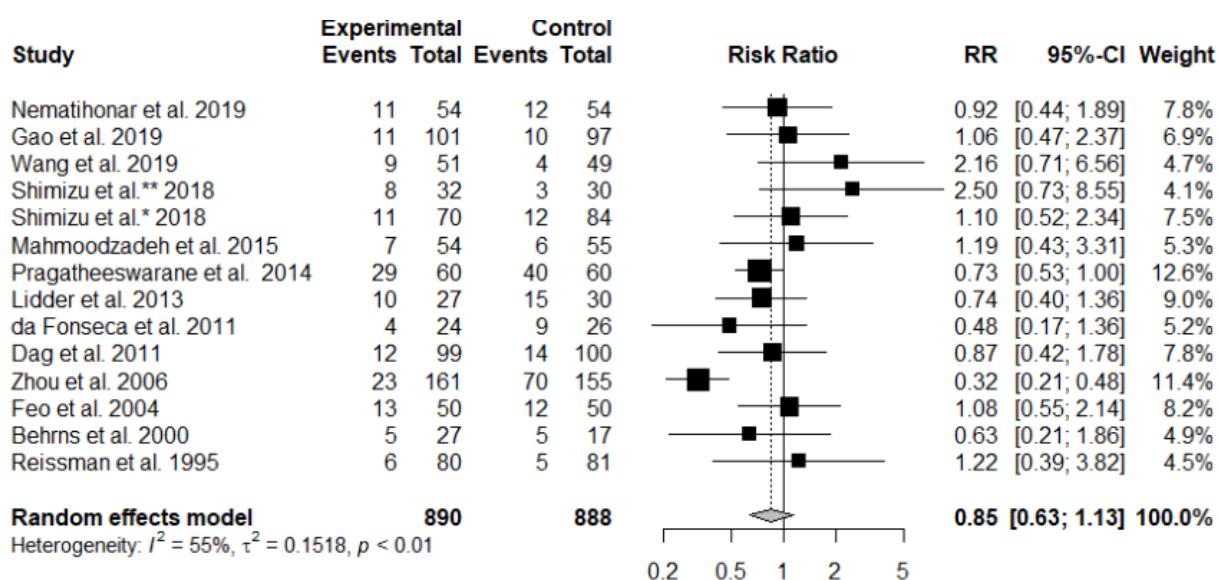


Abbildung 6: frühe orale Ernährung - Einfluss auf die Komplikationen (gesamter GIT)

Auch in den Subgruppenanalysen unterschieden sich die Effekte hinsichtlich der Komplikationen nicht zwischen den früh oral ernährten Gruppen und den Kontrollgruppen. Weder bei den fünf Studien mit 623 Patienten des oberen GIT (RR = 1,33; 95 % KI 0,88 bis 2,00) noch bei den sieben Studien mit 991 Patienten des unteren GIT (RR = 0,70, 95 % KI 0,45 bis 1,09) wurden signifikante Effekte festgestellt (Abbildung 7 und 8).

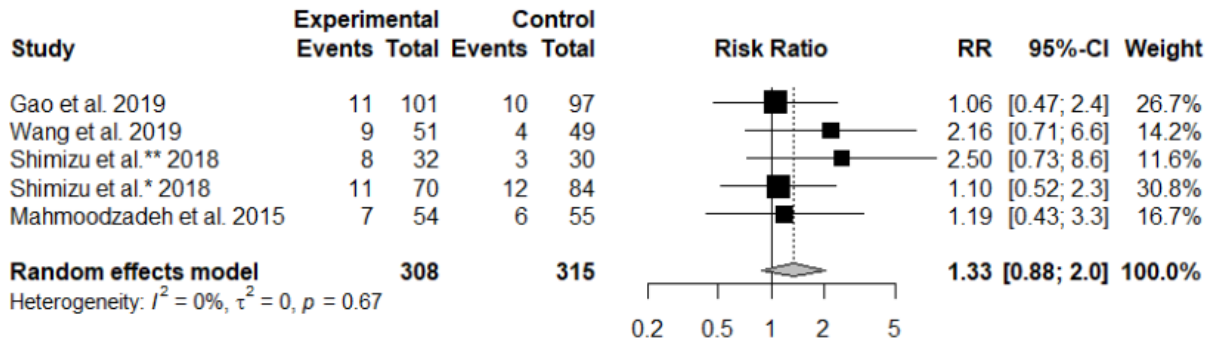


Abbildung 7: frühe orale Ernährung- Einfluss auf die Komplikationen (oberer GIT)

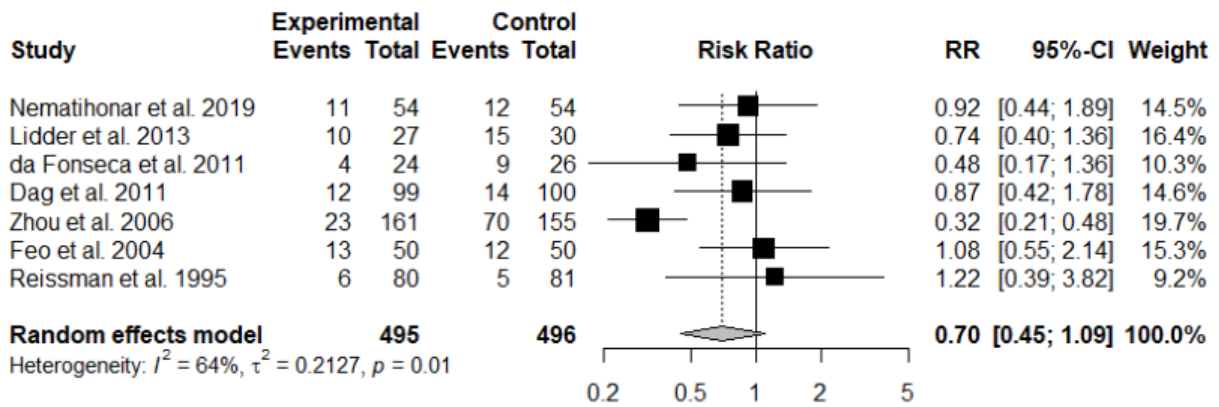


Abbildung 8: frühe orale Ernährung- Einfluss auf die Komplikationen (unterer GIT)

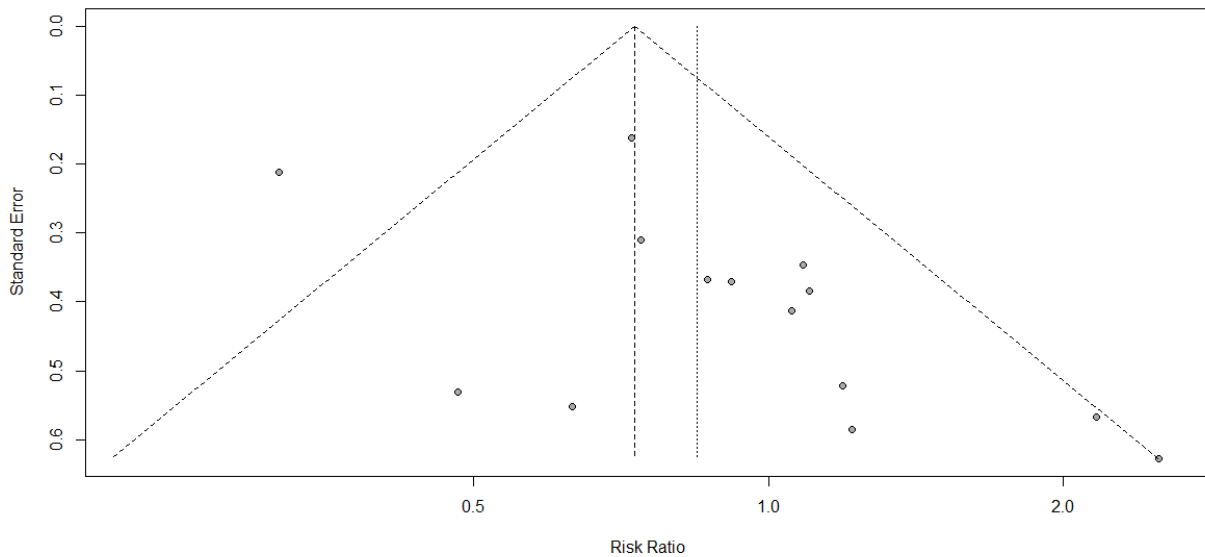


Abbildung 9: Trichterdiagramm – Komplikationen, gesamter GIT bei früher oraler Ernährung.

### 3.3. *Lipide*

17 randomisierte Studien mit insgesamt 1339 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien für die Analyse bezüglich der Gabe von Lipiden bei Patienten mit GIT-Operationen. Der Stichprobenumfang der eingeschlossenen Studien variierte von 18 bis 203 Patienten. Näheres zu den involvierten Studien ist der Tabelle 5 zu entnehmen. Neben der Analyse des Einflusses der Lipide auf den gesamten GIT, erfolgten Subgruppenanalysen nach Ort der Resektion und Zeitpunkt der Lipidgabe. Die dargebotenen lipidhaltigen Produkte reichten von Ergänzungen wie Omega-3-Fettsäuren, EPA, DHA, Omega-6-Fettsäuren, MCT/LCT, über Oliven-, Soja- und Fischöl. Insgesamt 10 der involvierten Studien verfolgten einen parenteralen Darreichungsweg, 3 den enteralen, 3 den oralen und eine Studie kombinierte die enterale mit der parenteralen Gabe.

Tabelle 5: Überblick aller involvierter Studien (Lipide)  
(Sortierung nach Publikationsjahr)

Autor	Jahr	Ort der Resektion	n Studie	Route	Behandlung Studie	Energiemenge	n Ktr	Behandlung Kontrolle	Behandlungsdauer
Healy et al.	2017	oberer GIT	97	enteral	Emulsion mit EPA	30 kcal/kg/Tag	94	isokalorische, isonitrogene Ernährung	5 Tage präoperativ, 1 Monat postoperativ
Ida et al.	2017	oberer GIT	63	oral	Emulsion mit EPA	600 kcal/ Tag	61	Keine zusätzliche Nahrungsergänzung	7 Tage präoperativ, 21 Tage postoperativ
Wei et al.	2014	oberer GIT	26	parenteral	Emulsion mit Omega-3/Omega-6	2800 kcal/ Tag ohne orale Nahrungsaufnahme	20	Emulsion mit Omega-6	6 Tage postoperativ
Wu et al.	2014	GIT	20	parenteral	Emulsion mit LCT, MCT, Oliven-, Fischöl	30 kcal/kg/Tag	15	Emulsion mit MCT	5 Tage postoperativ
Sorensen et al	2014	unterer GIT	74	oral	Emulsion mit MCT, Fischöl (EPA, DHA)	600 kcal/ Tag	74	Emulsion mit MCT	7 Tage präoperativ, 7 Tage postoperativ
Aliyazicioglu et al.	2013	unterer GIT	8	parenteral	Ab POD2 Emulsion mit Omega-3	25- 30 kcal/kg/Tag	10	isokalorische, isonitrogene Ernährung	6 Tage postoperativ
de Miranda Torrinhas et al.	2013	GIT	31	parenteral	Emulsion mit Fischöl	112 kcal/ 100ml, keine Angabe zu Gesamt-Kcal	32	Emulsion mit MCT/ LCT	3 Tage präoperativ
Wang et al.	2013	oberer GIT	46	parenteral ergänzend zur enteralen Ernährung	Emulsion mit Olivenöl	25- 30 kcal/ Tag	48	Emulsion mit MCT und LCT	7 Tage postoperativ

Fortsetzung  
Tabelle 5

Autor	Jahr	Ort der Resektion	n Studie	Route	Behandlung Studie	Energiemenge	n Ktr	Behandlung Kontrolle	Behandlungsdauer
Ma et al.	2012	GIT	20	parenteral	Emulsion mit MCT, Soja-, Fisch- und Olivenöl	30 kcal/kg/Tag	20	Emulsion mit MCT und LCT	5 Tage postoperativ
Sultan et al.	2012	oberer GIT	63	oral	Emulsion mit Omega-3 (EPA, DHA)	29,5- 30 kcal/kg/Tag	66	enterale Ernährung ohne Zusätze	7 Tage präoperativ, 7 Tage postoperativ
Wang et al.	2012	GIT	32	parenteral	Emulsion mit MCT, Soja- und Fischöl	keine Angabe	31	Emulsion mit MCT und Sojaöl	6 Tage postoperativ
Zhu et al.	2012	unterer GIT	29	parenteral	Emulsion mit Fisch- und Sojaöl	112 kcal/ 100ml	28	Emulsion mit Sojaöl	7 Tage postoperativ
Makay et al.	2011	oberer GIT	14	parenteral	Emulsion mit Omega-3 und Omega-6	30 kcal/kg/Tag	12	Emulsion aus Omega-6	5 Tage postoperativ
Jiang et al.	2010	GIT	100	parenteral	Emulsion mit Fisch- und Sojaöl	112 kcal/ 100ml	103	Emulsion mit Sojaöl	7 Tage postoperativ
Ryan et al.	2009	oberer GIT	28	enteral	Emulsion mit EPA	30 kcal/kg/Tag	25	isokalorische, isonitrogene Ernährung	5 Tage präoperativ, 21 Tage postoperativ
Chen et al.	2005	GIT	15	parenteral	Emulsion mit LCT	26 kcal/kg/Tag	15	Emulsion mit MCT und LCT	7 Tage postoperativ
Bellantone et al.	1999	unterer GIT	9	parenteral	Emulsion mit MCT und LCT	27,2 kcal/kg/Tag	10	isokalorische Emulsion mit LCT	keine Angabe, postoperativ



### 3.3.1. Einfluss auf die Krankenhausverweildauer

Von den involvierten Studien analysierten sieben Studien mit 435 Patienten die Krankenhausverweildauer (Wu et al. 2014, de Miranda Torrinhos et al. 2013, Aliyazicioglu et al. 2013, Ma et al. 2012, Zhu et al. 2012, Jiang et al. 2010, Bellantone et al. 1999). Es ließ sich ein signifikanter Effekt auf die Krankenhausverweildauer durch die Gabe von Lipiden bei Patienten nach einer Operation am GIT im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellen (MD = -1,28; 95 % KI -2,40 bis -0,19 mit einer Heterogenität von  $I^2 = 59\%$ ,  $p = 0,02$ ; Abbildung 10).

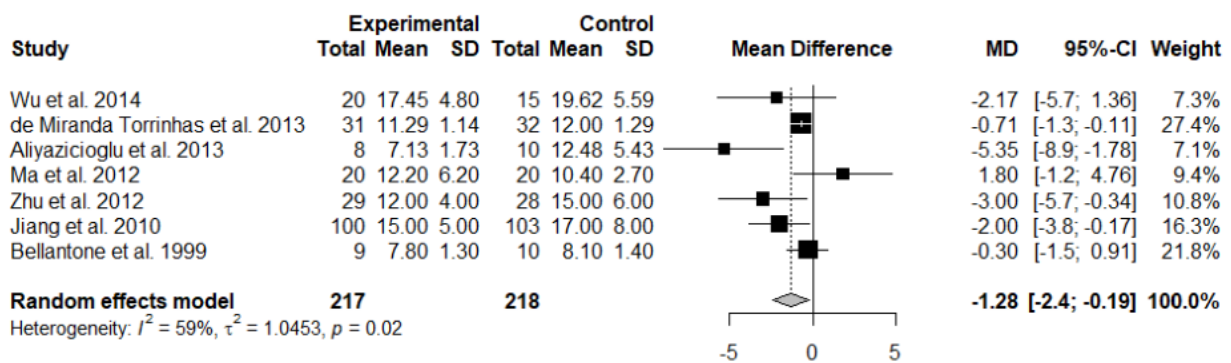


Abbildung 10: Lipide - Einfluss auf die Krankenhausverweildauer (gesamter GIT)

Die Subgruppenanalyse für den oberen GIT entfällt aufgrund keiner identifizierter Studie. Der Analyse für Operationen am unteren GIT konnten drei Studien mit insgesamt 94 Patienten zugeordnet werden, wobei die Analyse keinen Einfluss auf die Krankenhausverweildauer zeigte (MD = -2,52; 95 % KI -5,50 bis -0,42 mit einer Heterogenität von  $I^2 = 78\%$ ,  $p = 0,01$ ; Abbildung 11).

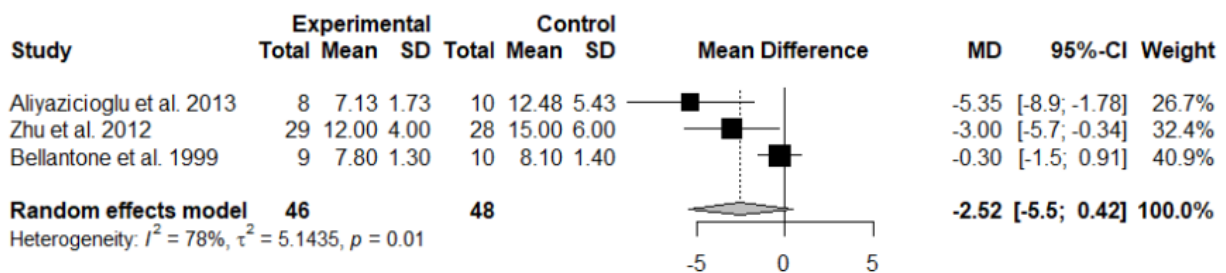


Abbildung 11: Lipide - Einfluss auf die Krankenhausverweildauer (unterer GIT)

### 3.3.2. Einfluss auf die Komplikationen

In die Analyse konnten 16 Studien mit 1321 Patienten involviert werden (Healy et al. 2017, Ida et al. 2017, Wu et al. 2014, Wei et al. 2014, Sorensen et al. 2014, de Miranda Torrinhas et al. 2013, Wang et al. 2013, Ma et al. 2012, Wang et al. 2012, Sultan et al. 2012, Zhu et al. 2012, Makay et al. 2011, Jiang et al. 2010, Ryan et al. 2009, Chen et al. 2005, Bellantone et al. 1999). Es zeigte sich kein Einfluss auf die Komplikationen (RR = 0,85; 95 % KI 0,68 bis 1,07 mit einer Heterogenität von  $I^2 = 36\%$  mit  $p = 0,08$ ; Abbildung 12). Die Verteilung der Studien ist im Trichterdiagramm in Abbildung 17 dargestellt.

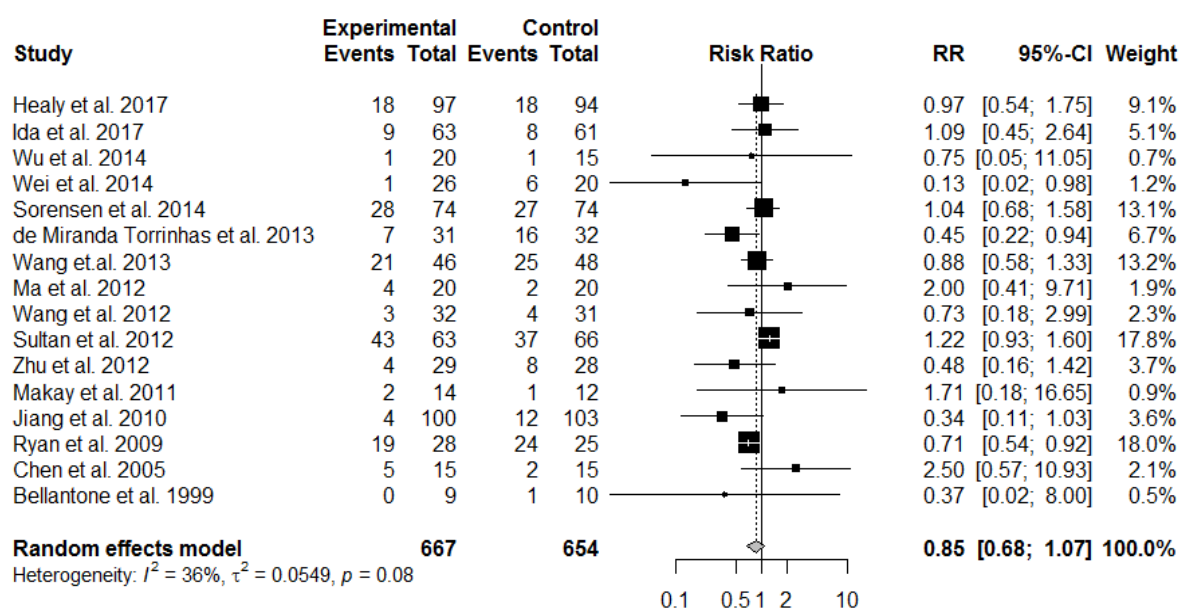


Abbildung 12: Lipide - Einfluss von auf die Komplikationen (gesamter GIT)

Bei den insgesamt 663 Patienten der involvierten sieben Studien, war keine Reduktion der Komplikationen bei Patienten nach der Gabe von Lipiden bei Operationen am oberen GIT festzustellen (RR = 0,91; 95 % KI 0,68 bis 1,21 mit einer Heterogenität von  $I^2 = 50\%$  und  $p = 0,06$ ; Abbildung 13).

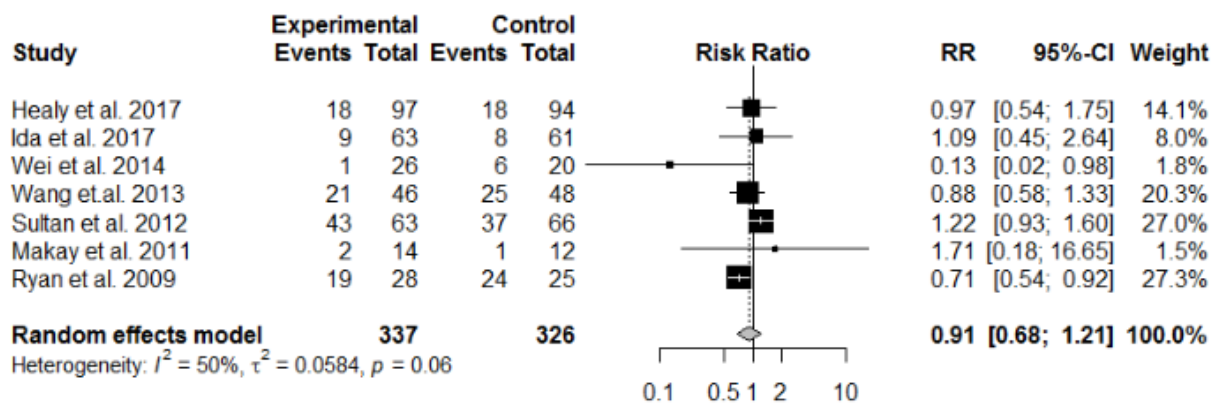


Abbildung 13: Lipide - Einfluss von auf die Komplikationen (oberer GIT)

Auch die 224 Patienten der 3 analysierten Studien bei chirurgischen Eingriffen am unteren GIT demonstrierten keinen Effekt bezüglich der Komplikationen (RR = 0,91; 95 % KI 0,60 bis 1,4; Abbildung 14).

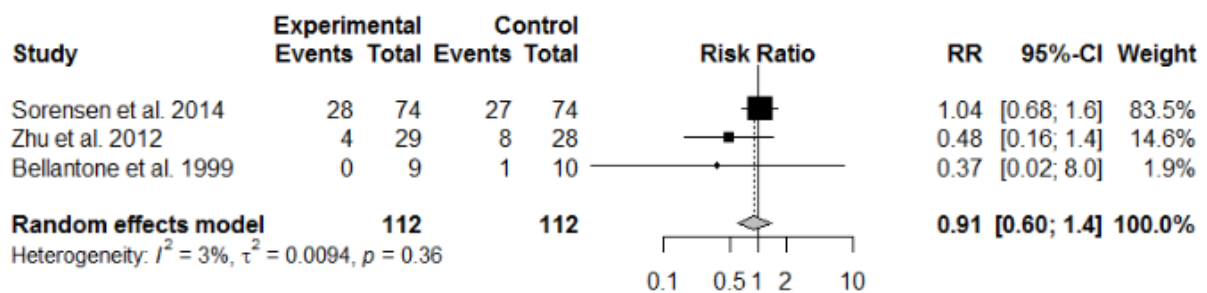


Abbildung 14: Lipide - Einfluss von auf die Komplikationen (unterer GIT)

### 3.3.3. Zeitpunkt der Gabe von Lipiden

Darüber hinaus folgte zur besseren Vergleichbarkeit die gesonderte Untersuchung der Studien, die lediglich die postoperative Phase als Zeitpunkt der Lipidgabe wählten. Sechs Studien mit 372 Patienten konnten in die Analyse einbezogen werden. Es gab keinen signifikanten Effekt zur Reduzierung der Krankenhausverweildauer (MD = -1,61; 95 % KI -3,20 bis 0,01 mit einer Heterogenität von  $I^2 = 64\%$ ,  $p = 0,02$ ; Abbildung 15).

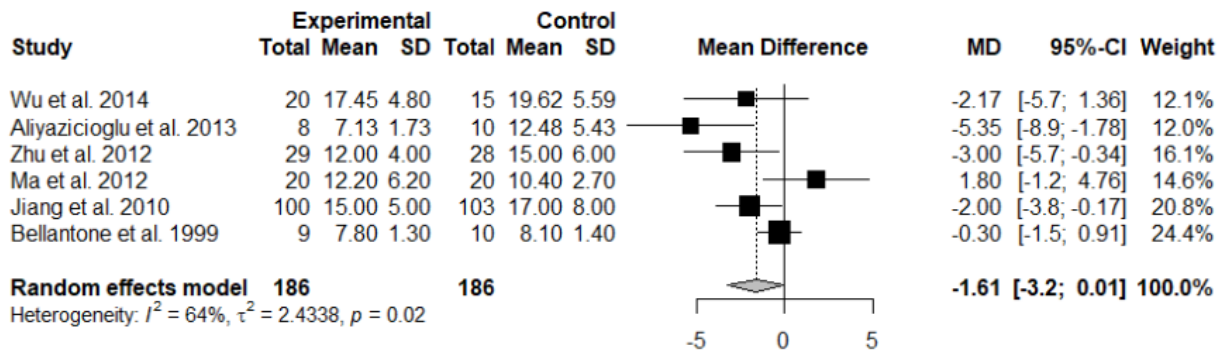


Abbildung 15: Lipide - Einfluss auf die Krankenhausverweildauer (postoperative Gabe)

Schließlich wurde eine Analyse zum Einfluss der postoperativen Lipidgabe auf die Komplikationen durchgeführt. Elf Studien mit 761 Patienten untersuchten dies, wobei kein signifikanter Effekt detektiert wurde (RR = 0,84; 95 % KI 0,60 bis 1,17; Abbildung 16). Die Verteilung der Studien ist im Trichterdiagramm in Abbildung 18 dargestellt.

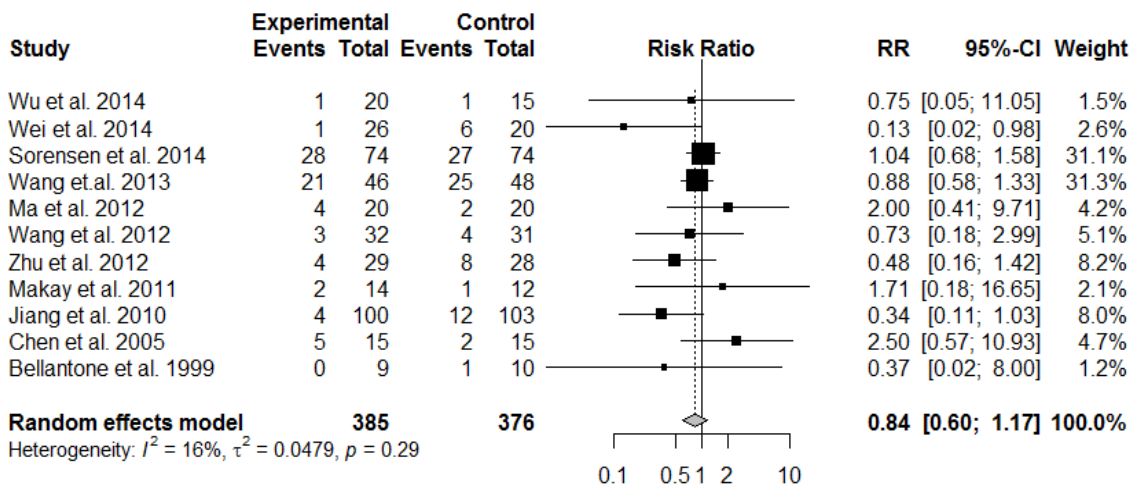


Abbildung 16: Lipide - Einfluss von auf die Komplikationen (postoperative Gabe)

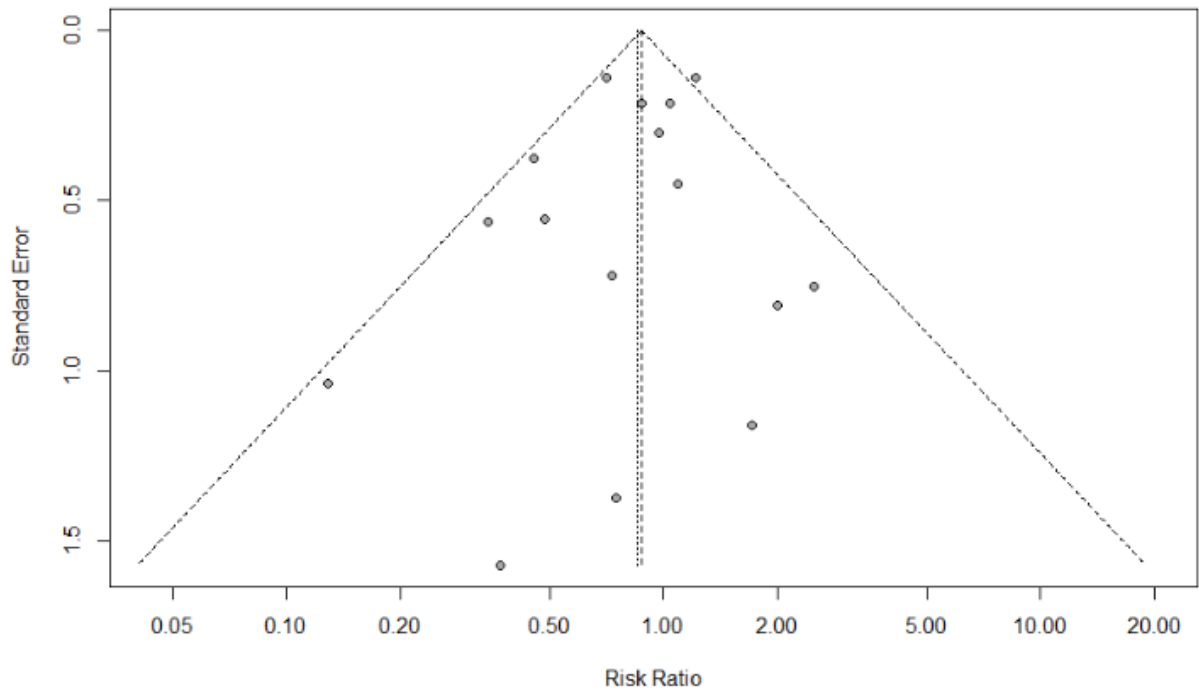


Abbildung 17: Trichterdiagramm – Komplikationen, gesamter GIT bei Lipiden

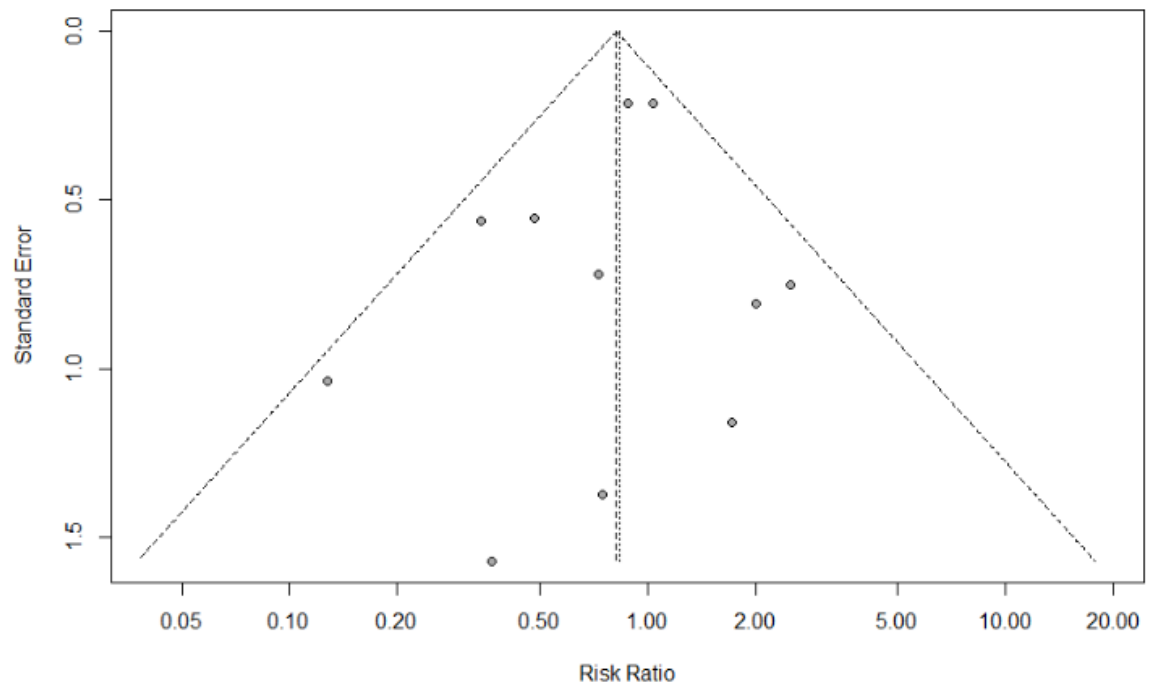


Abbildung 18: Trichterdiagramm – Komplikationen, postoperativ bei Lipiden

### 3.4. *Aminosäuren*

In diesem Teil der Analyse wurde die Gabe der Aminosäuren Glutamin, Alanin, Arginin und BCAA berücksichtigt. Acht Studien mit insgesamt 785 Patienten wurden in die Analyse einbezogen. Der Stichprobenumfang der eingeschlossenen Studien variierte von 18 bis 428 Patienten. Alle beteiligten Studien bewerteten die Gabe von Aminosäuren entweder präoperativ, intraoperativ, perioperativ oder postoperativ. Die Aminosäuren und Kontrolllösungen wurden in sechs Studien parenteral verabreicht, eine Studie behandelte die Interventionsgruppe mit einem parenteralen L-Alanin-L-Glutaminpräparat, während die Kontrollgruppe oral ernährt wurde (Oguz et al. 2007) und eine Studie verabreichte den Patienten die Präparate enteral (Liu et al. 2012). In 3 Studien erhielten die Patienten der Kontrollgruppe eine isokalorische, isonitrogene Lösung, die in einer Studie zusätzlich mit 24 % anstelle von 30 % BCAA ergänzt wurde. In 4 Studien erhielten die Kontrollgruppen entweder eine basale Nahrungsergänzung, die von Kochsalz-Lösung, über Glukose-Lösungen oder Lösungen mit Makronährstoffen (Kohlenhydraten, Lipiden und Proteinen) reichte. Eine Studie ließ eine orale Nahrungsaufnahme in der Kontrollgruppe zu. Die Merkmale der Studien sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Unterteilt in Studien mit Patienten, die sich einer Operation des oberen oder unteren GIT unterzogen, analysierten zwei Studien jeweils die Krankenhausverweildauer oder die Komplikationsraten. Daher wurde für diese Gruppen keine weitere Subgruppenanalyse durchgeführt. Die Subgruppenanalyse mit allen Studien wurde nach dem Zeitpunkt der Gabe von Aminosäuren, der Art der Aminosäurepräparate bei ausreichender Anzahl gleicher Präparate, die es sich separat zu analysieren lohnte und dem Weg der Nahrungsergänzung durchgeführt.

Tabelle 6: Überblick aller involvierter Studien (Aminosäuren)  
(Sortierung nach Publikationsjahr)

Autor	Jahr	Ort der Resektion	n Studie	Route	Behandlung Intervention	Energie- menge	n Ktr	Behandlung Kontrolle	Behandlungsdauer
Wu et al.	2015	GIT	20	parenteral	BCAA	keine Angabe	20	Kochsalz-Lösung	intraoperativ
Aliyazicioglu et al.	2013	unterer GIT	8	parenteral	L-Alanin-L-Glutamin	keine Angabe	10	isokalorische, isonitrogene Nahrungsergänzung	2 Tage postoperativ
Liu et al.	2012	oberer GIT	28	enteral	L-Glutamin-L-Arginin	keine Angabe	24	basale Nahrungsergänzung (Proteine, Lipide, Kohlenhydrate, Ballaststoffe)	7 Tage postoperativ
Asprer et al.	2009	GIT	17	parenteral	L-Alanin-L-Glutamin	keine Angabe	17	isokalorische, isonitrogene Nahrungsergänzung	5 Tage präoperativ
Gianotti et al.	2009	GIT	212	parenteral	L-Alanin-L-Glutamin in Glukoselösung	keine Angabe	216	Glukose-Lösung	6 Tage perioperativ
Sun et al.	2008	GIT	32	parenteral	BCAA (30%)	keine Angabe	32	isokalorische, isonitrogene Nahrungsergänzung (24% BCAA)	6 Tage postoperativ
Oguz et al.	2007	unterer GIT	57	Parenteral, enteral	L-Alanin-L-Glutamin und enterale Nahrungsergänzung	keine Angabe	52	enterale Nahrungsergänzung	6 Tage präoperativ, 5 Tage postoperativ
Yao et al.	2005	oberer GIT	20	parenteral	Lösung mit Glutamin, Kohlenhydraten und Lipiden	keine Angabe	20	Lösung mit Kohlenhydrate und Lipide	1 Tag präoperativ, 3 Tage postoperativ

### 3.4.1. Einfluss auf die Krankenhausverweildauer

In sechs Studien mit insgesamt 687 Patienten wurde über die Krankenhausverweildauer berichtet (Wu et al. 2015, Aliyazicioglu et al. 2013, Liu et al. 2012, Gianotti et al. 2009, Oguz et al. 2007, Yao et al. 2005). Die Gabe von Aminosäuren führte zu keiner signifikanten Reduktion der Krankenhausverweildauer im Vergleich zur Kontrollgruppe (MD = -1,08; 95 % KI -2,33 bis 0,17 mit einer Heterogenität von  $I^2 = 88\%$ ,  $p < 0,01$ ; Abbildung 19).

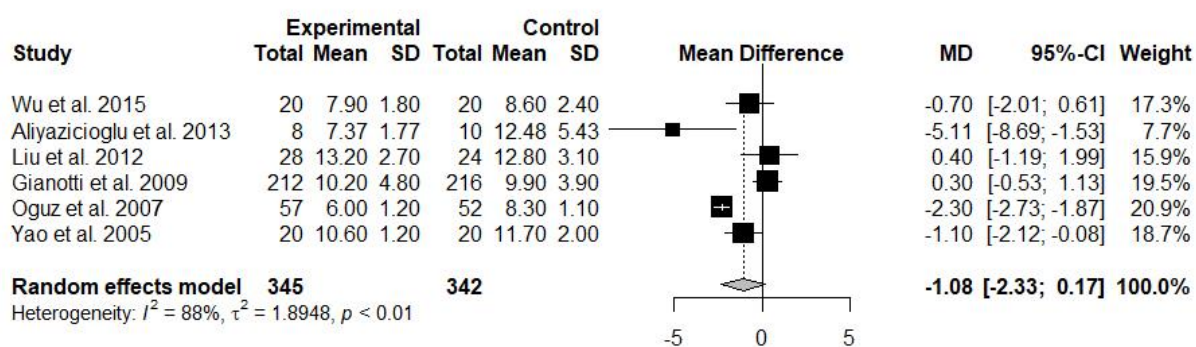


Abbildung 19: Aminosäuren - Einfluss auf die Krankenhausverweildauer (gesamter GIT)

### 3.4.2. Einfluss auf die Komplikationen

Die Komplikationen beschrieben sechs Studien mit insgesamt 727 Patienten (Liu et al. 2012, Gianotti et al. 2009, Asprer et al. 2009, Sun et al. 2008, Oguz et al. 2007, Yao et al. 2005). Die Gabe von Aminosäuren ergab keinen signifikanten Effekt auf die Komplikationen (RR = 0,60; 95 % KI 0,32 bis 1,11 mit einer Heterogenität von  $I^2 = 64\%$  mit  $p = 0,02$ ; Abbildung 20). Weitere Subgruppenanalysen hinsichtlich des Resektionsortes wurden aufgrund mangelnder Studienanzahl ( $n \leq 3$ ) nicht durchgeführt.



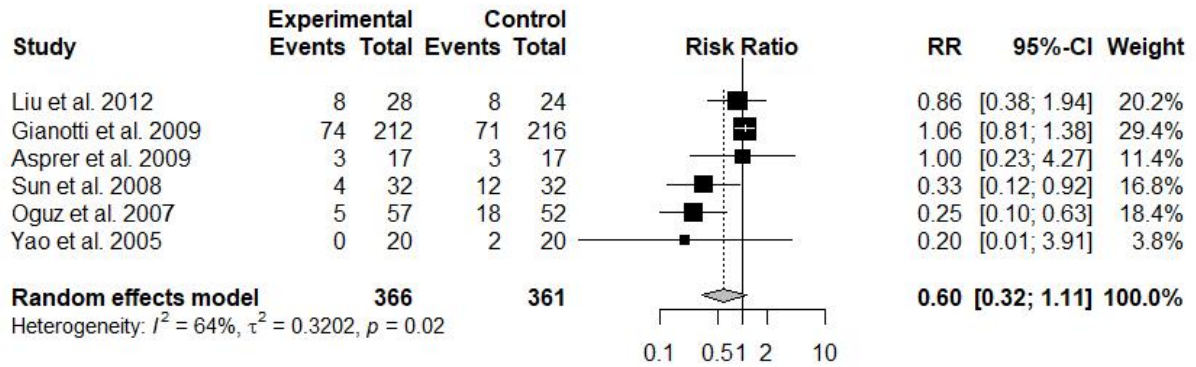


Abbildung 20: Aminosäuren - Einfluss auf die Komplikationen (gesamter GIT)

### 3.4.3. Zeitpunkt der Gabe von Aminosäuren

Zwischen den Studien traten Unterschiede in Bezug auf den Zeitpunkt der Gabe von Aminosäuren, die Art der ergänzten Aminosäuren und den Weg der Nahrungsergänzung auf. Zudem wiesen die involvierten Studien eine starke Variabilität hinsichtlich der Dauer der Gabe von Aminosäuren auf. Der Zeitraum variierte von der reinen intraoperativen Verabreichung über 6 Tage präoperativ bis 7 Tage postoperativ.

Um den effektivsten Zeitraum der Gabe von Aminosäuren zu identifizieren, wurden die Studien nach dem Beginn der Behandlung in prä-, intra-, post- oder perioperativ unterteilt. Ausreichende Studien ( $n \geq 3$ ) zur Durchführung einer Analyse lagen für perioperative ( $n = 3$ ) Gabe von Aminosäuren vor. Drei Studien mit insgesamt 577 Patienten konnten analysiert werden, wobei die perioperative Behandlung keinen vorteilhaften Effekt auf die Krankenhausverweildauer demonstrierte (MD = -1,06 Tage; 95 % KI -2,74 bis 0,63; Abbildung 21).

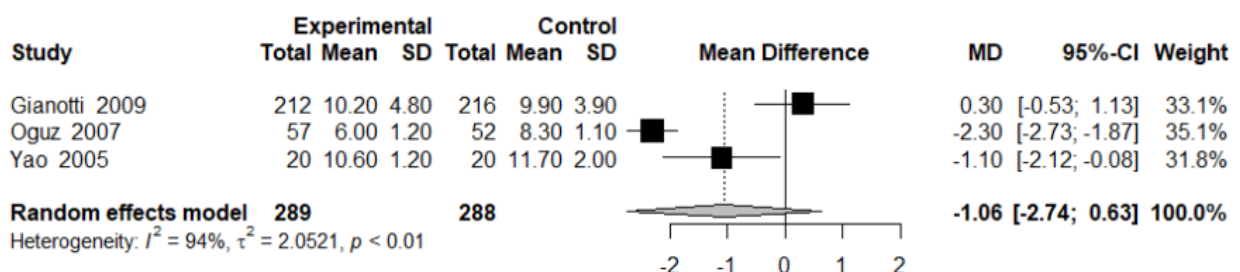


Abbildung 21: Aminosäuren - Einfluss auf die Krankenhausverweildauer (perioperative Gabe)

Drei Studien konnten für die Analyse der Komplikationen herangezogen werden. Es wurden keine Effekte durch die perioperative Verabreichung von Aminosäuren beobachtet (RR = 0,49; 95 % KI 0,14 bis 1,74; Abbildung 22).

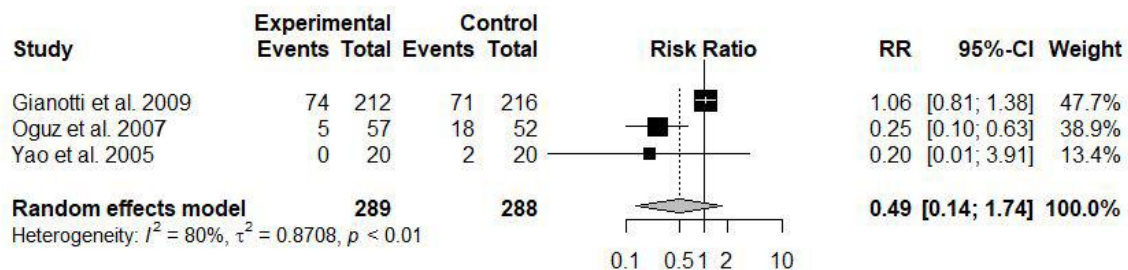


Abbildung 22: Aminosäuren - Einfluss auf die Komplikationsrate (perioperative Gabe)

#### 3.4.4. Alleinig glutaminhaltige Ergänzung

Sechs Studien verwendeten glutaminhaltige Ergänzungsmittel. Das Glutamin wurde in fünf Studien als L-Alanin-L-Glutamin-Dipeptid-Präparat (Aliyazicioglu et al. 2013, Asprer et al. 2009, Gianotti et al. 2009, Oguz et al. 2007, Yao et al. 2005) und in einer Studie wurde Glutamin in Kombination mit Arginin verwendet (Liu et al. 2012).

Für die Krankenhausverweildauer konnten vier Studien mit 595 Patienten und für die Komplikationen ebenfalls vier Studien mit insgesamt 611 Patienten analysiert werden. Bei der Analyse der alleinig glutaminhaltigen Ergänzungen wurden keine signifikanten Effekte hinsichtlich der Krankenhausverweildauer (MD = -1,56 Tage; 95 % KI -3,17 bis 0,06; Abbildung 23) oder hinsichtlich der Komplikationen beobachtet (RR = 0,59; 95 % KI 0,23 bis 1,54; Abbildung 24).

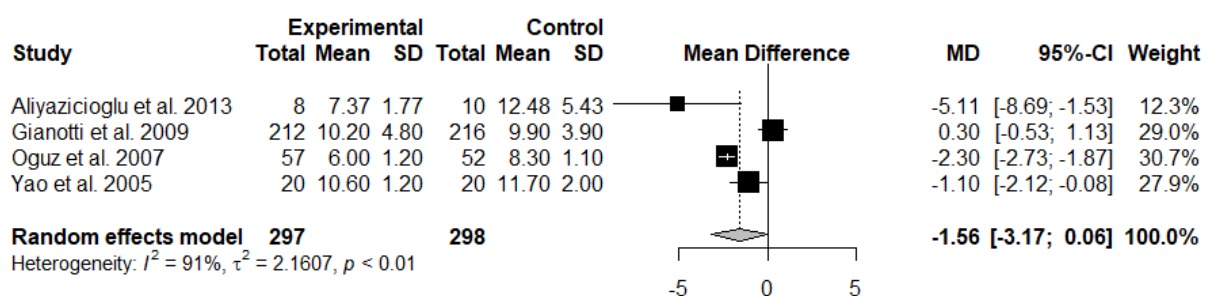


Abbildung 23: Aminosäuren - Einfluss auf die Krankenhausverweildauer (L-Alanyl-L-Glutamin)

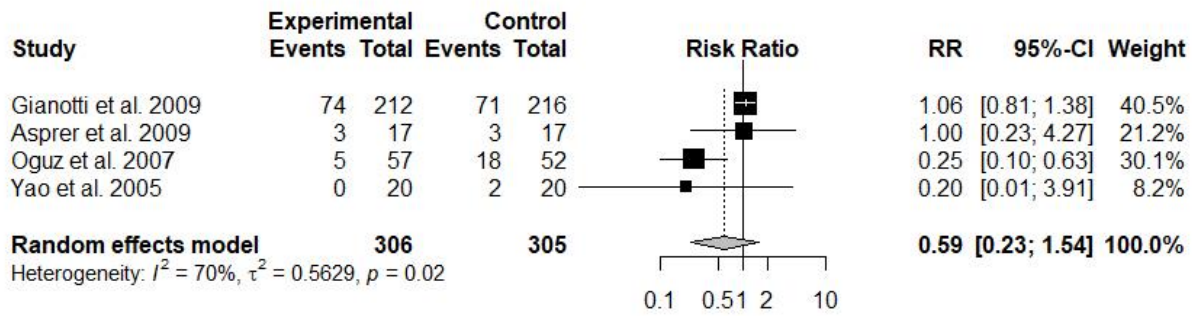


Abbildung 24: Aminosäuren - Einfluss auf die Komplikationen (L-Alanyl-L-Glutamin)

### 3.5. immunmodulierende Diät

17 RCT mit insgesamt 1585 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien für die immunmodulierende Diät. Der Stichprobenumfang der eingeschlossenen Studien variierte von 28 bis 231 Patienten. Wobei die Studie von Braga *et al.* zweimal repräsentiert wird, da beide Ergänzungen einzeln für die Analyse verwertbar waren (Kennzeichnung mit \* und \*\*). Schließlich wurde zum einen die präoperative Gabe der immunmodulierenden Diät mit der präoperativen, isoenergetischen, isonitrogenen Kontrolldiät (Braga *et al.* \* 2002) und zum anderen die perioperative Gabe der immunmodulierenden Diät mit einer Kontrollgruppe ohne Ergänzung (Braga *et al.* \*\* 2002) verglichen. Eine Übersicht der einzelnen Studien ist der Tabelle 7 zu entnehmen. Durch weitere Subgruppierung konnten Analysen nach Ort der Resektion (oberer und unterer GIT), Zeitpunkt der Gabe der immunmodulierenden Diät (prä-, post- und perioperativ) und der Behandlung der Kontrollgruppe (isokalorische, isonitrogene Kontrolldiät oder keine Kontrolldiät) vorgenommen werden.

Tabelle 7: Überblick aller involvierter Studien (immunmodulierende Diät)  
(Sortierung nach Publikationsjahr)

Autor	Jahr	Ort der Resektion	n Studie	Route	Behandlung Studie	Energiemenge	n Ktr	Behandlung Kontrolle	Behandlungsdauer
Li et al.	2019	oberer GIT	62	enteral	Lösung mit Arginin, Glutamin, EPA, DHA, RNA	keine Angabe	62	Lösung mit Omega-3 und Omega-6	5 Tage postoperativ
Mudge et al.	2018	oberer GIT	71	oral, enteral	Lösung mit Arginin, Omega-3 und RNA (IMPACT®)	keine Angabe	62	isokalorische Nahrungsergänzung	7 Tage präoperativ, 6 - 7 Tage postoperativ
Scislo et al.	2018	oberer GIT	44	enteral	Lösung mit Arginin, Glutamin und Omega-3 (Reconvan)	keine Angabe	54	isokalorische Nahrungsergänzung	6 Tage postoperativ
Manzanares Campillo et al.	2017	unterer GIT	42	oral	Lösung mit Arginin, Omega-3 und RNA (IMPACT®)	5744,88 kcal	42	keine Nahrungsergänzung	8 Tage präoperativ
Moya et al.	2016	unterer GIT	61	oral	Lösung mit Arginin, Omega-3 und RNA (ATEMPERO)	14496 kcal	61	nur Ernährungsberatung	7 Tage präoperativ, 5 Tage postoperativ
Barker et al.	2013	GIT	46	oral	Lösung mit Arginin, Omega-3 und RNA (IMPACT®)	4266 kcal	49	keine Nahrungsergänzung	5 Tage präoperativ
Marano et al.	2013	oberer GIT	54	enteral	Lösung mit Arginin, Omega-3 und RNA (IMPACT®)	35 kcal/kg/ Tag	55	enterale Standardernährung	7 Tage postoperativ
Fujitani et al.	2012	oberer GIT	120	oral	Lösung mit Arginin, Omega-3 und RNA (IMPACT®)	1000 kcal/ Tag zusätzlich zur oralen Nahrungsaufnahme	111	keine Nahrungsergänzung	5 Tage präoperativ
Aiko et al.	2008	oberer GIT	15	enteral	Lösung mit Arginin, Omega-3 und RNA (IMPACT®)	100 kcal/ 100ml, Gesamt-Kcal nicht benannt	14	Lösung mit Perilla, Soja-, Palm- und Kornölen	keine genaue Angabe, postoperativ

Fortsetzung  
Tabelle 7

Autor	Jahr	Ort der Resektion	n Studie	Route	Behandlung Studie	Energiemenge	n Ktr	Behandlung Kontrolle	Behandlungsdauer
Finco et al.	2007	unterer GIT	14	oral/ enteral	Lösung mit Arginin, Omega-3 und RNA (IMPACT®)	6750 kcal	14	präoperativ ballaststoffarme Diät, dann keine Nahrungsergänzung	6 Tage präoperativ, 3 Tage postoperativ
Helminen et al.	2007	GIT	50	oral	Lösung mit Arginin, Omega-3 und RNA (IMPACT®)	9000 kcal	50	keine Nahrungsergänzung	5 Tage präoperativ, 5 Tage postoperativ
Sakurai et al.	2007	oberer GIT	16	oral/ enteral	Lösung mit Arginin, Omega-3 und RNA (IMPACT®)	1000 kcal/ Tag	14	enterale Standardernährung	3 Tage präoperativ, 14 Tage postoperativ
Xu et al.	2006	GIT	30	enteral	Lösung mit Arginin, Omega-3 und RNA (IMPACT®)	25 kcal/kg/Tag	30	isokalorische Standardernährung (Arginin durch Glycin, Serin, Alanin und Prolin ersetzt)	7 Tage präoperativ
Farreras et al.	2005	oberer GIT	30	enteral	Lösung mit Arginin, Omega-3 und RNA (IMPACT®)	1729,9 kcal	30	enterale Ernährung	7 Tage postoperativ
Yao et al.	2005	GIT	20	enteral	Lösung mit Arginin, Glutamin und Omega-3 und Omega-6	125 kcal/ 100ml	20	isokalorische Standardernährung	7 Tage postoperativ
Ates et al.	2004	GIT	22	enteral	Lösung mit Arginin, Omega-3 und RNA (IMPACT®)	101 kcal/ 100ml	20	parenterale Standardernährung	5 Tage präoperativ, 7 Tage postoperativ
Braga et al.*	2002	unterer GIT	50	oral	Lösung mit Arginin, Omega-3 und RNA (IMPACT®)	5005 kcal	50	isokalorische, isonitrogene Trinknahrung	5 Tage präoperativ
Braga et al.**	2002	unterer GIT	50	oral/ enteral	Lösung mit Arginin, Omega-3 und RNA (IMPACT®)	5005 kcal präoperativ, 101 kcal/ 100ml postoperativ	50	keine Nahrungsergänzung	5 Tage präoperativ + unbekannte postoperative Dauer

### 3.5.1. Einfluss auf die Krankenhausverweildauer

In 12 Studien mit insgesamt 817 Patienten wurde die Krankenhausverweildauer analysiert (Manzanares Campillo et al. 2017, Barker et al. 2013, Marano et al. 2013, Aiko et al. 2008, Helminen, Raitanen and Kellosalo 2007, Finco et al. 2007, Sakurai et al. 2007, Xu et al. 2006, Yao et al. 2005, Ates et al. 2004, Braga et al. 2002). Die immunmodulierende Diät demonstriert einen signifikanten Einfluss auf die Krankenhausverweildauer bei Patienten, die sich einer Operation am GIT unterzogen (MD = -1.63; 95 % KI -2.56 bis -0.69 mit einer Heterogenität von  $I^2 = 69\%$ ,  $p < 0.01$ ; Abbildung 25). Die Verteilung der Studien ist im Trichterdiagramm in Abbildung 28 dargestellt.

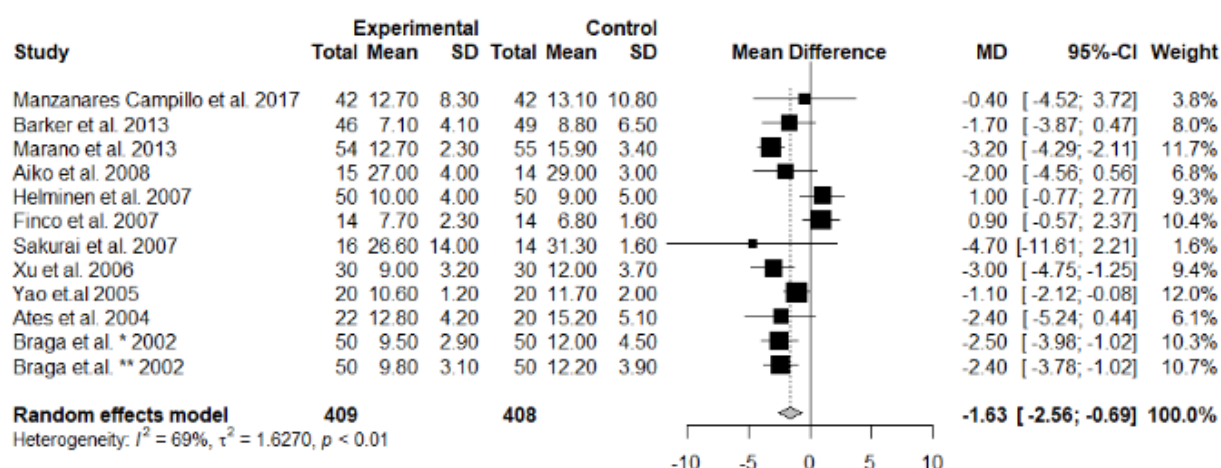


Abbildung 25: immunmodulierende Diät - Einfluss auf die Krankenhausverweildauer (gesamter GIT)

Unter diesen Studien wurden drei Studien mit 168 Patienten detektiert, in denen ausschließlich Patienten am oberen GIT behandelt wurden. Ein signifikanter Effekt durch die immunmodulierende Diät ist ersichtlich (MD = -3,05; 95 % KI -4,00 bis -2,06; Abbildung 26).

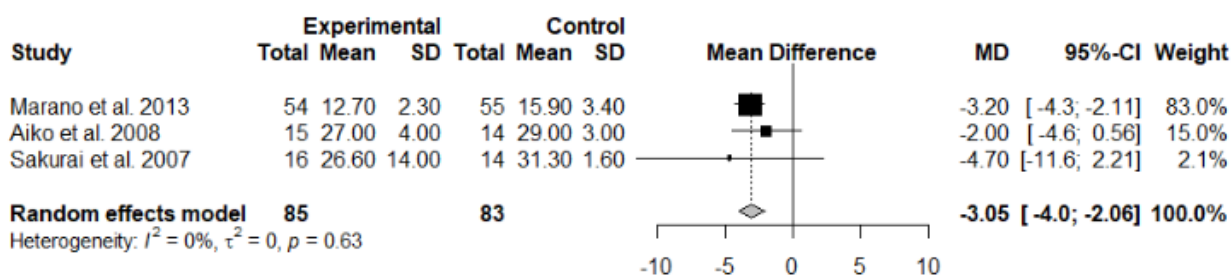


Abbildung 26: immunmodulierende Diät - Einfluss auf die Krankenhausverweildauer (oberer GIT)

Insgesamt 312 Patienten mit Resektionen am unteren GIT wurden in der Subgruppenanalyse betrachtet. Die Gabe von immunmodulierender Diät zeigte keinen Effekt auf die Krankenhausverweildauer bei Patienten, die sich einer Operation am unteren GIT unterzogen (MD = -1,22; 95 % KI -3,12 bis 0,68; Abbildung 27).

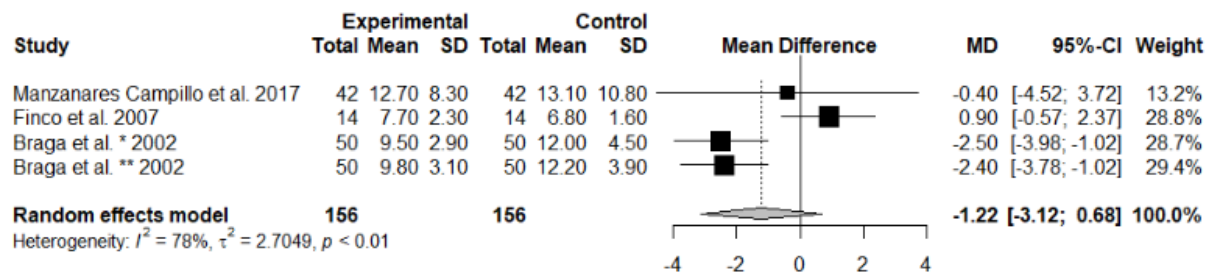


Abbildung 27: immunmodulierende Diät - Einfluss auf die Krankenhausverweildauer (unterer GIT)

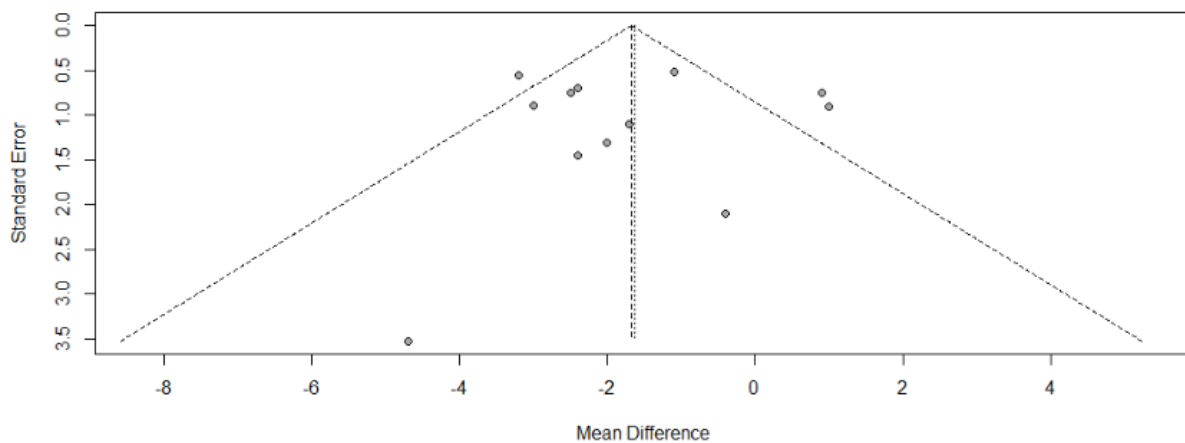


Abbildung 28: Trichterdiagramm – Krankenhausverweildauer, gesamter GIT bei immunmodulierender Diät

### 3.5.2. Einfluss auf die Komplikationen

In 14 Studien mit insgesamt 1315 Patienten wurden die Komplikationen angegeben und in diese Analyse integriert (Li et al. 2019, Mudge et al. 2018, Scislo et al. 2018, Manzanares Campillo et al. 2017, Moya et al. 2016, Barker et al. 2013, Marano et al. 2013, Fujitani et al. 2012, Aiko et al. 2008, Helminen, Raitanen and Kellosoalo 2007, Finco et al. 2007, Xu et al. 2006, Farreras et al. 2005, Ates et al. 2004). Keine Reduktion der Komplikationen wurde durch die immunmodulierende Diät im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet (RR = 0,83; 95 % KI 0,65 bis 1,06 mit einer Heterogenität von  $I^2 = 40\%$  mit  $p = 0,06$ ; Abbildung 29). Die Verteilung der Studien ist im Trichterdiagramm zu sehen (Abbildung 32).



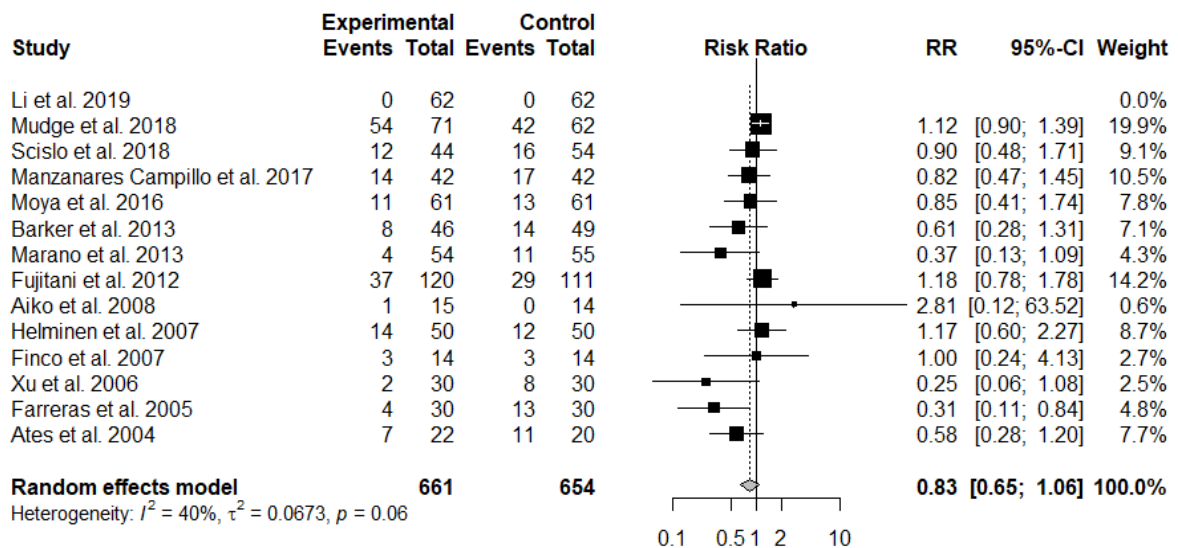


Abbildung 29: immunmodulierende Diät - Einfluss auf die Komplikationen (gesamter GIT)

Insgesamt 784 Patienten mit Resektionen am oberen GIT wurden in dieser Subgruppenanalyse betrachtet. Es wurde keine Reduktion der Komplikationen detektiert (RR = 0,86; 95 % KI 0,58 bis 1,28; Abbildung 30).

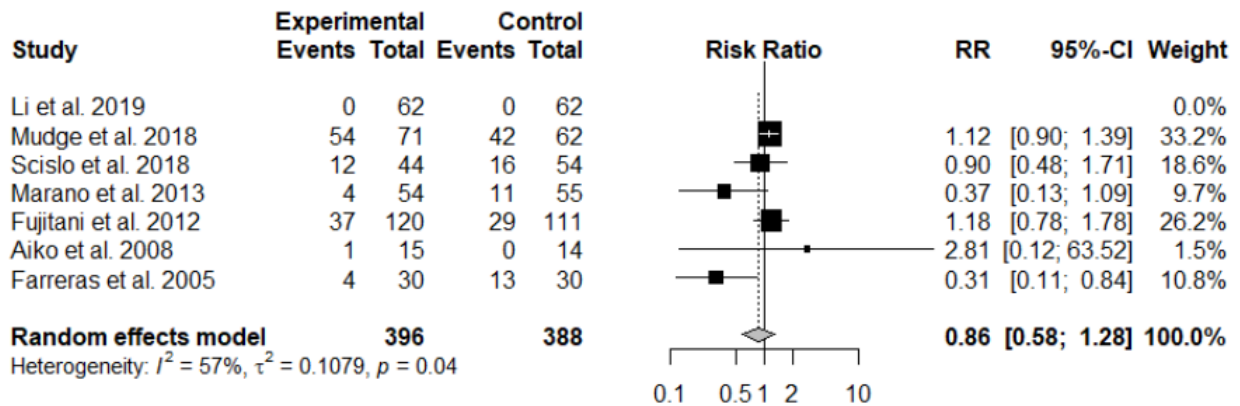


Abbildung 30: immunmodulierende Diät - Einfluss auf die Komplikationen (oberer GIT)

Bei den 234 Patienten mit unteren GIT-Operationen konnten keine Effekte hinsichtlich der Komplikationen festgestellt werden (RR = 0,85; 95 % KI 0,55 bis 1,30 mit einer Heterogenität  $I^2 = 0\%$  und  $p = 0,97$ ; Abbildung 31).

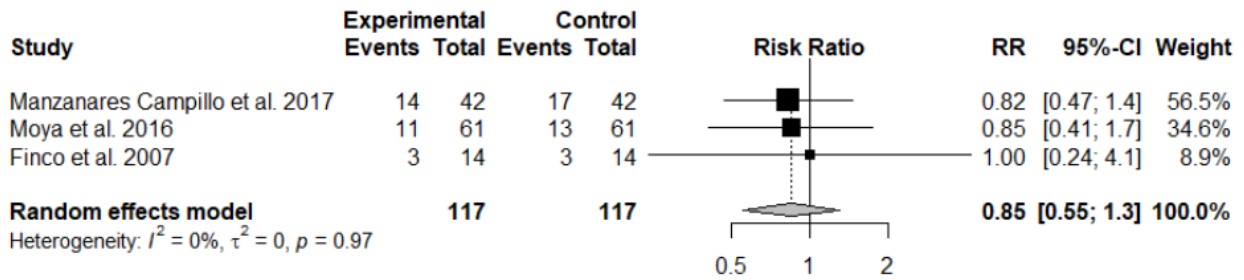


Abbildung 31: immunmodulierende Diät - Einfluss auf die Komplikationen (unterer GIT)

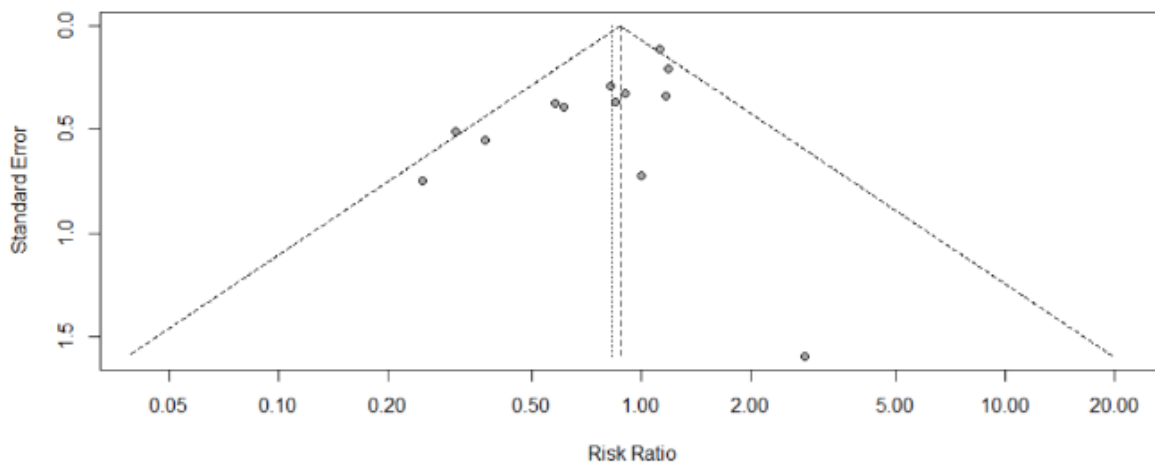


Abbildung 32: Trichterdiagramm – Komplikationen, gesamter GIT bei immunmodulierender Diät

### 3.5.3. Zeitpunkt der Gabe von immunmodulierender Diät

Die obigen Analysen zeigen bedingt durch die Variation des Zeitpunktes der Nahrungsergänzung eine ungenügende Vergleichbarkeit. Um dies zu verbessern, wurden schließlich Analysen anhand der Darreichungszeitpunkte prä-, post- oder perioperativ durchgeführt.

Vier Studien mit insgesamt 339 Patienten betrachteten die präoperative Gabe von immunmodulierender Diät und zeigten eine signifikante Reduktion der Krankenhausverweildauer (MD = -2,38; 95 % KI -3,40 bis -1,40 mit einer Heterogenität von  $I^2 = 0\%$  bei  $p = 0,62$ ; Abbildung 33).

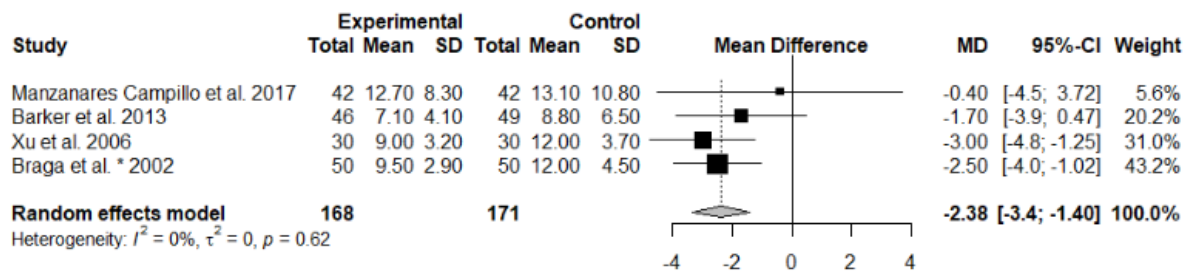


Abbildung 33: immunmodulierende Diät - Einfluss auf die Krankenhausverweildauer (präoperative Gabe)

Drei Studien mit 178 Patienten konnten in die Analyse integriert werden, die sich der Auswirkungen der postoperativen immunmodulierenden Diät auf die Krankenhausverweildauer widmeten. Die Analyse zeigte eine signifikante Reduktion der Krankenhausverweildauer (MD = -2,11; 95 % KI -3,70 bis -0,55 mit einer Heterogenität von  $I^2 = 74\%$  bei  $p = 0,02$ ; siehe Abbildung 34).

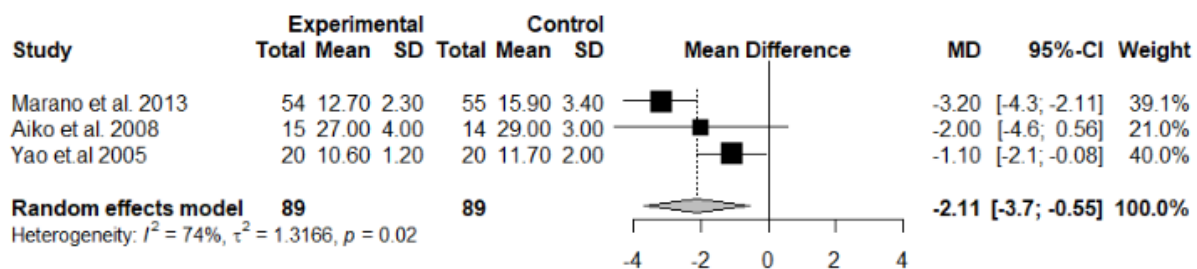


Abbildung 34: immunmodulierende Diät - Einfluss auf die Krankenhausverweildauer (postoperative Gabe)

Die perioperative Gabe von Immunonutrition umfasst fünf Studien mit 300 Patienten, wobei die immunmodulierende Diät keinen Effekt auf die Krankenhausverweildauer hervorrief (MD = -0,88; 95 % KI -2,79 bis 1,04 mit einer Heterogenität von  $I^2 = 76\%$  bei  $p < 0,01$ ; Abbildung 35).

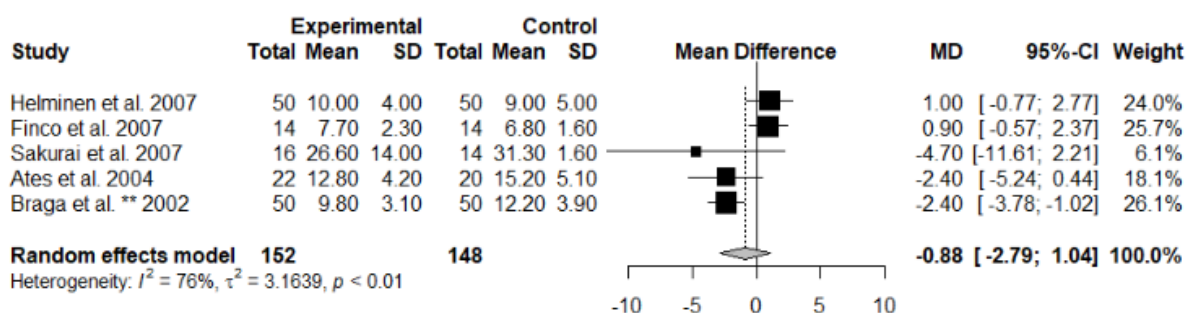


Abbildung 35: immunmodulierende Diät - Einfluss auf die Krankenhausverweildauer (perioperative Gabe)

Auch bezüglich der Komplikationsraten wurden obige Analysen durch die Unterteilung in alleinig prä-, post- und perioperative Ergänzungen erweitert.

Vier Studien wurden in die Analyse zum Einfluss einer präoperativen, immunmodulierenden Diät im Vergleich zur Kontrollgruppe bezüglich der Komplikationen aufgenommen. Als Resultat ergab sich kein Effekt hinsichtlich des Auftretens von Komplikationen bei den insgesamt 470 involvierten Patienten (RR = 0,80; 95 % KI 0,50 bis 1,30; Abbildung 36).

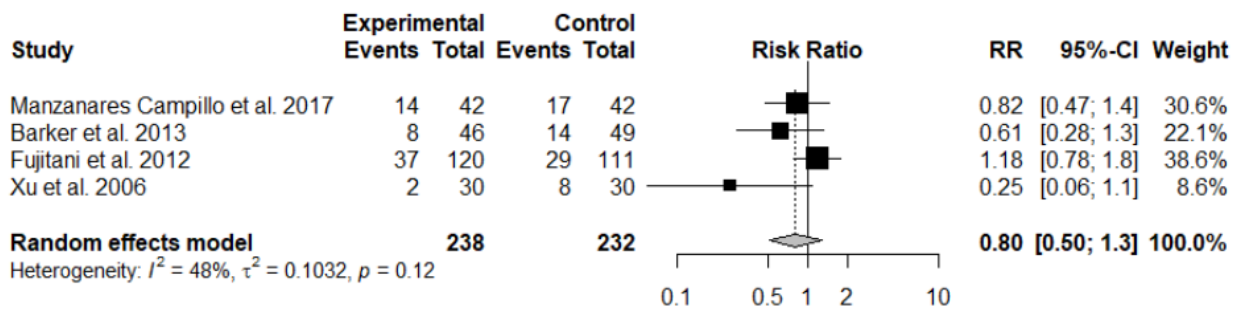


Abbildung 36: immunmodulierende Diät - Einfluss auf die Komplikationen (präoperative Gabe)

Weitere sechs Studien mit 460 Patienten analysierten die postoperative Gabe von immunmodulierender Diät im Vergleich zur Kontrollgruppe. Es wurde kein signifikanter Effekt erkannt (RR = 0,54; 95 % KI 0,29 bis 1,02; Abbildung 37).

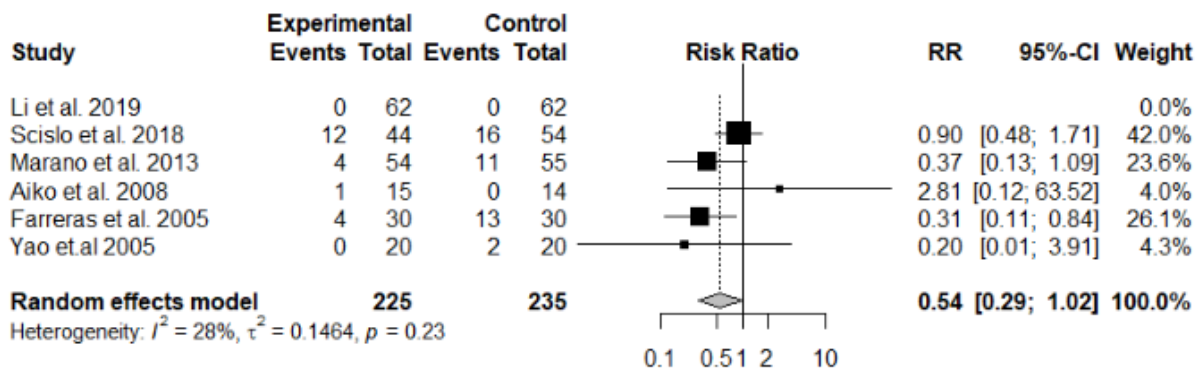


Abbildung 37: immunmodulierende Diät - Einfluss auf die Komplikationen (postoperative Gabe)

Die Analyse von fünf Studien mit perioperativer Gabe zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Komplikationen bei den 425 Patienten (RR = 1,05; 95 % KI 0,87 bis 1,30; Abbildung 38).

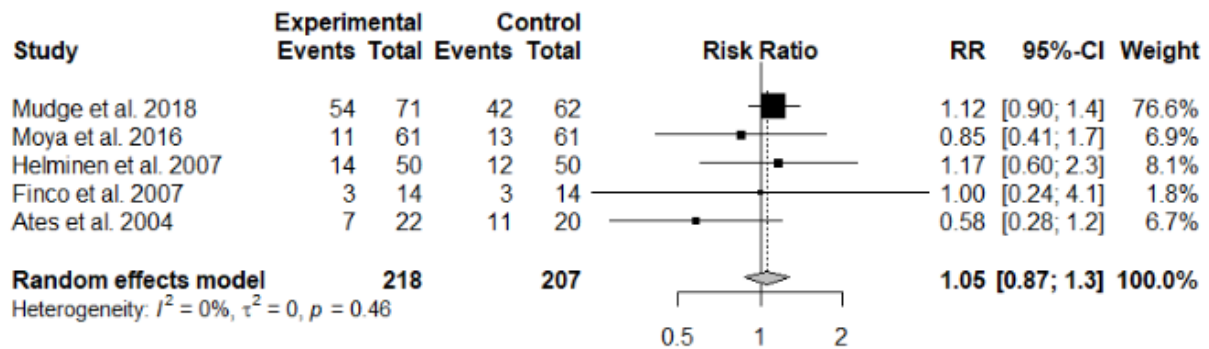


Abbildung 38: immunmodulierende Diät - Einfluss auf die Komplikationen (perioperative Gabe)

### 3.5.4. Unterschiedliche Kontrollbedingungen

Trotz des Versuches durch weiterführende Analysen eine bestmögliche Vergleichbarkeit der Studien zu erreichen, unterscheiden sich die Studien in den Behandlungsbedingungen der Kontrollgruppen. Einige Studien kontrollierten die Nährstoffversorgung in der Kontrollgruppe nicht (Barker et al. 2013, Braga et al. 2002, Finco et al. 2007, Fujitani et al. 2012, Barker et al. 2013, Moya et al. 2016, Manzanares Campillo et al. 2017) oder gaben den Patienten eine sehr basale Nährstoffversorgung, wie in der Studie von Helminen, Raitanen und Kelloso mit einer intravenösen 5 % Glukose- und Elektrolytlösung (Helminen, Raitanen and Kelloso 2007). Im Gegensatz dazu verwendeten andere Studien isokalorische, isonitrogene Kontrollbedingungen (Braga et al. 2002, Xu et al. 2006, Mudge et al. 2018) oder weitere enterale oder parenterale Ernährungen ohne angereicherte Fettsäuren, Aminosäuren oder andere Nährstoffe (Ates et al. 2004, Sakurai et al. 2007, Aiko et al. 2008, Farreras et al. 2005, Marano et al. 2013, Yao et al. 2005). Zwei der Studien gaben den Kontrollgruppen isokalorische, proteinreiche Ergänzungen, die auch Arginin, Glutamin und Omega-3-Fettsäuren beinhalteten (Scislo et al. 2018) oder eine mit Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren angereicherte Standarddiät (Li et al. 2019).

Sieben Studien mit insgesamt 410 Patienten analysierten die Krankenhausverweildauer, wenn die Kontrollgruppe eine isokalorische oder standardisierte Diät bekam, deren Kalorienzufuhr exakt berechnet werden konnte. Hier zeigten sich signifikant kürzere Krankenhausverweildauern (MD = -2,36; 95 % KI -3,20 bis -1,55 mit einer Heterogenität von  $I^2 = 34\%$  und  $p = 0,17$ ; Abbildung 39). Diese Effekte fehlten bei den insgesamt 407 Patienten, wenn die Studiengruppen mit Kontrollgruppen ohne Nahrungsergänzung

verglichen wurden (MD = -0,52; 95 % KI -2,16 bis 1,12 mit einer Heterogenität von  $I^2 = 73\%$  und  $p < 0,01$ ; Abbildung 40).

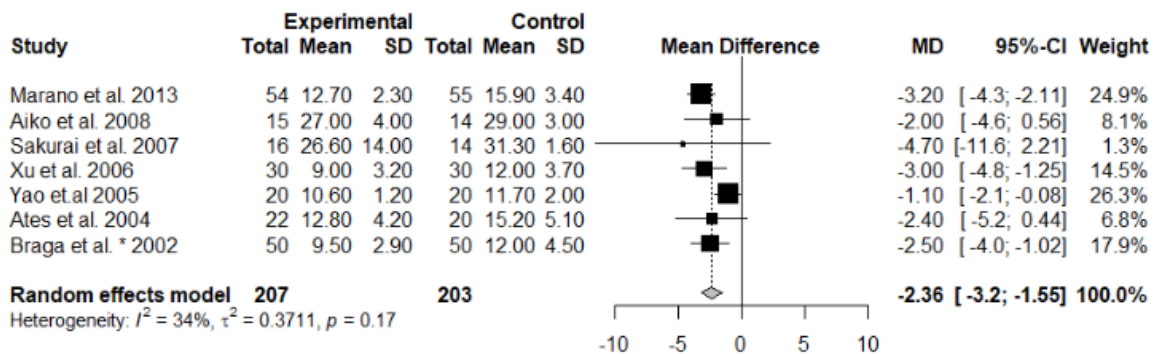


Abbildung 39: immunmodulierende Diät - Einfluss auf die Krankenhausverweildauer (supplementierte Kontrollgruppe)

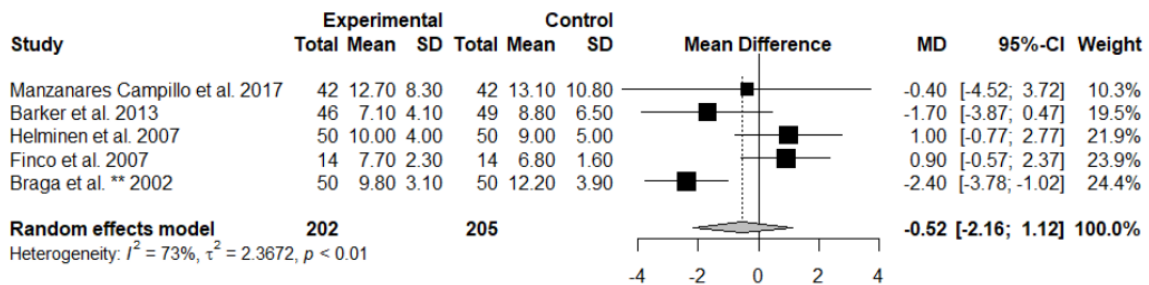


Abbildung 40: immunmodulierende Diät - Einfluss auf die Krankenhausverweildauer (Kontrollgruppe ohne Supplemente)

Die Analyse der Komplikationen bei ergänzter Kontrollgruppe umfasste insgesamt 661 Patienten, wohingegen 760 Patienten ohne Ergänzungen in den Kontrollgruppen für den Vergleich zur immunmodulierenden Diät betrachtet werden konnten. Bezüglich der Komplikationen konnte weder der Vergleich zur isokalorischen Kontrollgruppe (RR = 0,62; 95 % KI 0,36 bis 1,09; Abbildung 41), noch zur Kontrollgruppe ohne Ergänzung (RR = 0,97 95 % KI 0,75 bis 1,20; Abbildung 42) einen Effekt beschreiben.



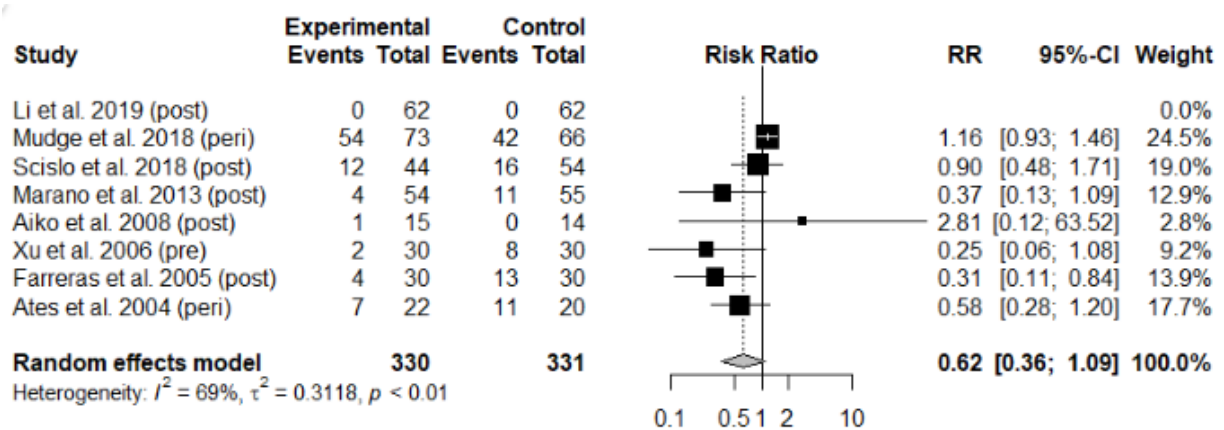


Abbildung 41: immunmodulierende Diät - Einfluss auf die Komplikationen (supplementierte Kontrollgruppe)

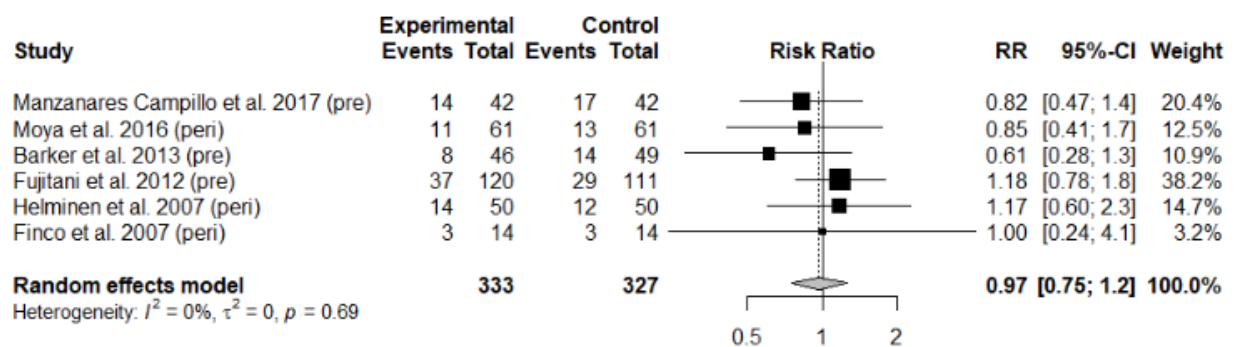


Abbildung 42: immunmodulierende Diät - Einfluss auf die Komplikationen (Kontrollgruppe ohne Supplemente)

### 3.5.5. Immunmodulierende Diät und Finanzierung

Um festzustellen, ob die immunmodulierende Diät einen von der Pharmaindustrie gewünschten Vorteil darstellt oder unerwünschte Ergebnisse schlichtweg nicht veröffentlicht werden, folgt der Vergleich von Studien, die von Pharmaunternehmen gefördert wurden mit solchen ohne Finanzierung. Von den 17 Studien, die in diese Metaanalyse einbezogen wurden, berichteten 16 über die Verwendung einer kommerziell erhältlichen Nahrungsergänzung. Von diesen 16 Studien gaben sieben Studien Auskunft über die Finanzierung der Studie, während neun Studien keine Angaben zu den Finanzierungsbedingungen machen. Von den sieben Studien, die über Finanzierungsquellen berichten, erhielten fünf eine nicht-kommerzielle Finanzierung ihrer Forschung. Zwei Studien wurden vom Hersteller des getesteten Produkts finanziert. Bei den beiden durch den Hersteller Novartis (Nestlé) finanzierten Studien zeigten sich zum einem bei Braga *et al.* eine signifikant kürzere Krankenhausverweildauer von 9,5 Tagen in der Gruppe der immunmodulierten Diät zu 12 Tagen in der Kontrollgruppe (Braga et

al. 2002). Zum anderen weist Farreras *et al.* keinen Effekt durch die immunmodulierende Diät (14,81 Tage vs. 15,52 Tage) nach (Farreras *et al.* 2005). Ein eindeutigeres Ergebnis lässt sich hinsichtlich der Komplikationen finden, hier fanden beide Studien einen signifikanten Vorteil bei der Gruppe mit immunmodulierenden Diät (13 vs. 25 Komplikationen je 50 Patienten bei Braga *et al.* 2002, 4 vs. 13 Komplikationen je 30 Patienten bei Farreras *et al.* 2005).



### 3.6. Kohlenhydrate

Die orale Ergänzung mit kohlenhydrathaltigen Getränken vor der Operation wird oft als „Carboloading“ bezeichnet (Thorell, Nygren und Ljungqvist 1999). Im Rahmen dieser Metaanalyse wurden Studien analysiert, die Kohlenhydrate als primäre und einzige Studienintervention beinhalteten und diese als orale Behandlung vor der Operation des GIT gaben. Sechs randomisierte Studien, die von 2006 bis 2019 mit insgesamt 410 Patienten veröffentlicht wurden, erfüllten die Einschlusskriterien für Kohlenhydrate vor GIT-Operationen. Der Stichprobenumfang der eingeschlossenen Studien variierte von 22 bis 149 Patienten. Eine Übersicht aller involvierter Studien ist der Tabelle 8 zu entnehmen. In 5 der 6 involvierten Studien begann die Therapie mit den kohlenhydrathaltigen Getränken am Vorabend der chirurgischen Eingriffe und endete in allen Studien bis 2 Stunden vor der Anästhesie. Das verabreichte Volumen der kohlenhydrathaltigen Getränke variierte je nach Studie von 400ml bis 1200ml. Am Vorabend der Operation erhielten die Patienten zwischen 400ml und 800ml, sowie zwischen 200ml und 400ml bis zu zwei Stunden vor Beginn der Anästhesie am Morgen der Operation. Diese Unterschiede spiegeln sich auch in den eingenommenen Energiemengen wider, die zwischen 300 und 923 kcal lagen. Die Kontrollgruppe erhielt entweder das gleichwertige Volumen an Placebo-Getränken ohne Nährstoffe oder sollte präoperativ fasten.

Tabelle 8: Überblick aller involvierter Studien (Kohlenhydrate)  
(Sortierung nach Publikationsjahr)

Autor	Jahr	Ort der Resektion	n Studie	Behandlung Studie	Energiemenge	n Ktr	Behandlung Kontrolle
Rizvanović et al.	2019	unterer GIT	25	400 ml kohlenhydrathaltiges Getränk am Abend vor OP, 200 ml 2 Stunden vor OP	keine Angabe	25	8 Stunden vor OP fastend
Lidder et al.	2013	unterer GIT	30	400 ml kohlenhydrathaltiges Getränk 2 Stunden vor OP	300 kcal	30	Placebo-Getränk (aromatisiertes Wasser mit künstlichem Süßstoff)
Pexe-Machado et al.	2013	GIT	10	400 ml kohlenhydrathaltiges Getränk am Abend vor OP, 200 ml 3 Stunden vor OP	923 kcal	12	ab Mitternacht fastend
Zelić et al.	2012	unterer GIT	20	800 ml kohlenhydrathaltiges Getränk am Abend vor OP, 400 ml 2 Stunden vor OP	600 kcal/ d	20	ab Abend vor OP fastend
Kaška et al.	2010	unterer GIT	74	400 ml kohlenhydrathaltiges Getränk am Abend vor OP, 400 ml 2 Stunden vor OP	400 kcal	75	ab Mitternacht fastend
Noblett et al.	2006	unterer GIT	12	800 ml kohlenhydrathaltige Getränke am Abend und 400 ml 2 Std vor OP	774 kcal	12	ab Mitternacht fastend

### 3.6.1. Einfluss auf die Komplikationen

Insgesamt wurden fünf Studien, die insgesamt 295 Patienten verglichen, für den Effekt auf die Komplikationen detektiert (Pexe-Machado et al. 2013, Lidder et al. 2013, Zelic et al. 2012, Kaska et al. 2010, Noblett et al. 2006). Es konnten keine Studien analysiert werden, die sich mit Operationen am gesamten oder oberen GIT befassten. Nach chirurgischen Eingriffen am unteren GIT wurden in fünf Studien die Auswirkungen auf postoperative Komplikationen untersucht, welche keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohlenhydrat-Gruppen und Kontrollgruppen fanden (RR = 0,89; 95 % KI 0,60 bis 1,33 mit einer Heterogenität von  $I^2 = 0\%$  bei  $p = 0,60$ ; Abbildung 43).

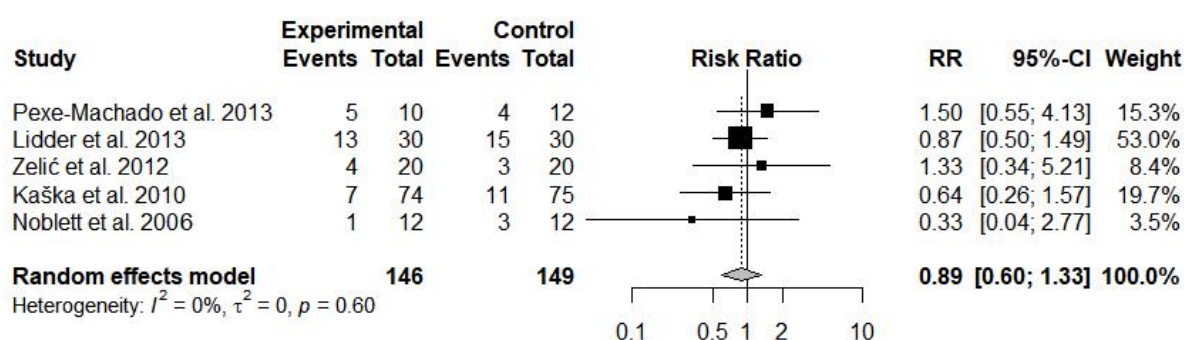


Abbildung 43: Kohlenhydrate - Einfluss auf die Komplikationen (unterer GIT)

### 3.6.2. fastende Kontrollgruppe

Weitere Subgruppenanalysen wurden bei vier Studien mit vergleichbaren Kontrollbedingungen, wenn die Patienten der Kontrollgruppe mindestens ab Mitternacht vor der Operation fasteten, durchgeführt. Bei den Komplikationen (RR = 0,92; 95 % KI 0,52 bis 1,64 mit einer Heterogenität von  $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0,43$ ; Abbildung 44) wurde kein signifikanter Effekt beobachtet (Kaska et al. 2010, Noblett et al. 2006, Pexe-Machado et al. 2013, Zelic et al. 2012). Die Anzahl der Studien, die ein Placebo-Getränk für Kontrollpatienten zur Verfügung stellten und über die Krankenhausverweildauer oder Komplikationen berichteten, war zu gering, um weitere Analysen durchzuführen.

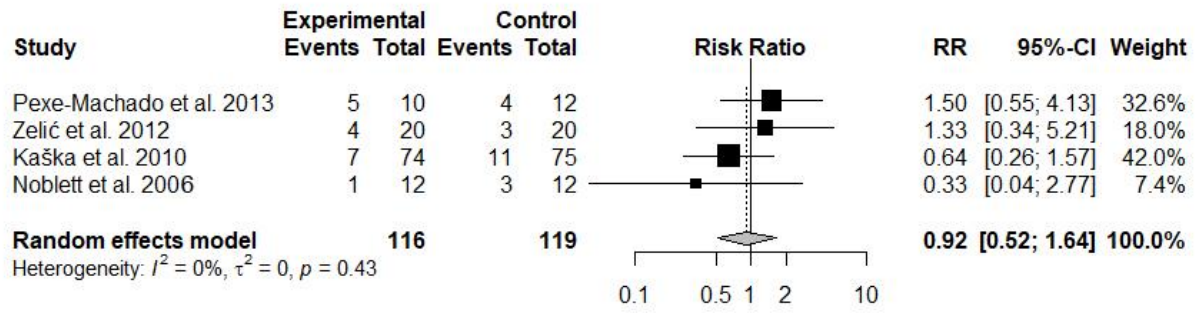


Abbildung 44: Kohlenhydrate - Einfluss auf die Komplikationen (fastende Kontrollgruppe)

## 4. DISKUSSION

Diese, auf systematische Literaturrecherche basierende, Metaanalyse konzentriert sich auf die unterstützenden Eigenschaften von Nährstoffen und Ernährungsstrategien bei Patienten, die sich chirurgischer Eingriffe am GIT unterzogen und betrachtet deren Einfluss auf die Krankenhausverweildauer und die Komplikationen. Sie soll einen Überblick zu bereits veröffentlichter Literatur zu diesem Thema geben. Die beschriebenen Nahrungsergänzungen können auch in anderen chirurgischen Teilgebieten von Nutzen sein. Aufgrund der einzigartigen chirurgischen Umgestaltung des GIT war eine separate Analyse jedoch angezeigt.

### 4.1. *Diskussion der Methodik*

Die Studiensuche zur vorliegenden Fragestellung erfolgte in den elektronischen Datenbanken von MEDLINE und CENTRAL. Durch die umfassende Literaturrecherche ist mit einer Reduktion des Risikos von Publikationsbias zu rechnen. Wenngleich häufig Studien mit nicht-signifikantem Ergebnis nicht veröffentlicht werden oder in den durchsuchten Datenbanken nicht auftauchen und deswegen keinen Platz in der Analyse finden (Egger and Smith 1998). Zudem wurden nur Studien in englischer und deutscher Sprache in die Suche aufgenommen, wodurch es zu Verzerrungen gekommen sein kann. Die grafische Darstellung eines Trichterdiagramms zur Analyse eines Publikationsbias war nicht in allen durchgeführten Analysen möglich ( $n < 10$ ). Die Anfertigung von Trichterdiagrammen war nur bei den Metaanalysen zur frühen oralen Ernährung (Komplikationen bei Betrachtung des gesamten GIT), zu Lipiden (Komplikationen bei Betrachtung des gesamten GIT und bei alleiniger postoperativer Lipidgabe) und der immunmodulierenden Diät (Krankenhausverweildauer und Komplikationen bei Betrachtung des gesamten GIT) möglich. Eine Symmetrie der Studien in den Trichterdiagrammen zu Lipiden ist zu erkennen. Die Asymmetrie der Studienverteilung in den Trichterdiagrammen zur frühen oralen Ernährung und immunmodulierender Diät macht Publikationsbias möglich. Publikationsbias bei den weiteren durchgeführten Subgruppenanalysen sind nicht auszuschließen. In diese Metaanalyse wurden nur randomisierte Studien aufgenommen, da somit von einer ausreichend hohen Evidenz ausgegangen werden konnte.

Die Stärke dieser Metaanalyse besteht darin, die erste ihrer Art zu sein, die die häufigsten perioperativen Ernährungstherapien im Vergleich zur traditionellen Ernährung zusammenfasst. Eine Aufteilung der Analysen erfolgte in Untergruppen für den unteren und oberen GIT und klinisch aussagekräftige Ergebnisse in dieser Patientenpopulation wurden ausgewählt. Zudem folgte die Analyse den Empfehlungen des PRISMA.

#### *4.2. Einschränkungen der Studie*

Die größte Schwäche dieser Metaanalyse ist wahrscheinlich die variable Qualität der Evidenz. Diese reicht von hoher Qualität zu relativ schwachem Design einiger eingeschlossener Studien, deren Qualität als niedrig oder moderat einzustufen ist. Insbesondere im Hinblick auf die Detektionsbias und Performancebias sind viele Studien mit einem hohen oder unklaren Verzerrungsrisiko zu bewerten. Dies ist sicher auch auf die Schwierigkeit der Verblindung bei dem Thema Nahrungsergänzung zurückzuführen.

Eine methodische Heterogenität ist dahingehend festzustellen, dass der Zeitpunkt der Gabe von Nahrungsergänzungen stark variierte. Dabei reichen die Ergänzungen von der präoperativen Ergänzung über die intraoperative Einzelverabreichung bis hin zur perioperativen oder postoperativen Nahrungsergänzung. Auch die Kontrollgruppen unterschieden sich. Einige erhielten keine Nahrungsergänzungen, andere erhielten isokalorische Kontrolllösungen, die im besten Fall auf dem gleichen Weg präsentiert wurden. Weiterhin wurden auch Makronährstoffe, wie Kohlenhydrate, Lipide und Proteine zur Behandlung der Kontrollgruppen eingesetzt (Yao et al. 2005). In die Analyse wurden parenterale, enterale und orale Nahrungsergänzungen einbezogen. Diese inhomogene, ernährungstherapeutische Behandlung der Kontrollgruppen und die verschiedenen Darreichungswege erschweren die Bewertung. Eine weitere Schwierigkeit ist die Dokumentation der dargebotenen Energiemengen. Exakt aufgenommene Mengen an Einzelnährstoffen sind bei der Bereitstellung von oraler Nahrung schwer zu beurteilen, im Vergleich zu genau definierten Mengen an enteraler oder parenteraler Ernährung. Es ist einfach, die Energiemenge aus einem Liter definierter TPN zu bestimmen. Schwieriger ist dies beispielsweise bei Getränkeverpackungen, die Patienten konsumieren sollen. Auch vorhandene Dokumentationen hinsichtlich der Kalorienzufuhr waren sehr variabel. So wurden Angaben zu den Kalorien in kcal/Tag oder kcal/kg/d angegeben oder nicht genauer benannt.

Ergänzend wurde versucht die inhärente klinische Heterogenität in dieser Metaanalyse zu reduzieren, indem die Eingriffe am GIT auch in obere und untere Operationen unterteilt wurden. Dennoch bleibt es ein weites Spektrum an chirurgischen Interventionen, die eine Vergleichbarkeit erschwert. Diese Schwierigkeit ist auch hinsichtlich der vielfältigen Studien aus verschiedensten Ländern und deren abweichende chirurgischen Standards zu finden.

### *4.3. Diskussion der Ergebnisse*

Schließlich geht aus der Analyse hervor, dass die Krankenhausverweildauer durch die frühe orale Ernährung, immunmodulierender Diät und Lipide signifikant verkürzt wurde. Ein Effekt auf die Komplikationen blieb aus und zeigte lediglich Tendenzen eines vorteilhaften Einflusses durch die Nahrungsergänzungen. Detaillierter folgt nun die Diskussion zu den Ergebnissen der einzelnen Ernährungsvorgängen.

#### *4.3.1. Diskussion der Ergebnisse zur frühen oralen Ernährung*

Zu den wesentlichen Ergebnissen zählen:

- Für Patienten mit GIT-Karzinomen zeigte sich ein Vorteil hinsichtlich der Krankenhausverweildauer bei Patienten, die mit der frühen oralen Ernährung behandelt wurden gegenüber denen, die eine standardisierte Krankenhausdiät, enterale Ernährungsunterstützung oder aromatisierte Placebo-Getränke erhielten (MD = -1,82; 95 % KI, -2,64 bis -1,00;  $p < 0,01$ ).
- Patienten mit unteren GIT-Operationen profitierten auch hinsichtlich der kürzeren Krankenhausverweildauer (MD = -2,02; 95 % KI, -3,30 bis -0,74;  $p < 0,01$ ).
- Ein signifikanter Einfluss auf die Komplikationen konnte nicht beobachtet werden, ein positiver Trend ist erkennbar.

Der Vergleich von früher oraler mit verzögerter oraler Ernährung untersuchte eine Metaanalyse mit 15 RCT und Non-RCT. Die Patienten erfuhren chirurgische Eingriffe am oberen GIT. Die Krankenhausverweildauer verkürzte sich in der früh oral ernährten Gruppe (Willcutts et al. 2016). Dieses Ergebnis gleicht dem dieser Metaanalyse. Eine weitere Metaanalyse mit sechs RCT verglich das Standardprotokoll mit der frühen oralen Ernährung nach Gastrektomie. Die Patienten, die innerhalb der ersten 48 Stunden oral

Nahrung zu sich nehmen, hatten auch kürzere Krankenhausverweildauern und weniger Komplikationen als die Kontrollgruppe (Liu et al. 2014). In der Metaanalyse von Zhuang *et al.*, worin die frühe orale mit der verzögerten oralen Ernährung bei Patienten mit kolorektalen Eingriffen untersucht wurde, verkürzte sich die Krankenhausverweildauer. Hinzukommt, dass sich die postoperativen Komplikationen in der früh oral ernährten Gruppe reduzierten (Zhuang et al. 2013). Hingegen berichtete eine retrospektive Studie über keine signifikanten Effekte hinsichtlich der Komplikationen. Jedoch fanden die Autoren, ähnlich dieser Metaanalyse, eine signifikante Reduktion der Krankenhausverweildauer (Wang, Yang et al. 2019).

Zehn der 14 involvierten Studien dieser Metaanalyse lieferten keine Angaben zur aufgenommenen Energiemenge, obwohl die Möglichkeit besteht, dass die aufgenommene Energiemenge deutlich größer sein kann als in der Kontrollgruppe. Hur *et al.* waren die Einzigen, die die Studie so konzipierten, dass den Patienten der frühen oralen und der verzögerten oralen Ernährungsgruppe die gleiche Menge an Kalorien (860 kcal/Tag) dargeboten wurde. Somit ist eine Differenzierung der Ergebnisse aufgrund der Auswirkungen einer frühen oralen Ernährung möglich, unabhängig von der aufgenommenen Energiemenge. Ihre Ergebnisse verdeutlichen, dass eine frühe orale Ernährung die Krankenhausverweildauer verkürzt und die Rückkehr zur normalen Darmfunktion beschleunigt (Hur et al. 2011). Die Autoren eines Reviews, der u. a. auch retrospektive Studien betrachtete, bestätigen neben der Reduktion der Krankenhausverweildauer, die beschleunigte Rückkehr zur normalen Darmfunktion und berichten über eine insgesamt verbesserte Lebensqualität bei Patienten nach Ösophagektomie (Zheng et al. 2019).

Des Weiteren lassen sich ökonomische Vorteile der frühen oralen Ernährung verglichen zur enteralen oder parenteralen Ernährung finden (Braga et al. 2001). In einer Übersichtsstudie von Elia *et al.* bewerteten die Autoren die Kosteneffektivität von oralen Nahrungsergänzungsmitteln bei Krankenhausaufenthalten. Der Nutzen oraler Nahrungsergänzungsmitteln ist neben der Verbesserung der klinischen Ergebnisse gleichzeitig in den monetären Einsparungen von 12,2 % zu sehen (Elia et al. 2016). Die Kosten für Nahrungsergänzungen sind in den meisten Fällen höher im Vergleich zur standardisierten Krankenhausdiät. Wodurch die Empfehlung einer frühen oralen Ernährung in den Vordergrund rücken könnte, weil es sich dabei um keine kostspielige Nahrungsergänzung handelt. Die Aufnahme früher oraler Ernährung ist im Wesentlichen



von der Fähigkeit der postoperativen Nahrungsaufnahme durch den Patienten abhängig, die nicht durch Komplikationen wie Anastomoseninsuffizienz oder Probleme mit dem Stoma behindert sein darf.

#### 4.3.2. Diskussion der Ergebnisse zu Lipiden

Zu den wesentlichen Ergebnissen zählen:

- Patienten mit GIT-Operationen profitierten hinsichtlich kürzerer Krankenhausverweildauer, wenn Patienten, die Lipide dargeboten bekamen mit einer Kontrollgruppe verglichen wurden (MD = -1,28; 95 % KI, -2,37 bis -0,19; p = 0,02).
- Die Komplikationen blieben unbeeinflusst.

Den Ergebnissen dieser Metaanalyse entsprechend, deckt ein Review mit 15 RCT, den Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren und der Reduktion der Krankenhausverweildauer auf. Zusätzlich wurden weniger Komplikationen in der Gruppe, die Omega-3-Fettsäuren erhielt, erfasst. Die Autoren verglichen die Gabe von Omega-3-Fettsäuren mit einer konventionellen Ernährung bei GIT-Patienten (Ma et al. 2016). In einer 2010 veröffentlichten Metaanalyse mit 13 RCT wurde nach abdominalen Eingriffen parenterale, mit Fischöl ergänzte Ernährung mit standardisierter TPN verglichen. Die Autoren stellten kürzere Krankenhausverweildauer und eine geringere postoperative Infektionsrate fest (Chen et al. 2010).

Die in diese Metaanalyse eingeschlossenen Studien unterstützten die Patienten in einem Zeitraum von sieben Tagen vor dem chirurgischen Eingriff bis 30 Tage infolgedessen und mit einer Dauer von drei bis 35 Tagen. Auch hinsichtlich der dargebotenen Produkte, der Qualität und Quantität des Lipids zeigte sich eine große Varianz. In zehn der 17 Studien erhielten die Patienten zwischen 25 und 30 kcal/kg/Tag einer lipidhaltigen Ergänzung, wobei dies in 14 der 17 involvierten Studien Omega-3-Fettsäuren waren. Es ist anzunehmen, dass eine postoperative Nahrungsergänzung vorteilhaft ist und diese Omega-3-Fettsäuren, wie Fischöl enthalten sollte. Der positive Effekt infolge GIT-Operationen kann wahrscheinlich durch das Abschwächen der metabolischen Stressantwort begründet werden.

#### 4.3.3. Diskussion der Ergebnisse zu Aminosäuren

Zu den wesentlichen Ergebnissen zählen:

- Die Krankenhausverweildauer und die Komplikationen blieben unbeeinflusst durch die Gabe von Aminosäuren.

In einer Metaanalyse mit 14 RCT untersuchten die Autoren die Wirkung parenteraler, glutaminhaltiger Ernährung, in Form von Glycyl-Glutamin oder Alanyl-Glutamin im Vergleich zu einer isokalorischen, isonitrogenen Kontroll-TPN. Sie erkannten signifikant kürzere Krankenhausverweildauern durch die glutaminhaltige Ergänzung. Die infektiösen Komplikationen waren durch die Gabe von Alanyl-Glutamin verringert (Wang et al. 2010). Infolge der verkürzten Krankenhausverweildauer durch die postoperative, parenterale L-Alanyl-L-Glutamindipeptid-Ergänzung resultierten trotz Mehrkosten für die L-Alanyl-L-Glutamin-Ergänzung signifikante Kostensenkungen (Mertes et al. 2000). Drover *et al.* betrachteten in einer Metaanalyse 25 RCT mit abdominalen Eingriffen und verglichen die enterale Ernährung mit Arginin und ggf. zusätzlicher immunmodulierender Ergänzungen mit einer standardisierten enteralen Ernährung. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die infektiösen Komplikationen bei oberen GIT-Patienten signifikant reduziert wurden und die Krankenhausverweildauer bei oberen und gesamten GIT-Patienten signifikant verringert wurde. Weiterhin bedingt die post- und perioperative Gabe von argininhaltiger Ergänzung eine signifikante Reduktion der Krankenhausverweildauer. Hinsichtlich der Komplikationen erbrachte jeder Darreichungszeitpunkt (prä-, post-, perioperativ) signifikante Vorteile für die Arginin-Gruppe (Drover et al. 2011). Diese Ergebnisse weichen von den vorliegenden Ergebnissen ab. Eine Übertragung jener Effekte ist nur schwerlich auf das untersuchte Patientenkollektiv der GIT-Patienten und der alleinigen Betrachtung von Aminosäuren dieser Metaanalyse möglich. Positive Tendenzen durch die Gabe von Aminosäuren sind auch in dieser Metaanalyse ersichtlich. Neben einer ausreichenden Energiezufuhr ist eine adäquate Versorgung mit Aminosäuren für das Erreichen einer positiven postoperativen Stickstoffbilanz entscheidend. Aufgrund der postoperativen metabolischen Antwort, die durch erhöhte Stoffwechselraten und Proteinkatabolismus gekennzeichnet ist, entstehen negative Stickstoffbilanzen, die durch eine unzureichende Nährstoffversorgung noch verstärkt werden (Lopez Hellin et al. 2008). Die Stickstoffbilanz ist ein Marker für den Proteinumsatz und hat einen negativen Wert, wenn der Proteinabbau die Proteinsynthese übersteigt. Es wurde festgestellt, dass Aminosäuren die metabolische

Stressantwort wirksam verringern und den Hyperkatabolismus reduzieren können (Donatelli et al. 2006). Die überwiegende Mehrheit der Studien zeigte positive Auswirkungen durch die Gabe von Aminosäuren auf die postoperative Stickstoffbilanz (Cerra et al. 1984, Morlion et al. 1998, Okada et al. 1988, Stehle et al. 1989, Sun et al. 2008, Gazzaniga et al. 1976, Neri et al. 2001, Freund et al. 1979). Ob die detektierten vorteilhaften Tendenzen auf einzelne Aminosäuren zurückzuführen sind und über die Verbesserung der Stickstoffbilanz des Körpers hinausgehen, bleibt allerdings schwer nachzuvollziehen. Die Heterogenität der Studienbehandlungen macht eine Abgrenzung spezifischer Effekte einzelner Aminosäuren kaum möglich. Zudem konzentrieren sich die Studien bisher vorrangig auf Glutamin (meist als L-Alanyl-L-Glutamin-Dipeptid bereitgestellt), BCAA und Arginin. Eine Heterogenität besteht für die Behandlung der Kontrollgruppen. So lieferten beispielsweise drei der acht in der Metaanalyse involvierten Studien eine isokalorische, isonitrogene Behandlung in der Kontrollgruppe (Aliyazicioglu et al. 2013, Asprer et al. 2009, Sun et al. 2008). Wohingegen in zwei Studien den Patienten Kochsalz-Lösungen (Wu et al. 2015) oder 5 %ige Glukose-Infusionen (Gianotti et al. 2009) zuteilwurde. Resultierend könnte in den meisten Studien ein Unterschied in der täglich dargebotenen Energiemenge die Auswirkungen einer Gabe von Aminosäuren verzerren. Die Bereitstellung ausreichender Energie ist von primärer Bedeutung, jedoch sollte der Nutzen einer Gabe von Aminosäuren auf den postoperativen Proteinkatabolismus berücksichtigt werden, um so die postoperative Erholung weiter zu optimieren. Da nur acht RCT durch die Literaturrecherche detektiert werden konnten, muss die Metaanalyse als nur bedingt aussagekräftig eingeschätzt werden.

#### *4.3.4. Diskussion der Ergebnisse zur immunmodulierenden Diät*

Zu den wichtigsten Ergebnissen zählen:

- Patienten mit GIT-Karzinomen erfuhren einen Vorteil hinsichtlich der Krankenhausverweildauer, wenn sie immunmodulierende Diät erhielten gegenüber denen, die der Kontrollgruppe angehörten (MD = -1.63; 95 % KI, -2.56 bis -0.69;  $p < 0.01$ ).
- Patienten mit oberen GIT-Operationen profitierten auch hinsichtlich kürzerer Krankenhausverweildauer (MD = -3,05; 95 % KI, -4,0 bis -2,06;  $p < 0,01$ ).

- Die Subgruppenanalyse zur präoperativen Gabe von immunmodulierender Diät zeigte Vorteile hinsichtlich der Krankenhausverweildauer (MD = - 2,38; 95 % KI, - 3,4 bis -1,40; p < 0,01).
- Die Subgruppenanalyse zur postoperativen Gabe immunmodulierender Diät wies Vorteile bezüglich der Krankenhausverweildauer nach (MD = -2,11; 95 % KI, -3,7 bis -0,55; p < 0,01).
- Der Vergleich von immunmodulierender Diät zu einer supplementierten Kontrollgruppe verdeutlichte kürzere Krankenhausverweildauern in der immunmodulierten Gruppe (MD = -2,36; 95 % KI, -3,2 bis -1,55; p < 0,01).
- Die Komplikationen blieben unbeeinflusst.

Übereinstimmend zu dieser Metaanalyse lesen sich die Effekte auf die Krankenhausverweildauer einer Metaanalyse, die 21 RCT umfasst. Es ergab sich eine signifikant verkürzte Krankenhausverweildauer, sowie die Reduktion der Gesamt- und infektiösen Komplikationsraten (Cerantola et al. 2011). Dem entsprechen auch die Ergebnisse einer weiteren Metaanalyse, die neben GIT-Operationen auch allgemein-chirurgische Eingriffe betrachtete. Patienten, die eine immunmodulierende Diät erhielten, zeigten eine Reduktion von Krankenhausverweildauer und Wundkomplikationen (Marik und Zaloga 2010). Den Ergebnissen dieser Metaanalyse beipflichtend sind zwei weitere Metaanalysen, die eine signifikante Reduktion der Krankenhausverweildauer bei Patienten mit gastrointestinalen Karzinomen feststellten (Wong und Aly 2016, Adiamah et al. 2019). In der 2016 veröffentlichten Metaanalyse mit 19 RCT wurde an oberen GIT-Patienten die enterale, immunmodulierende Diät oder die standardisierte Ernährungsunterstützung untersucht. Die postoperativen Morbiditäten blieben unbeeinflusst (Wong und Aly 2016). Eine 2019 veröffentlichte Metaanalyse analysierte 16 RCT mit GIT-Patienten und verglich die präoperative orale oder enterale Gabe der immunmodulierenden Diät mit einer isokalorischen, isonitrogenen Kontrolldiät oder keiner Ergänzung in der Kontrollgruppe. Die Krankenhausverweildauer wurde signifikant verkürzt, infektiöse Infektionen wurden signifikant reduziert, nicht-infektiöse Infektionen blieben hingegen unbeeinflusst (Adiamah et al. 2019). Überdies verglich eine Metaanalyse die präoperative Gabe immunmodulierender Diäten mit standardisierter oraler Ernährung oder keiner Ergänzung. Daraus folgte, dass bei Patienten mit immunmodulierenden Diät reduzierte Krankenhausverweildauern und infektiöse Komplikationsraten beschrieben werden konnten, wenn die Kontrollgruppe ohne

Ergänzung blieb. Hingegen gab es keinen zusätzlichen Nutzen, wenn die Kontrollgruppen isokalorische, isonitrogene Ergänzungen erhielten (Hegazi, Husted und Evans 2014). Die Ergebnisse sind möglicherweise abweichend von jenen dieser Metaanalyse, da andere Patientenkollektive betrachtet wurden. Durch den Versuch einer homogenen Analyse schloss die durchgeführte Metaanalyse nur GIT-Patienten ein. Hegazi, Husted und Evans untersuchten zusätzlich Patienten, die sich chirurgischen Eingriffen an Leber und Pankreas unterzogen. Song *et al.* konnten in einer Metaanalyse weder eine Reduktion der Krankenhausverweildauer, noch der Komplikationsraten bei Patienten mit Operationen von Magen-Karzinomen herausstellen (Song et al. 2015). Eine Metaanalyse unterstreicht die Bedeutung des Zeitpunkts der Gabe und demonstriert eine signifikante Reduktion der infektiösen Komplikationen und der Krankenhausverweildauer durch die peri- und postoperative Gabe (Osland et al. 2014). Dies stimmt zumindest hinsichtlich der prä- und postoperativen Gabe von immunmodulierender Diät mit den vorliegenden Erkenntnissen überein. Es scheint als profitierten insbesondere obere GIT-Patienten von der immunmodulierenden Diät. Überraschenderweise zeigt sich kein Effekt bei perioperativer Behandlung. Dies deutet darauf hin, dass der Zeitpunkt der Gabe einer immunmodulierenden Diät von entscheidender Bedeutung ist und kurze Zeiträume (präoperativ 5 - 7 Tage oder postoperativ bis zu 14 Tage) wirksam zur Senkung der Krankenhausverweildauer beitragen. Die Kosteneffektivität einer immunmodulierenden Diät fasst ein Review zusammen mit dem Ergebnis, dass trotz wirtschaftlicher Unterschiede zwischen den Gesundheitssystemen verschiedener Länder eine immunmodulierende Diät kosteneffektiv sei, da sie sowohl die Inzidenz postoperativer Infektionen als auch die Krankenhausverweildauer reduziert (Bharadwaj et al. 2016).

Diese Analyse befasst sich in 14 der 17 involvierten Studien mit der Gabe von einer immunmodulierenden Diät, welche sich aus drei Hauptkomponenten zusammensetzt. Hierbei handelt es sich um Arginin, Omega-3-Fettsäuren und RNA. Während der Datenbankrecherche fielen auch weitere Begrifflichkeiten unter den Term der immunmodulierenden Diät. So ließen sich auch Studien, die beispielsweise das Human Growth Hormon gaben (Liu et al. 2003, Qian et al. 2007, Sevette et al. 2005), auf RNA verzichteten und anstelle dessen eine Mischung aus Arginin und Glutamin verabreichten (Aliyazicioglu et al. 2013) oder die zusätzlich auch Glutamin und Vitamine infundierten (Luo et al. 2017), finden. In der Studie von Liu *et al.*, die in dieser Metaanalyse im Aminosäuren-Abschnitt enthalten ist, wurden die Patienten einer der drei Gruppen

zugeordnet, die entweder eine enterale Ergänzung, die mit Glutamin und Arginin angereichert war, eine enterale Ergänzung ohne Aminosäuren oder nur eine Glukose-Infusion erhielten (Liu et al. 2012). Der Titel der Studie lautet „Clinical application of immune-enhanced enteral nutrition in patients with advanced gastric cancer after total gastrectomy“, was auf immunmodulierende Eigenschaften anderer Nährstoffe als Fettsäuren oder RNA schließen lässt. Auch eine Metaanalyse beruft sich vorrangig auf Arginin, wenn die immunmodulierenden Effekte einer Ergänzung beschrieben werden (Drover et al. 2011). Eine einheitliche Begriffserklärung der sogenannten immunmodulierenden Diät gibt es nicht. Der Begriff ist nicht geschützt. Um heterogene Studieneffekte zu vermeiden, sollten sich zukünftige Studien mehr auf die Wirksamkeit einzelner Nährstoffe konzentrieren als auf die Unterstützung kommerzieller Produkte. Denn häufig wird in Studien das durch die Firma Nestlé vertriebene Produkt „Impact“ synonym für immunmodulierende Diäten verwendet. Eine verallgemeinernde Übernahme dessen ist zu vermeiden, eine exakte Beurteilung von Qualität und Quantität der verwendeten immunmodulierenden Bestandteile ist anzustreben (Wong and Aly 2016). Die intransparente Berichterstattung und mangelnde Offenlegung bezüglich der Finanzierungsquellen lassen die Ergebnisse der Studien zudem schwerlich unbefangen einordnen. Autoren künftiger Studien sollten sorgfältiger über Finanzierungsquellen berichten, um in ihrem eigenen Interesse die Glaubwürdigkeit zu erhöhen. Außerdem bleibt vorerst unbekannt, welche Nährstoffe (qualitativ und quantitativ) am vorteilhaftesten sind, um die Immunfunktionen in der perioperativen Phase zu unterstützen. Das Fehlen unabhängiger Untersuchungen der Einzelbestandteile erschwert eine Differenzierung der Wirkung. Es scheint allerdings, dass die Arginin-Konzentration von Bedeutung ist. Konzentrationen von  $> 12$  g/l erbrachten oft positive Ergebnisse (McCowen and Bistran 2003).

#### *4.3.5. Diskussion der Ergebnisse zu Kohlenhydraten*

Zu den wichtigsten Ergebnissen zählen:

- Kohlenhydrathaltige Getränke beeinflussten die Komplikationen verglichen zur fastenden oder Placebo-Gruppe nicht.

Aufgrund von nur fünf durch die Literaturrecherche detektierte RCT, muss die Metaanalyse als nur bedingt aussagekräftig eingeschätzt werden. Wegen einer zu

geringen Studienanzahl ( $n \leq 3$ ) musste die Analyse der Krankenhausverweildauer gänzlich entfallen.

In einer Metaanalyse von Awad *et al.* wurden Patienten mit u. a. allgemein-chirurgischen und orthopädischen Eingriffen am Operationstag mit einem kohlenhydrathaltigen Getränk ( $\geq 50$  g Kohlenhydrate) versorgt. Verglichen mit der Kontrollgruppe wurde eine signifikante Reduktion der Krankenhausverweildauer in der Kohlenhydrat-Gruppe nachgewiesen. Des Weiteren konnte die postoperative Insulinresistenz abgemildert werden, wohingegen die Komplikationen unbeeinflusst blieben (Awad *et al.* 2013). Hingegen stellten ein Review und eine Metaanalyse, bei welchen GIT- und weitere chirurgische Eingriffe, wie u. a. orthopädisch, kardial oder thyreoidal, vorgenommen wurden, keinen Einfluss auf die Krankenhausverweildauer oder die postoperativen Komplikationsraten fest (Smith *et al.* 2014, Li *et al.* 2012). Weder beim Vergleich der Kohlenhydrat-Gruppe mit der über Nacht fastenden Gruppe, noch zwischen einer Kohlenhydrat- und einer Placebo-Gruppe wurde ein Einfluss auf die Krankenhausverweildauer gefunden (Li *et al.* 2012). In einem Review von Bilku *et al.* erkannten die Autoren, dass die präoperative Gabe von Kohlenhydraten die Insulinresistenz und das Wohlbefinden der Patienten verbesserte, sowie sicher eingenommen werden konnte. Die Untersuchungen bezogen sich neben kolorektalen Resektionen, u. a. auch auf Leberresektionen und Cholezystektomien (Bilku *et al.* 2014). Die Datenlage zum Einfluss von Kohlenhydraten auf die Krankenhausverweildauer und Komplikationen bei alleiniger Betrachtung von GIT-Patienten ist ungenügend. Es gibt nur wenige Übersichtsarbeiten, die sich explizit auf GIT-Patienten konzentrieren. Eine Studie berichtet, dass die Krankenhausverweildauer für Patienten in der ergänzten Gruppe im Vergleich zu den Patienten in der Kontrollgruppe, die fasteten, signifikant kürzer war (Rizvanović *et al.* 2019). Eine weitere Studie konnte sogar eine um 50 % kürzere Krankenhausverweildauer (Median 7 Tage versus 14 Tage) in der Kohlenhydratgruppe nachweisen (Pexe-Machado *et al.* 2013). Vorteilhaft wird der Einfluss der Kohlenhydrate auf die postoperative Darmfunktion, wie die Zeit bis zum ersten Flatus und Stuhlgang beschrieben (Noble *et al.* 2006, Smith *et al.* 2014). Die schnellere Rückkehr zur gewöhnlichen Darmfunktion und die abgemilderte Insulinresistenz, könnten für die beschriebene verkürzte Krankenhausverweildauer ursächlich sein. Eine Guideline der European Society of Anaesthesiology beschreibt die Sicherheit der Einnahme von kohlenhydrathaltigen Getränken bis 2 Stunden vor Operation. Durch die Kohlenhydrate

folgt eine prompte Insulinreaktion, die die effektive Reduktion von hyperglykämischen Exkursionen und Insulinresistenz in der postoperativen Phase bewirkt (Smith et al. 2011). Der stärkste Nutzen hinsichtlich der Insulinsensitivität tritt auf, wenn die präoperative Gabe von Kohlenhydraten mit der unmittelbar postoperativen Nahrungsaufnahme kombiniert wird. Ein mittlerer Nutzen wird durch prä- oder postoperative Nahrungsaufnahme beobachtet (Lidder et al. 2013). Kohlenhydrathaltige Getränke stellen womöglich eine geeignete Therapieoption dar, um katabole Zustände zu normalisieren und eine perioperative Stoffwechselkontrolle aufrechtzuerhalten. Das optimale kohlenhydrathaltige Getränk, um die glykämische Kontrolle zu verbessern, sollte mit 12 % komplexen Kohlenhydraten angereichert sein (Kielhorn, Senagore und Asgeirsson 2018). Weitere Forschungen sind im Gange, um zu testen, ob angereicherte kohlenhydrathaltige Getränke mit zusätzlichen Aminosäuren, Vitaminen oder Molkenproteinen weitere Vorteile bewirken könnten (Yi et al. 2020, Dock-Nascimento, Aguilar-Nascimento und Linetzky Waitzberg 2012).

#### 4.4. *Einordnung der Ergebnisse*

Der Nutzen und Erfolg eines chirurgischen Eingriffs hängt nicht von einem einzigen Faktor ab, sondern ist vielmehr das Ergebnis eines multifaktoriellen Zusammenspiels. Die Ernährung ist neben dem chirurgischen Fachwissen, dem physischen und psychischen Zustand des Patienten, dem sozialen Umfeld des Patienten und den perioperativen Versorgungsprozessen ein Einflussfaktor. Diese multimodale Betrachtung findet Anwendung in ERAS-Protokollen. Bereits 2005 wurde eine Richtlinie für die Kolon-Chirurgie von der ERAS-Studiengruppe veröffentlicht. Es folgten u. a. weitere Empfehlungen für die Gastrektomie und die bariatrische Chirurgie (Jamel, Tukanova und Markar 2019).

Es wird zunehmend die frühe orale Ernährung anstelle von enteraler Ernährung via Jejunostoma angewendet, um dem ERAS-Protokoll zu entsprechen (Ireland and Jaunoo 2020). Obwohl zahlreiche Studien keine nachteiligen Auswirkungen auf postoperative Komplikationen, wie der Anastomoseninsuffizienz berichten, ist die Umsetzung einer frühen oralen Ernährung in der klinischen Praxis trotz aller Vorteile mühsam (Roh et al. 2020). In einer retrospektiven Analyse von Jochum *et al.* an Patienten, die sich innerhalb eines etablierten klinischen ERAS-Protokolls einer kolorektalen Operation unterzogen,



zeigte sich, dass eine frühe orale Ernährung sicher ist und mit einer verringerten Krankenhausverweildauer und geringeren Kosten einhergeht. Somit wird die Bedeutung der frühen oralen Ernährung innerhalb des komplexen und multimodalen ERAS-Protokolls unterstrichen (Jochum et al. 2020). Yeung *et al.* fanden heraus, dass eine Proteinzufuhr während der ersten drei postoperativen Tage, die  $\geq 60\%$  des individuellen Tagesbedarfs deckt, mit einer kürzeren Krankenhausverweildauer assoziiert war (Yeung et al. 2017). Auch die präoperative Gabe kohlenhydrathaltiger Getränke ist ein integraler Bestandteil des ERAS-Protokolls. Kohlenhydrate zeigten signifikante Vorteile hinsichtlich der postoperativen Blutzuckereinstellung und sind gleichzeitig sicher und effektiv. Auch Diabetiker benötigen nach Einnahme der Kohlenhydrate kein zusätzliches Insulin (Gustafsson et al. 2008, Ge, Wang und Wang 2020, Talutis et al. 2020). Die Aufnahme von kohlenhydrathaltigen Getränken bis zu 2 Stunden vor einer größeren Operation wird von den Patienten gut toleriert (Veziat und Slim 2014). Da es sicher und einfach in die klinische Routine zu implementieren ist, sollte es klinischer Standard sein. Im Allgemeinen demonstrierten ERAS-Programme verbesserte Ergebnisse bei Patienten, die eine Operation des oberen oder unteren GIT benötigen (Triantafyllou et al. 2020, Huang et al. 2020, Ban, Berian und Ko 2019). Dies untermauert eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse. Patienten mit Magen-Karzinomen verursachten weniger Gesamtkosten und erfuhren durch die Behandlung nach dem ERAS-Protokoll verkürzte Krankenhausverweildauer, weniger ausgeprägte, postoperative entzündliche Stressreaktionen und eine raschere Rückkehr zur normalen Darmfunktion (Wee et al. 2019). Chirurgische Patienten profitieren von einzelnen Bestandteilen des ERAS-Protokolls. Innerhalb eines ERAS-Protokolls wird schließlich die Synergie der Bestandteile verdeutlicht und wirkt sich positiv auf die Rekonvaleszenz aus (Nanavati and Prabhakar 2014).

Als eine weitere Möglichkeit die postoperative Wiederherstellung einer normalen Darmfunktion zu unterstützen, wird das Kaugummikauen ab POD 1 beschrieben. Eine 2020 durchgeführte Metaanalyse zu diesem Thema weist eine deutlich verringerte Inzidenz eines postoperativen Ileus bei Patienten, die sich einer kolorektalen Operation unterziehen, nach (Roslan et al. 2020). Die ERAS-Richtlinien für kolorektale Chirurgie bescheinigen der Verwendung von Kaugummi einen mäßigen Evidenzgrad zur Vermeidung eines postoperativen Ileus (Gustafsson et al. 2012). Des Weiteren könnte das Kaugummikauen im Rahmen des ERAS-Protokolls die frühe orale

Ernährungsempfehlung beeinträchtigen (Roslan et al. 2020). Es ist unwahrscheinlich, dass Kaugummikauen die Antwort auf die komplexe Regulierung der normalen Darmfunktion ist. Hochwertige RCT, die sich besonders auf die Auswirkungen von Kaugummi gegenüber einer frühen oralen Nahrungsaufnahme konzentrieren, wurden bisher noch nicht durchgeführt.

#### *4.5. Ausblick und Schlussfolgerung*

Da die Qualität der in dieser Metaanalyse präsentierten Evidenz eher gering war, sind weitere gut gestaltete RCT erforderlich, um die Auswirkungen einer optimalen perioperativen Ernährung auf die postoperative Erholung gezielt zu untersuchen. Zukünftige Studien sollten gut durchdacht sein, sich getrennt auf den oberen und unteren GIT konzentrieren und Wert auf überprüfbare Kontrollbedingungen, die bestenfalls isokalorische und isonitrogene Kontrollgruppen betrachten, legen. Darüber hinaus sind ein identischer Zeitpunkt und identischer Darreichungsweg der Nahrungsergänzung, sowie eine ähnliche chirurgische Behandlung der beteiligten Patienten bedeutsam. Weiterhin müssen aufgenommene Nährstoffe und deren Energiemenge exakt aufgezeichnet und auf die ausgewählten Patienten (z. B. unterernährt) abgestimmt werden. Es ist fraglich, ob vorteilhafte Wirkungen auf alle Patientengruppen verallgemeinert werden können. Hier sei zu bedenken, dass beispielsweise unterernährte oder stark unterernährte Patienten in einem anderen Ausmaß profitieren könnten als andere. Präzise Ergebnismaßnahmen, neben der Krankenhausverweildauer und Komplikationen sind dringend erforderlich, um zu bestätigen, dass einzelne Ergänzungen positive Auswirkungen auf die klinischen Ergebnisse für Patienten nach elektiven Operationen haben. Weitere Studien sind außerdem erforderlich, um die Gewichtsbilanz und das Ernährungsmanagement ab dem Zeitpunkt der Diagnose, während des Krankenhausaufenthalts und über den Tag der Entlassung hinaus zu beobachten. So wird die Identifikation möglicher, langfristiger Auswirkungen durch die Ernährung realisierbar. Zusätzlich sollten sich alle Maßnahmen des Ernährungsmanagements auch auf das Wohlbefinden der Patienten und die Toleranz der Behandlungen konzentrieren.

Zusammenfassend hat sich gezeigt, dass GIT-Patienten durch unterstützende Nahrungsergänzungen profitieren können. Hierbei sollten hochwertige Nährstoffe, wie bedingt essenzielle Aminosäuren und Omega-3-Fettsäuren Anwendung finden. Die

Vorteile, welche alle Nahrungsergänzungen gemein haben, sind, dass zusätzliche Kalorien aufgenommen werden. Diese können zum Verkürzen von Fastenzeiten und zum Abwenden kataboler Ernährungszustände führen, sowie eine mögliche Gewichtsabnahme verringern und die Regeneration verbessern. Somit ist die Ernährungsunterstützung für Patienten, insbesondere unterernährte Patienten, unerlässlich und sollte individuell in einem frühen Stadium nach chirurgischen Eingriffen begonnen werden.

Obwohl die Bereitstellung von Nahrungsergänzungen vorerst zu erhöhten Kosten in der Ernährungstherapie führt, wurden die Gesamtkosten der postoperativen medizinischen Versorgung im Vergleich zur Standardversorgung als ähnlich eingestuft (Jiang et al. 2010, Zhu et al. 2012). Es ist wahrscheinlich, dass sich die erhöhten Kosten amortisieren werden, sollten Krankenhausverweildauer und/ oder Komplikationsraten sinken. Resultierend sollten Modelle für die klinische Umsetzung der Ernährungsunterstützung während des Krankenhausaufenthaltes zum Nutzen der Patienten und des Gesundheitssystems entwickelt werden. Leider gibt es bisher außer beispielsweise ERAS keine standardisierten Leitlinien, an denen sich der Klinikalltag orientieren kann.

## 5. LITERATURVERZEICHNIS

- Abrha, M.W., O. Seid, K. Gebremariam, A. Kahsay, and H. Gebrehiwot. 2019. 'Nutritional status significantly affects hospital length of stay among surgical patients in public hospitals of Northern Ethiopia: single cohort study.', *BMC Res Notes* 12, 416.
- Abu-Hilal, M., A. K. Hemandas, M. McPhail, G. Jain, I. Panagiotopoulou, T. Scibelli, C. D. Johnson, and N. W. Pearce. 2010. 'A comparative analysis of safety and efficacy of different methods of tube placement for enteral feeding following major pancreatic resection. A non-randomized study. ', *JOP.*;11(1):8-13.
- Adiamah, A., P. Skořepa, A. Weimann, and D. N. Lobo. 2019. 'The Impact of Preoperative Immune Modulating Nutrition on Outcomes in Patients Undergoing Surgery for Gastrointestinal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis', *Ann Surg*, 270: 247-56.
- Aiko, S., Y. Yoshizumi, T. Ishizuka, T. Horio, T. Sakano, I. Kumano, N. Kanai, and T. Maehara. 2008. 'Enteral immuno-enhanced diets with arginine are safe and beneficial for patients early after esophageal cancer surgery', *Dis Esophagus*, 21: 619-27.
- Aliyazicioglu, T., N.Z. Canturk, T. Simsek, F. Kolayli, and M. Cekmen. 2013. 'Effects of Standard and/or Glutamine Dipeptide and/or Omega-3 Fatty Acid-Supplemented Parenteral Nutrition on Neutrophil Functions, Interleukin-8 Level and Length of Stay--a Double Blind, Controlled, Randomised Study', *East Afr Med J* 90, pp. 59-66.
- Asprer, J. M., L. O. Llido, R. Sinamban, E. Schlotzer, and H. Kulkarni. 2009. 'Effect on immune indices of preoperative intravenous glutamine dipeptide supplementation in malnourished abdominal surgery patients in the preoperative and postoperative periods', *Nutrition*, 25, 920-5.
- Ates, E., S. Yilmaz, S. Erkasap, E. Ihtiyar, Y. Kaya, T. Pehlivan, Z. Ustuner, B. Yasar, and H. Kiper. 2004. 'Perioperative immunonutrition ameliorates the postoperative immune depression in patients with gastrointestinal system cancer (prospective clinical study in 42 patients)', *Acta Gastroenterol Belg*, 67, 250-4.
- Awad, S., K. K. Varadhan, O. Ljungqvist, and D. N. Lobo. 2013. 'A meta-analysis of randomised controlled trials on preoperative oral carbohydrate treatment in elective surgery', *Clin Nutr*, 32: 34-44.
- Ban, K. A., J. R. Berian, and C. Y. Ko. 2019. 'Does Implementation of Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Protocols in Colorectal Surgery Improve Patient Outcomes?', *Clin Colon Rectal Surg*, 32: 109-13.
- Barker, L. A., C. Gray, L. Wilson, B. N. Thomson, S. Shedda, and T. C. Crowe. 2013. 'Preoperative immunonutrition and its effect on postoperative outcomes in well-nourished and malnourished gastrointestinal surgery patients: a randomised controlled trial', *Eur J Clin Nutr*, 67, 802-7.
- Barlow, R., P. Price, T. D. Reid, S. Hunt, G. W. Clark, T. J. Havard, M. C. Puntis, and W. G. Lewis. 2011. 'Prospective multicentre randomised controlled trial of early enteral nutrition for patients undergoing major upper gastrointestinal surgical resection', *Clin Nutr*, 30: 560-6.
- Bauer, J. D., S. Ash, W.L. Davidson, J. M. Hill, T. Brown, E.A. Isenring, and M. Reeves. 2006. 'Evidence based practice guidelines for the nutritional management of cancer cachexia', *Nutrition & Dietetics*, 63: S3-S32.
- Behrns, Kevin E., Amanda P. Kircher, Joseph A. Galanko, Michelle R. Brownstein, and Mark J. Koruda. 2000. 'Prospective randomized trial of early initiation and

- hospital discharge on a liquid diet following elective intestinal surgery', *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 4: 217-21.
- Bellantone, R., M. Bossola, C. Carriero, M. Malerba, P. Nucera, C. Ratto, P. Crucitti, F. Pacelli, G. B. Doglietto, and F. Crucitti. 1999. 'Structured versus long-chain triglycerides: a safety, tolerance, and efficacy randomized study in colorectal surgical patients', *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 23, 123-7.
- Berkelmans, G. H., B. J. Wilts, E. A. Kouwenhoven, K. Kumagai, M. Nilsson, T. J. Weijs, G. A. Nieuwenhuijzen, M. J. van Det, and M. D. Luyer. 2016. 'Nutritional route in oesophageal resection trial II (NUTRIENT II): study protocol for a multicentre open-label randomised controlled trial', *BMJ Open*, 6: e011979.
- Bharadwaj, S., B. Trivax, P. Tandon, B. Alkam, I. Hanouneh, and E. Steiger. 2016. 'Should perioperative immunonutrition for elective surgery be the current standard of care?', *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 4: 87-95.
- Bilku, D. K., A. R. Dennison, T. C. Hall, M. S. Metcalfe, and G. Garcea. 2014. 'Role of preoperative carbohydrate loading: a systematic review', *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 96(1), 15–22.
- Blom, R. L., M. van Heijl, W. A. Bemelman, M. W. Hollmann, J. H. Klinkenbijn, O. R. Busch, and M. I. van Berge Henegouwen. 2013. 'Initial experiences of an enhanced recovery protocol in esophageal surgery', *World J Surg*, 37: 2372-8.
- Bond-Smith, G., A. P. Belgaumkar, B. R. Davidson, and K. S. Gurusamy. 2016. 'Enhanced recovery protocols for major upper gastrointestinal, liver and pancreatic surgery', *Cochrane Database Syst Rev*, 2: CD011382.
- Borenstein, M., L. V. Hedges, J. P. T. Higgins, and H. R. Rothstein. 2010. 'A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis', *Research Synthesis Methods*, 1: 97-111.
- Bozzetti, F., L. Gianotti, M. Braga, V. Di Carlo, and L. Mariani. 2007. 'Postoperative complications in gastrointestinal cancer patients: the joint role of the nutritional status and the nutritional support', *Clin Nutr*, 26: 698-709.
- Braga, M., L. Gianotti, O. Gentilini, S. Liotta, and V. Di Carlo. 2002. 'Feeding the gut early after digestive surgery: results of a nine-year experience', *Clin Nutr*, 21: 59-65.
- Braga, M., L. Gianotti, O. Gentilini, V. Parisi, C. Salis, and V. Di Carlo. 2001. 'Early postoperative enteral nutrition improves gut oxygenation and reduces costs compared with total parenteral nutrition', *Crit Care Med*, 29: 242-8.
- Braga, M., L. Gianotti, A. Vignali, and V. D. Carlo. 2002. 'Preoperative oral arginine and n-3 fatty acid supplementation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer', *Surgery*, 132: 805-14.
- Cade, R. J. 1990. 'Feeding jejunostomy: is its routine use in major upper gastrointestinal surgery justified?', *Aust N Z J Surg*, 60: 621-3.
- Cerantola, Y., M. Hübner, F. Grass, N. Demartines, and M. Schäfer. 2011. 'Immunonutrition in gastrointestinal surgery', *Br J Surg*. 2011;98(1):37-48.
- Cerra, F. B., J. E. Mazuski, E. Chute, N. Nuwer, K. Teasley, J. Lysne, E. P. Shronts, and F. N. Konstantinides. 1984. 'Branched chain metabolic support. A prospective, randomized, double-blind trial in surgical stress', *Ann Surg*, 199: 286-91.
- Chen, B., Y. Zhou, P. Yang, H. W. Wan, and X. T. Wu. 2010. 'Safety and efficacy of fish oil-enriched parenteral nutrition regimen on postoperative patients undergoing major abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials', *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2010;34(4):387-394.

- Chen, D. W., Z. Wei Fei, Y. C. Zhang, J. M. Ou, and J. Xu. 2005. 'Role of enteral immunonutrition in patients with gastric carcinoma undergoing major surgery', *Asian J Surg*, 2005;28(2):121-124.
- Chen, F. M., J. Y. Wang, L. C. Sun, R. F. Juang, T. J. Huang, and J. S. Hsieh. 2005. 'Efficacy of medium-chain triglycerides compared with long-chain triglycerides in total parenteral nutrition in patients with digestive tract cancer undergoing surgery', *Kaohsiung J Med Sci*, 21, 487-94.
- Chen, W., Z. Zhang, M. Xiong, X. Meng, F. Dai, J. Fang, H. Wan, and M. Wang. 2014. 'Early enteral nutrition after total gastrectomy for gastric cancer', *Asia Pac J Clin Nutr*, 23: 607-11.
- Chin, K. F., S. Townsend, W. Wong, and G. V. Miller. 2004. 'A prospective cohort study of feeding needle catheter jejunostomy in an upper gastrointestinal surgical unit', *Clin Nutr*, 23: 691-6.
- da Fonseca, L. M., M. M. Profeta da Luz, A. Lacerda-Filho, M. I. Correia, and R. Gomes da Silva. 2011. 'A simplified rehabilitation program for patients undergoing elective colonic surgery--randomized controlled clinical trial', *Int J Colorectal Dis*, 26: 609-16.
- Dag, A., T. Colak, O. Turkmenoglu, R. Gundogdu, and S. Aydin. 2011. 'A randomized controlled trial evaluating early versus traditional oral feeding after colorectal surgery', *Clinics (Sao Paulo)*, 66: 2001-5.
- Delany, H. M., N. Carnevale, J. W. Garvey, and G. M. Moss. 1977. 'Postoperative nutritional support using needle catheter feeding jejunostomy', *Ann Surg*, 186: 165-70.
- de Miranda Torrinhas, R. S., R. Santana, T. Garcia, M. F. Cury-Boaventura, M. M. Sales, R. Curi, and D. L. Waitzberg. 2013. 'Parenteral fish oil as a pharmacological agent to modulate post-operative immune response: a randomized, double-blind, and controlled clinical trial in patients with gastrointestinal cancer', *Clin Nutr*, 32: 503-10.
- Denkyi, L. 2020. 'An exploration of pre-operative fasting practices in adult patients having elective surgery', *Br J Nurs*, 29: 436-41.
- Dock-Nascimento, D. B., J. E. Aguilar-Nascimento, and D. Linetzky Waitzberg. 2012. 'Ingestion of glutamine and maltodextrin two hours preoperatively improves insulin sensitivity after surgery: a randomized, double blind, controlled trial', *Rev Col Bras Cir*, 39: 449-55.
- Donatelli, F., T. Schricker, G. Mistraletti, F. Asenjo, P. Parrella, L. Wykes, and F. Carli. 2006. 'Postoperative infusion of amino acids induces a positive protein balance independently of the type of analgesia used', *Anesthesiology*, 105: 253-9.
- Drover, J. W., R. Dhaliwal, L. Weitzel, P.E. Wischmeyer, J. B. Ochoa, and D. K. Heyland. 2011. 'Perioperative use of arginine-supplemented diets: a systematic review of the evidence', *J Am Coll Surg*. 2011;212(3):385-399.e1.
- Eeftinck Schattenkerk, M., H. Obertop, H. A. Bruining, W. van Rooyen, and H. van Houten. 1984. 'Early postoperative enteral feeding by a needle catheter jejunostomy after 100 oesophageal resections and reconstructions for cancer', *Clinical Nutrition*, 3: 47 - 49.
- Egger, M., and G.D. Smith. 1998. 'Bias in location and selection of studies', *BMJ* 1998. 316: p. 61-6.
- Elia, M., C. Normand, K. Norman, and A. Laviano. 2016. 'A systematic review of the cost and cost effectiveness of using standard oral nutritional supplements in the hospital setting', *Clin Nutr*, 35: 370-80.

- Eriksen, M. B., and T.F. Frandsen. 2018. 'The impact of patient, intervention, comparison, outcome (PICO) as a search strategy tool on literature search quality: a systematic review', *Journal of the Medical Library Association: JMLA*, 106(4), 420–431.
- Eskicioglu, C., S. S. Forbes, M. A. Aarts, A. Okrainec, and R. S. McLeod. 2009. 'Enhanced recovery after surgery (ERAS) programs for patients having colorectal surgery: a meta-analysis of randomized trials', *J Gastrointest Surg*. 2009;13(12):2321-2329.
- Farreras, N., V. Artigas, D. Cardona, X. Rius, M. Trias, and J. A. Gonzalez. 2005. 'Effect of early postoperative enteral immunonutrition on wound healing in patients undergoing surgery for gastric cancer', *Clin Nutr*, 24, 55-65.
- Feinberg, J., E. E. Nielsen, S. K. Korang, K. Halberg Engell, M. S. Nielsen, K. Zhang, M. Didriksen, L. Lund, N. Lindahl, S. Hallum, N. Liang, W. Xiong, X. Yang, P. Brunsgaard, A. Garioud, S. Safi, J. Lindschou, J. Kondrup, C. Gluud, and J. C. Jakobsen. 2017. 'Nutrition support in hospitalised adults at nutritional risk', *The Cochrane database of systematic reviews*, 5(5), CD011598.
- Feo, C. V., B. Romanini, D. Sortini, R. Ragazzi, P. Zamboni, G. C. Pansini, and A. Liboni. 2004. 'Early oral feeding after colorectal resection: a randomized controlled study', *ANZ J Surg.*, 74(5):298-301.
- Fettes, S. B., H. I. Davidson, R. A. Richardson, and C. R. Pennington. 2002. 'Nutritional status of elective gastrointestinal surgery patients pre- and post-operatively', *Clin Nutr*, 21: 249-54.
- Finco, C., P. Magnanini, G. Sarzo, M. Vecchiato, B. Luongo, S. Savastano, M. Bortoliero, P. Barison, and S. Merigliano. 2007. 'Prospective randomized study on perioperative enteral immunonutrition in laparoscopic colorectal surgery', *Surg Endosc*, 21: 1175-9.
- Forsmo, H. M., F. Pfeffer, A. Rasdal, G. Ostgaard, A. C. Mohn, H. Korner, and C. Erichsen. 2016. 'Compliance with enhanced recovery after surgery criteria and preoperative and postoperative counselling reduces length of hospital stay in colorectal surgery: results of a randomized controlled trial', *Colorectal Dis*, 18: 603-11.
- Freund, H., H. C. Hoover, Jr., S. Atamian, and J. E. Fischer. 1979. 'Infusion of the branched chain amino acids in postoperative patients. Anticatabolic properties', *Ann Surg*, 190: 18-23.
- Fujii, T., H. Morita, T. Sutoh, R. Yajima, S. Yamaguchi, S. Tsutsumi, T. Asao, and H. Kuwano. 2014. 'Benefit of oral feeding as early as one day after elective surgery for colorectal cancer: oral feeding on first versus second postoperative day', *Int Surg*, 99: 211-5.
- Fujitani, K., T. Tsujinaka, J. Fujita, I. Miyashiro, H. Imamura, Y. Kimura, K. Kobayashi, Y. Kurokawa, T. Shimokawa, and H. Furukawa. 2012. 'Prospective randomized trial of preoperative enteral immunonutrition followed by elective total gastrectomy for gastric cancer', *Br J Surg*, 99, 621-9.
- Gao, L., Z. Zhao, L. Zhang, and G. Shao. 2019. 'Effect of early oral feeding on gastrointestinal function recovery in postoperative gastric cancer patients: a prospective study', *J BUON.*, 24(1):194-200.
- Gazzaniga, A. B., A. T. Day, R. H. Barlett, and A. F. Wilson. 1976. 'Endogenous caloric sources and nitrogen balance: regulation in postoperative patients', *Arch Surg*, 111: 1357-61.
- GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators: H. Wang, M. Naghavi, C. Allen, R. M. Barber, Z. A. Bhutta, A. Carter, D. C. Casey, F. J. Charlson, A. Z.

Chen, M. M. Coates, M. Coggeshall, L. Dandona, D. J. Dicker, H. E. Erskine, A. J. Ferrari, C. Fitzmaurice, K. Foreman, M. H. Forouzanfar, M. S. Fraser, N. Fullman, P. W. Gething, E. M. Goldberg, N. Graetz, J. A. Haagsma, S. I. Hay, C. Huynh, C. O. Johnson, N. J. Kassebaum, Y. Kinfu, X. R. Kulikoff, M. Kutz, H. H. Kyu, H. J. Larson, J. Leung, X. Liang, S. S. Lim, M. Lind, R. Lozano, N. Marquez, G. A. Mensah, J. Mikesell, A. H. Mokdad, M. D. Mooney, G. Nguyen, E. Nsoesie, D. M. Pigott, C. Pinho, G. A. Roth, J. A. Salomon, L. Sandar, N. Silpakit, A. Sligar, R. J. D. Sorensen, J. Stanaway, C. Steiner, S. Teeple, B. A. Thomas, C. Troeger, A. VanderZanden, S. E. Vollset, V. Wanga, H. A. Whiteford, T. Wolock, L. Zoeckler, K. H. Abate, C. Abbafati, K. M. Abbas, F. Abd-Allah, S. F. Abera, D. M. X. Abreu, L. J. Abu-Raddad, G. Y. Abyu, T. Achoki, A. L. Adelekan, Z. Ademi, A. K. Adou, J. C. Adsuar, K. A. Afanvi, A. Afshin, E. E. Agardh, A. Agarwal, A. Agrawal, A. A. Kiadaliri, O. N. Ajala, A. S. Akanda, R. O. Akinyemi, T. F. Akinyemiju, N. Akseer, F. H. Al Lami, S. Alabed, Z. Al-Aly, K. Alam, N. K. M. Alam, D. Alasfoor, S. F. Aldhahri, R. W. Aldridge, M. A. Alegretti, A. V. Aleman, Z. A. Alemu, L. T. Alexander, S. Alhabib, R. Ali, A. Alkerwi, F. Alla, P. Allebeck, R. Al-Raddadi, U. Alsharif, K. A. Altirkawi, E. A. Martin, N. Alvis-Guzman, A. T. Amare, A. K. Amegah, E. A. Ameh, H. Amini, W. Ammar, S. M. Amrock, H. H. Andersen, B. O. Anderson, G. M. Anderson, C. A. T. Antonio, A. F. Aregay, J. Ärnlöv, V. S. A. Arsenijevic, A. Artaman, H. Asayesh, R. J. Asghar, S. Atique, E. F. G. A. Avokpaho, A. Awasthi, P. Azzopardi, U. Bacha, A. Badawi, M. C. Bahit, K. Balakrishnan, A. Banerjee, A. Barac, S. L. Barker-Collo, T. Bärnighausen, L. Barregard, L. H. Barrero, A. Basu, S. Basu, Y. T. Bayou, S. Bazargan-Hejazi, J. Beardsley, N. Bedi, E. Beghi, H. A. Belay, B. Bell, M. L. Bell, A. K. Bello, D. A. Bennett, I. M. Bensenor, A. Berhane, E. Bernabé, B. D. Betsu, A. S. Beyene, N. Bhala, A. Bhalla, S. Biadgilign, B. Bikbov, A. A. Bin Abdulhak, B. J. Biroscak, S. Biryukov, E. Bjertness, J. D. Blore, C. D. Blosser, M. A. Bohensky, R. Borschmann, D. Bose, R. R. A. Bourne, M. Brainin, C. E. G. Brayne, A. Brazinova, N. J. K. Breitborde, H. Brenner, J. D. Brewer, A. Brown, J. Brown, T. S. Brugha, G. C. Buckle, Z. A. Butt, B. Calabria, I. R. Campos-Nonato, J. C. Campuzano, J. R. Carapetis, R. Cárdenas, D. O. Carpenter, J. J. Carrero, C. A. Castañeda-Orjuela, J. C. Rivas, F. Catalá-López, F. Cavalleri, K. Cercy, J. Cerda, W. Chen, A. Chew, P. P. Chiang, M. Chibalabala, C. E. Chibueze, O. Chimed-Ochir, V. H. Chisumpa, J. J. Choi, R. Chowdhury, H. Christensen, D. J. Christopher, L. G. Ciobanu, M. Cirillo, A. J. Cohen, V. Colistro, M. Colomar, S. M. Colquhoun, C. Cooper, L. T. Cooper, M. Cortinovis, B. C. Cowie, J. A. Crump, J. Damsere-Derry, H. Danawi, R. Dandona, F. Daoud, S. C. Darby, P. I. Dargan, J. D. Neves, G. Davey, A. C. Davis, D. V. Davitoiu, E. F. de Castro, P. de Jager, D. De Leo, L. Degenhardt, R. P. Dellavalle, K. Deribe, A. Deribew, S. D. Dharmaratne, P. K. Dhillon, C. Diaz-Torné, E. L. Ding, K. P. Bender dos Santos, E. Dossou, T. R. Driscoll, L. Duan, M. Dubey, B. B. Duncan, R. G. Ellenbogen, C. L. Ellingsen, I. Elyazar, A. Y. Endries, S. P. Ermakov, B. Eshrati, A. Esteghamati, K. Estep, I. D. A. Faghmous, S. Fahimi, E. J. A. Faraon, T. A. Farid, C. S. e Sa Farinha, A. Faro, M. S. Farvid, F. Farzadfar, V. L. Feigin, S. Fereshtehnejad, J. G. Fernandes, J. C. Fernandes, F. Fischer, J. R. A. Fitchett, A. Flaxman, N. Foigt, F. G. R. Fowkes, E. B. Franca, R. C. Franklin, J. Friedman, J. Frostad, T. Fürst, N. D. Futran, S. L. Gall, K. Gambashidze, A. Gamkrelidze, P. Ganguly, F. G. Gankpé, T. Gebre, T. T. Gebrehiwot, A. T. Gebremedhin, A. A. Gebru, J. M. Geleijnse, B. D. Gessner, A. G. Ghoshal, K. B. Gibney, R. F. Gillum, S. Gilmour, A. Z. Giref, M. Giroud, M. D. Gishu, G. Giussani, E. Glaser, W. W. Godwin, H.



Gomez-Dantes, P. Gona, A. Goodridge, S. V. Gopalani, R. A. Gosselin, C. C. Gotay, A. Goto, H. N. Gouda, F. Greaves, H. C. Gugnani, R. Gupta, R. Gupta, V. Gupta, R. A. Gutiérrez, N. Hafezi-Nejad, D. Haile, A. D. Hailu, G. B. Hailu, Y. A. Halasa, R. R. Hamadeh, S. Hamidi, J. Hancock, A. J. Handal, G. J. Hankey, Y. Hao, H. L. Harb, S. Harikrishnan, J. M. Haro, R. Havmoeller, S. R. Heckbert, I. B. Heredia-Pi, P. Heydarpour, H. B. M. Hilderink, H. W. Hoek, R. S. Hogg, M. Horino, N. Horita, H. D. Hosgood, P. J. Hotez, D. G. Hoy, M. Hsairi, A. S. Htet, M. M. T. Htike, G. Hu, C. Huang, H. Huang, L. Huiart, A. Hussein, I. Huybrechts, G. Huynh, K. M. Iburg, K. Innos, M. Inoue, V. J. Iyer, T. A. Jacobs, K. H. Jacobsen, N. Jahanmehr, M. B. Jakovljevic, P. James, M. Javanbakht, S. P. Jayaraman, A. U. Jayatilleke, P. Jeemon, P. N. Jensen, V. Jha, G. Jiang, Y. Jiang, T. Jibat, A. Jimenez-Corona, J. B. Jonas, T. K. Joshi, Z. Kabir, R. Kamal, H. Kan, S. Kant, A. Karch, C. K. Karema, C. Karimkhani, D. Karletsos, G. Karthikeyan, A. Kasaeian, M. Katibeh, A. Kaul, N. Kawakami, J. F. Kayibanda, P. N. Keiyoro, L. Kemmer, A. H. Kemp, A. P. Kengne, A. Keren, M. Kereselidze, C. N. Kesavachandran, Y. S. Khader, I. A. Khalil, A. R. Khan, E. A. Khan, Y. Khang, S. Khera, T. A. M. Khoja, C. Kieling, D. Kim, Y. J. Kim, B. M. Kissela, N. Kissoon, L. D. Knibbs, A. K. Knudsen, Y. Kokubo, D. Kolte, J. A. Kopec, S. Kosen, P. A. Koul, A. Koyanagi, N. H. Krog, B. K. Defo, B. K. Bicer, A. A. Kudom, E. J. Kuipers, V. S. Kulkarni, G. A. Kumar, G. F. Kwan, A. Lal, D. K. Lal, R. Laloo, T. Lallukka, H. Lam, J. O. Lam, S. M. Langan, V. C. Lansingh, A. Larsson, D. O. Laryea, A. A. Latif, A. E. B. Lawrynowicz, J. Leigh, M. Levi, Y. Li, M. P. Lindsay, S. E. Lipshultz, P. Y. Liu, S. Liu, Y. Liu, L. Lo, G. Logroscino, P. A. Lotufo, R. M. Lucas, R. Lunevicius, R. A. Lyons, S. Ma, V. M. P. Machado, M. T. Mackay, J. H. MacLachlan, H. M. A. El Razek, M. Magdy, A. El Razek, M. Majdan, A. Majeed, R. Malekzadeh, W. A. A. Manamo, J. Mandisarisa, S. Mangalam, C. C. Mapoma, W. Marcenes, D. J. Margolis, G. R. Martin, J. Martinez-Raga, M. B. Marzan, F. Masiye, A. J. Mason-Jones, J. Massano, R. Matzopoulos, B. M. Mayosi, S. T. McGarvey, J. J. McGrath, M. McKee, B. J. McMahon, P. A. Meaney, A. Mehari, M. M. Mehndiratta, F. Mejia-Rodriguez, A. B. Mekonnen, Y. A. Melaku, P. Memiah, Z. A. Memish, W. Mendoza, A. Meretoja, T. J. Meretoja, F. A. Mhimbira, R. Micha, A. Millea, T. R. Miller, M. Mirarefin, A. Misganaw, C. N. Mock, K. A. Mohammad, A. Mohammadi, S. Mohammed, V. Mohan, G. L. D. Mola, L. Monasta, J. C. M. Hernandez, P. Montero, M. Montico, T. J. Montine, M. Moradi-Lakeh, L. Morawska, K. Morgan, R. Mori, D. Mozaffarian, U. O. Mueller, G. V. S. Murthy, S. Murthy, K. I. Musa, J. B. Nachega, G. Nagel, K. S. Naidoo, N. Naik, L. Naldi, V. Nangia, D. Nash, C. Nejjari, S. Neupane, C. R. Newton, J. N. Newton, M. Ng, F. N. Ngalesoni, J. de Dieu Ngirabega, Q. L. Nguyen, M. I. Nisar, P. M. N. Pete, M. Nomura, O. F. Norheim, P. E. Norman, B. Norrving, L. Nyakarahuka, F. A. Ogbo, T. Ohkubo, F. A. Ojelabi, P. R. Olivares, B. O. Olusanya, J. O. Olusanya, J. N. Opio, E. Oren, A. Ortiz, M. Osman, E. Ota, R. Ozdemir, M. PA, A. Pain, J. D. Pandian, P. R. Pant, C. Papachristou, E. Park, J. Park, C. D. Parry, M. Parsaeian, A. J. P. Caicedo, S. B. Patten, G. C. Patton, V. K. Paul, N. Pearce, J. M. Pedro, L. P. Stokic, D. M. Pereira, N. Perico, K. Pesudovs, M. Petzold, M. R. Phillips, F. B. Piel, J. D. Pillay, D. Plass, J. A. Platts-Mills, S. Polinder, C. A. Pope, S. Popova, R. G. Poulton, F. Pourmalek, D. Prabhakaran, M. Qorbani, J. Quame-Amaglo, D. A. Quistberg, A. Rafay, K. Rahimi, V. Rahimi-Movaghar, M. Rahman, M. H. U. Rahman, S. U. Rahman, R. K. Rai, Z. Rajavi, S. Rajsic, M. Raju, I. Rakovac, S. M. Rana, C. L. Ranabhat, T. Rangaswamy, P. Rao, S. R. Rao, A. H. Refaat, J. Rehm, M. B. Reitsma, G. Remuzzi, S. Resnikoff, A. L.

- Ribeiro, S. Ricci, M. J. R. Blancas , B. Roberts, A. Roca, D. Rojas-Rueda, L. Ronfani, G. Roshandel, D. Rothenbacher, A. Roy, N. K. Roy, G. M. Ruhago, R. Sagar, S. Saha, R. Sahathevan, M. M. Saleh, J. R. Sanabria, M. D. Sanchez-Niño, L. Sanchez-Riera, I. S. Santos, R. Sarmiento-Suarez, B. Sartorius, M. Satpathy, M. Savic, M. Sawhney, M. P. Schaub, M. I. Schmidt, I. J. C. Schneider , B. Schöttker, A. E. Schutte, D. C. Schwebel, S. Seedat, S. G. Sepanlou, E. E. Servan-Mori, K. A. Shackelford, G. Shaddick, A. Shaheen, S. Shahraz, M. A. Shaikh, M. Shakh-Nazarova, R. Sharma, J. She, S. Sheikhabahei, J. Shen, Z. Shen, D. S. Shepard, K. N. Sheth, B. P. Shetty, P. Shi, K. Shibuya, M. Shin, R. Shiri, I. Shiue, M. G. Shrive, I. D. Sigfusdottir, D. H. Silberberg, D. A. S. Silva , D. G. A. Silveira , J. I. Silverberg, E. P. Simard, A. Singh, G. M. Singh, J. A. Singh, O. P. Singh, P. K. Singh, V. Singh, S. Soneji, K. Søreide, J. B. Soriano, L. A. Sposato, C. T. Sreeramareddy, V. Stathopoulou, D. J. Stein, M. B. Stein, S. Stranges, K. Stroumpoulis, B. F. Sunguya, P. Sur, S. Swaminathan, B. L. Sykes, C. E. I. Szoeki , R. Tabarés-Seisdedos, K. M. Tabb, K. Takahashi, J. S. Takala, R. T. Talongwa, N. Tandon, M. Tavakkoli, B. Taye, H. R. Taylor, B. J. T. Ao , B. A. Tedla, W. M. Tefera, M. T. Have, A. S. Terkawi, F. H. Tesfay, G. A. Tessema, A. J. Thomson, A. L. Thorne-Lyman, A. G. Thrift, G. D. Thurston, T. Tillmann, D. L. Tirschwell, M. Tonelli, R. Topor-Madry, F. Topouzis, J. A. Towbin, J. Traebert, B. X. Tran, T. Truelsen, U. Trujillo, A. K. Tura, E. M. Tuzcu, U. S. Uchendu, K. N. Ukwaja, E. A. Undurraga, O. A. Uthman, R. V. Dingenen, A. V. Donkelaar, T. Vasankari, A. M. N. Vasconcelos , N. Venketasubramanian, R. Vidavalur, L. Vijayakumar, S. Villalpando, F. S. Violante, V. V. Vlassov, J. A. Wagner, G. R. Wagner, M. T. Wallin, L. Wang, D. A. Watkins, S. Weichenthal, E. Weiderpass, R. G. Weintraub, A. Werdecker, R. Westerman, R. A. White, T. Wijeratne, J. D. Wilkinson, H. C. Williams, C. S. Wiysonge, S. M. Woldeyohannes, C. D. A. Wolfe , S. Won, J. Q. Wong, A. D. Woolf, D. Xavier, Q. Xiao, G. Xu, B. Yakob, A. Z. Yalew, L. L. Yan, Y. Yano, M. Yaseri, P. Ye, H. G. Yebyo, P. Yip, B. D. Yirsaw, N. Yonemoto, G. Yonga, M. Z. Younis, S. Yu, Z. Zaidi, M. El Sayed Zaki , F. Zannad, D. E. Zavala, H. Zeeb, B. M. Zeleke, H. Zhang, S. Zodpey, D. Zonies, L. J. Zuhlke, T. Vos, A. D. Lopez, and C. J. L. Murray. 2016. 'Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015', *Lancet (London, England)*, 388(10053), 1459–1544.
- Ge, L. N., L. Wang, and F. Wang. 2020. 'Effectiveness and Safety of Preoperative Oral Carbohydrates in Enhanced Recovery after Surgery Protocols for Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review', *Biomed Res Int*, 2020: 5623596.
- Gianotti, L., M. Braga, R. Biffi, F. Bozzetti, and L. Mariani. 2009. 'Perioperative intravenous glutamine supplementation in major abdominal surgery for cancer: a randomized multicenter trial', *Ann Surg*, 250, 684-90.
- Global Burden of Disease Cancer Collaboration: C. Fitzmaurice, D. Dicker, A. Pain, H. Hamavid, M. Moradi-Lakeh, M. F. MacIntyre, C. Allen, G. Hansen, R. Woodbrook, C. Wolfe, R. R. Hamadeh, A. Moore, A. Werdecker, B. D. Gessner, B. Te Ao, B. McMahon, C. Karimkhani, C. Yu, G. S. Cooke, D. C. Schwebel, D. O. Carpenter, D. M. Pereira, D. Nash, D. S. Kazi, D. De Leo, D. Plass, K. N. Ukwaja, G. D. Thurston, K. Yun Jin, E. P. Simard, E. Mills, E.-K. Park, F. Catala-Lopez, G. deVeber, C. Gotay, G. Khan, H. Dean Hosgood 3rd, I. S. Santos, J. L. Leasher, J. Singh, J. Leigh, J. B. Jonas, J. Sanabria, J. Beardsley, K. H. Jacobsen, K. Takahashi, R. C. Franklin, L. Ronfani, M. Montico, L. Naldi, M. Tonelli, J. Geleijnse, M. Petzold, M. G. Shrive, M. Younis, N. Yonemoto, N.

- Breitborde, P. Yip, F. Pourmalek, P. A. Lotufo, A. Esteghamati, G. J. Hankey, R. Ali, R. Lunevicius, R. Malekzadeh, R. Dellavalle, R. Weintraub, R. Lucas, R. Hay, D. Rojas-Rueda, R. Westerman, S. G. Sepanlou, S. Nolte, S. Patten, S. Weichenthal, S. Ferde Abera, S.-M. Fereshtehnejad, I. Shiue, T. Driscoll, T. Vasankari, U. Alsharif, V. Rahimi-Movaghar, V. V. Vlassov, W. S. Marcenes, W. Mekonnen, Y. Adama Melaku, Y. Yano, A. Artaman, I. Campos, J. MacLachlan, U. Mueller, D. Kim, M. Trillini, B. Eshrati, H. C. Williams, K. Shibuya, R. Dandona, K. Murthy, B. Cowie, A. T. Amare, C. Abelardo Antonio, C. Castañeda-Orjuela, C. H. van Gool, F. Violante, I.-H. Oh, K. Deribe, K. Soreide, L. Knibbs, M. Kereselidze, M. Green, R. Cardenas, N. Roy, T. Tillmann, Y. Li, H. Krueger, L. Monasta, S. Dey, S. Sheikhbahaei, N. Hafezi-Nejad, G. Anil Kumar, C. T. Sreeramareddy, L. Dandona, H. Wang, S. Emil Vollset, A. Mokdad, J. A. Salamon, R. Lozano, T. Vos, M. Forouzanfar, A. Lopez, C. Murray, and M. Naghavi. 2013. 'The Global Burden of Cancer 2013', [published correction appears in *JAMA Oncol.* 2015 Aug;1(5):690. *JAMA Oncol.* 2015;1(4):505-527.
- Guan, H., S. Chen, and Q. Huang. 2019. 'Effects of Enteral Immunonutrition in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials', *Ann Nutr Metab.* 2019;74(1):53-61.
- Gustafsson, U. O., J. Nygren, A. Thorell, M. Soop, P. M. Hellstrom, O. Ljungqvist, and E. Hagstrom-Toft. 2008. 'Pre-operative carbohydrate loading may be used in type 2 diabetes patients', *Acta Anaesthesiol Scand*, 52: 946-51.
- Gustafsson, U. O., M. J. Scott, W. Schwenk, N. Demartines, D. Roulin, N. Francis, C. E. McNaught, J. MacFie, A. S. Liberman, M. Soop, A. Hill, R. H. Kennedy, D. N. Lobo, K. Fearon, and O. Ljungqvist. 2012. 'Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations', *Clin Nutr*, 31: 783-800.
- Healy, L. A., A. Ryan, S. L. Doyle, E. B. N. Bhuachalla, S. Cushen, R. Segurado, T. Murphy, N. Ravi, C. L. Donohoe, and J. V. Reynolds. 2017. 'Does Prolonged Enteral Feeding With Supplemental Omega-3 Fatty Acids Impact on Recovery Post-esophagectomy: Results of a Randomized Double-Blind Trial', *Ann Surg.*, 266(5):720-728.
- Hegazi, R. A., D. S. Hustead, and D. C. Evans. 2014. 'Preoperative standard oral nutrition supplements vs immunonutrition: results of a systematic review and meta-analysis', [published correction appears in *J Am Coll Surg.* 2020 Apr;230(4):724]. *J Am Coll Surg.* 2014;219(5):1078-1087.
- Helminen, H., M. Raitanen, and J. Kelloso. 2007. 'Immunonutrition in elective gastrointestinal surgery patients', *Scand J Surg*, 96, 46-50.
- Higgins, J. P. T., and S. Green. 2011. 'Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 5.1.0 (updated March 2011)', *Cochrane*, Available from <https://handbook-5-1.cochrane.org/>
- Higgins, J. P. T., J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page, and V. A. Welch. 2019. 'Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)', *Cochrane*, Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
- Higgins, J. P. T., S. G. Thompson, J. J. Deeks, and D. G. Altman. 2003. 'Measuring inconsistency in meta-analyses', *BMJ.* 327(7414), 557–560.
- Hill, G. L., R. L. Blackett, I. Pickford, L. Burkinshaw, G. A. Young, J. V. Warren, C. J. Schorah, and D. B. Morgan. 1977. 'Malnutrition in surgical patients. An unrecognised problem', *Lancet*, 1: 689-92.

- Huang, D., Z. Sun, J. Huang, and Z. Shen. 2015. 'Early enteral nutrition in combination with parenteral nutrition in elderly patients after surgery due to gastrointestinal cancer', *Int J Clin Exp Med*, 8: 13937-45.
- Huang, Z. D., H. Y. Gu, J. Zhu, J. Luo, X. F. Shen, Q. F. Deng, C. Zhang, and Y. B. Li. 2020. 'The application of enhanced recovery after surgery for upper gastrointestinal surgery: Meta-analysis', *BMC Surg*, 20: 3.
- Hur, H., S. G. Kim, J. H. Shim, K. Y. Song, W. Kim, C. H. Park, and H. M. eong. 2011. 'Effect of early oral feeding after gastric cancer surgery: a result of randomized clinical trial', *Surgery*, 149: 561-8.
- Hyltander, A., I. Bosaeus, J. Svedlund, B. Liedman, I. Hugosson, O. Wallengren, U. Olsson, E. Johnsson, S. Kostic, A. Henningsson, U. Korner, L. Lundell, and K. Lundholm. 2005. 'Supportive nutrition on recovery of metabolism, nutritional state, health-related quality of life, and exercise capacity after major surgery: a randomized study', *Clin Gastroenterol Hepatol*, 3: 466-74.
- Ida, S., N. Hiki, H. Cho, K. Sakamaki, S. Ito, K. Fujitani, N. Takiguchi, Y. Kawashima, K. Nishikawa, M. Sasako, T. Aoyama, M. Honda, T. Sato, N. Nunobe, and T. Yoshikawa. 2017. 'Randomized clinical trial comparing standard diet with perioperative oral immunonutrition in total gastrectomy for gastric cancer', *Br J Surg.*, 104(4):377-383.
- Ireland, P., and S. Jaunoo. 2020. 'Feeding jejunostomy in upper gastrointestinal resections: a UK-wide survey', *Ann R Coll Surg Engl*: 1-5.
- Jamel, S., K. Tukanova, K. and S. R. Markar. 2019. 'The evolution of fast track protocols after oesophagectomy', *Journal of thoracic disease*, 11(Suppl 5), S675–S684.
- Jensen, G. L., J. Mirtallo, C. Compher, R. Dhaliwal, A. Forbes, R. F. Grijalba, G. Hardy, J. Kondrup, D. Labadarios, I. Nyulasi, J. C. Castillo Pineda, and D. Waitzberg, International Consensus Guideline Committee. 2010. 'Adult starvation and disease-related malnutrition: a proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee', *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010;34(2):156-159.
- Jiang, Z. M., D. W. Wilmore, X. R. Wang, J. M. Wei, Z. T. Zhang, Z. Y. Gu, S. Wang, S. M. Han, H. Jiang, and K. Yu. 2010. 'Randomized clinical trial of intravenous soybean oil alone versus soybean oil plus fish oil emulsion after gastrointestinal cancer surgery', *Br J Surg*, 97: 804-9.
- Jo, D. H., O. Jfrühe orale Ernährungg, J. W. Sun, M. R. Jeong, S. Y. Ryu, and Y. K. Park. 2011. 'Feasibility study of early oral intake after gastrectomy for gastric carcinoma', *J Gastric Cancer*, 11: 101-8.
- Jochum, S. B., E. M. Ritz, A. R. Bhama, D. M. Hayden, T. J. Saclarides, and J. Favuzza. 2020. 'Early feeding in colorectal surgery patients: safe and cost effective', *Int J Colorectal Dis*, 35: 465-69.
- Kaska, M., T. Grosmanova, E. Havel, R. Hyspler, Z. Petrova, M. Brtko, P. Bares, D. Bares, B. Schusterova, L. Pyszkova, V. Tosnerova, and M. Sluka. 2010. 'The impact and safety of preoperative oral or intravenous carbohydrate administration versus fasting in colorectal surgery--a randomized controlled trial', *Wien Klin Wochenschr*, 122: 23-30.
- Kehlet, H. 1997. 'Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation', *Br J Anaesth.* ;78(5):606-617.
- Kielhorn, B. A., A. J. Senagore, and T. Asgeirsson. 2018. 'The benefits of a low dose complex carbohydrate/citrulline electrolyte solution for preoperative carbohydrate loading: Focus on glycemic variability', *Am J Surg*, 215: 373-76.

- Klek, S., P. Szybinski, and K. Szczepanek. 2014. 'Perioperative immunonutrition in surgical cancer patients: a summary of a decade of research', *World J Surg*, 38, 803-12.
- Lassen, K., C. H. Dejong, O. Ljungqvist, K. Fearon, J. Andersen, P. Hannemann, M. F. v. Meyenfeldt, J. Hausel, J. Nygren, and A. Revhaug. 2005. 'Nutritional support and oral intake after gastric resection in five northern European countries', *Dig Surg* 22:346–3526.
- Lassen, K., J. Kjaeve, T. Fetveit, G. Trano, H. K. Sigurdsson, A. Horn, and A. Revhaug. 2008. 'Allowing normal food at will after major upper gastrointestinal surgery does not increase morbidity: a randomized multicenter trial', *Ann Surg*, 247: 721-9.
- Lassen, K., M. Soop, J. Nygren, P. B. W. Cox, P. O. Hendry, C. Spies, M. F. von Meyenfeldt, K. C. H. Fearon, A. Revhaug, S. Norderval, O. Ljungqvist, D. N. Lobo, and C. H. C. Dejong. 2009. 'Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations', *Arch Surg*. 2009;144(10)
- Li, L., Z. Wang, X. Ying, J. Tian, T. Sun, K. Yi, P. Zhang, Z. Jing, and K. Yang. 2012. 'Preoperative carbohydrate loading for elective surgery: a systematic review and meta-analysis', *Surg Today*, 42: 613-24.
- Li, K., Y. Xu, Y. Hu, Y. Liu, X. Chen, and Y. Zhou. 2019. 'Effect of Enteral Immunonutrition on Immune, Inflammatory Markers and Nutritional Status in Gastric Cancer Patients Undergoing Gastrectomy: A Randomized Double-Blinded Controlled Trial', *Invest Surg.*, 1-10.
- Li, X., J. Ying, S. Zeng, Y. Li, H. Yang, L. Shen, J. Han, J. Chen, and H. Shen. 2008. 'The effects of a short-term long-chain-triglyceride infusion on the postoperative immune function of pediatric patients receiving a gastrointestinal surgical procedure', *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 32: 72-7.
- Li, X., J. Ying, S. Zeng, L. Shen, X. Wan, X. Li, H. Tan, H. Pei, J. Zhou, and H. Shen. 2007. 'A short-term long-chain triglycerides infusion has no influence on immune function of adult patients undergoing gastrointestinal surgery', *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 31: 167-72.
- Liberati, A., D. G. Altman, J. Tetzlaff, C. Mulrow, P. C. Gotzsche, J. P. Ioannidis, M. Clarke, P. J. Devereaux, J. Kleijnen, and D. Moher. 2009. 'The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration', *J Clin Epidemiol*. 2009;62(10): e1–34.
- Lidder, P., S. Thomas, S. Fleming, K. Hosie, S. Shaw, and S. Lewis. 2013. 'A randomized placebo controlled trial of preoperative carbohydrate drinks and early postoperative nutritional supplement drinks in colorectal surgery', *Colorectal Dis*, 15: 737-45.
- Liu, H., W. Ling, Z. Y. Shen, X. Jin, and H. Cao. 2012. 'Clinical application of immune-enhanced enteral nutrition in patients with advanced gastric cancer after total gastrectomy', *J Dig Dis*, 13: 401-6.
- Liu, W., Z. Jiang, X. Wang, H. Shu, W. Cui, and D. W. Wilmore. 2003. 'Impact of perioperative treatment of recombinant human growth hormone on cell immune function and intestinal barrier function: randomized, double-blind, controlled trial', *World J Surg*, 27, 412-5.
- Liu, X., D. Wang, L. Zheng, T. Mou, H. Liu, and G. Li. 2014. 'Is early oral feeding after gastric cancer surgery feasible? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials', *PLoS One*, 9: e112062.

- Ljungqvist, O. 2014. 'ERAS--enhanced recovery after surgery: moving evidence-based perioperative care to practice', *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(5):559-566.
- Ljungqvist, O., A. Thorell, M. Gutniak, T. Häggmark, and S. Efendic. 1994. 'Glucose infusion instead of preoperative fasting reduces postoperative insulin resistance', *Journal of the American College of Surgeons.* 1994 Apr;178(4):329-336.
- Lopes, L. P., T.M. Menezes, D. O. Toledo, A. De-Oliveira, A. Longatto-Filho, and J. Nascimento. 2018. 'EARLY ORAL FEEDING POST-UPPER GASTROINTESTINAL TRACT RESECTION AND PRIMARY ANASTOMOSIS IN ONCOLOGY', *Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva: ABCD = Brazilian archives of digestive surgery*, 31(1), e1359.
- Lopez Hellin, J., J. A. Baena-Fustegueras, P. Sabin-Urkiá, S. Schwartz-Riera, and E. Garcia-Arumi. 2008. 'Nutritional modulation of protein metabolism after gastrointestinal surgery', *Eur J Clin Nutr*, 62: 254-62.
- Luo, Z., J. Wang, Z. Zhang, H. Li, L. Huang, Y. Qiao, D. Wang, J. Huang, L. Guo, J. Liu, Y. Liu, and Y. Zhang. 2017. 'Efficacy of Early Enteral Immunonutrition on Immune Function and Clinical Outcome for Postoperative Patients With Gastrointestinal Cancer', *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 148607117715439.
- Ma, C. J., L. C. Sun, F. M. Chen, C. Y. Lu, Y. L. Shih, H. L. Tsai, J. F. Chuang, and J. Y. Wang. 2012. 'A double-blind randomized study comparing the efficacy and safety of a composite vs a conventional intravenous fat emulsion in postsurgical gastrointestinal tumor patients', *Nutr Clin Pract.*, 27(3):410-415.
- Ma, C. J., J. M. Wu, H. L. Tsai, C. W. Huang, C. Y. Lu, L. C. Sun, Y. L. Shih, C. W. Chen, J. F. Chuang, M. H. Wu, M. Y. Wang, M. T. Lin, and J. Y. Wang. 2015. 'Prospective double-blind randomized study on the efficacy and safety of an n-3 fatty acid enriched intravenous fat emulsion in postsurgical gastric and colorectal cancer patients', *Nutr J*, 14: 9.
- Ma, Y. J., L. Liu, J. Xiao, and B. W. Cao. 2016. 'Perioperative omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Nutritional Support in Gastrointestinal Cancer Surgical Patients: A Systematic Evaluation', *Nutr Cancer*, 68: 568-76.
- Mahmoodzadeh, H., S. Shoar, F. Sirati, and Z. Khorgami. 2015. 'Early initiation of oral feeding following upper gastrointestinal tumor surgery: a randomized controlled trial', *Surg Today*, 45(2):203-208.
- Makay, O., T. Kaya, O. Firat, M. Sozbilen, C. Caliskan, G. Gezer, M. Uyar, and S. Ersin. 2011. 'ω-3 Fatty acids have no impact on serum lactate levels after major gastric cancer surgery', *JPEN J Parenter Enteral Nutr.*, 35(4):488-492.
- Manzanares Campillo M.D.C., J. Martín Fernández, M. Amo Salas., and D. Casanova Rituerto. 2017. 'Estudio prospectivo y randomizado sobre inmunonutrición oral preoperatoria en pacientes intervenidos por cáncer colorrectal: estancia hospitalaria y costos sanitarios' [A randomized controlled trial of preoperative oral immunonutrition in patients undergoing surgery for colorectal cancer: hospital stay and health care costs], *Cir Cir.* 2017;85(5):393-400.
- Marano, L., R. Porfidia, M. Pezzella, M. Grassia, M. Petrillo, G. Esposito, B. Braccio, P. Gallo, V. Boccardi, A. Cosenza, G. Izzo, and N. Di Martino. 2013. 'Clinical and immunological impact of early postoperative enteral immunonutrition after total gastrectomy in gastric cancer patients: a prospective randomized study', *Ann Surg Oncol*, 20: 3912-8.
- Marchesini, G., G. Bianchi, M. Merli, P. Amodio, C. Panella, C. Loguercio, F. Rossi Fanelli, and R. Abbiati. 2003. 'Nutritional supplementation with branched-chain

- amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial', *Gastroenterology*, Volume 124, Issue 7: 1792-1801.
- Mariani, A., D. Moszkowicz, C. Trésallet, F. Koskas, L. Chiche, R. Lupinacci, and F. Menegaux. 2014. 'Restoration of intestinal continuity after colectomy for non-occlusive ischemic colitis' *Tech Coloproctol* 18, 623–627.
- Marik, P. E., and G. P. Zaloga. 2010. 'Immunonutrition in high-risk surgical patients: a systematic review and analysis of the literature', *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010;34(4):378-386.
- Matsuda, Y., D. Habu, S. Lee, S. Kishida, and H. Osugi. 2017. 'Enteral Diet Enriched with omega-3 Fatty Acid Improves Oxygenation After Thoracic Esophagectomy for Cancer: A Randomized Controlled Trial', *World J Surg*, 41: 1584-94.
- McClave, S. A., C. C. Lowen, and H. L. Snider. 1992. 'Immunonutrition and enteral hyperalimentation of critically ill patients', *Digestive diseases and sciences*, 37(8), 1153-1161.
- McCowen, K. C., and B. R. Bistran. 2003. 'Immunonutrition: problematic or problem solving? ', *Am J Clin Nutr.* 2003;77(4):764-770.
- Mertes, N., C. Schulzki, C. Goeters, G. Winde, S. Benzing, K. S. Kuhn, H. Van Aken, P. Stehle, and P. Furst. 2000. 'Cost containment through L-alanyl-L-glutamine supplemented total parenteral nutrition after major abdominal surgery: a prospective randomized double-blind controlled study', *Clin Nutr*, 19: 395-401.
- Moher, D., A. Liberati, J. Tetzlaff, and D. G. Altman. 2010. 'Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement', *Int J Surg.* 8(5), 336–341.
- Morlion, B. J., P. Stehle, P. Wachtler, H. P. Siedhoff, M. Koller, W. König, P. Furst, and C. Puchstein. 1998. 'Total parenteral nutrition with glutamine dipeptide after major abdominal surgery: a randomized, double-blind, controlled study', *Ann Surg*, 227: 302-8.
- Mortensen, K., M. Nilsson, K. Slim, M. Schafer, C. Mariette, M. Braga, F. Carli, N. Demartines, S. M. Griffin, K. Lassen, Group Enhanced Recovery After Surgery. 2014. 'Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(R)) Society recommendations', *Br J Surg*, 101: 1209-29.
- Moya, P., E. Miranda, L. Soriano-Irigaray, A. Arroyo, M.D. Aguilar, M. Bellon, J.L. Munoz, F. Candela, and R. Calpena. 2016. 'Perioperative immunonutrition in normo-nourished patients undergoing laparoscopic colorectal resection', *Surg Endosc* 30, pp. 4946-4953.
- Mudge, L.A., D.I. Watson, B.M. Smithers, E.A. Isenring, L. Smith, and G.G. Jamieson. 2018. 'Multicentre factorial randomized clinical trial of perioperative immunonutrition versus standard nutrition for patients undergoing surgical resection of oesophageal cancer', *Br J Surg.*, 105(10):1262-1272.
- Nanavati, A. J., and S. Prabhakar. 2014. 'Fast-track surgery: Toward comprehensive peri-operative care', *Anesthesia, essays and researches*, 8(2), 127–133.
- Nemathonar, B., A. Yazdani, R. Falahinejadghajari, and A. Mirkheshti. 2019. 'Early postoperative oral feeding shortens first time of bowel evacuation and prevents long term hospital stay in patients undergoing elective small intestine anastomosis', *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2019;12(1):25-30.
- Neri, A., F. Mariani, A. Piccolomini, M. Testa, G. Vuolo, and L. Di Cosmo. 2001. 'Glutamine-supplemented total parenteral nutrition in major abdominal surgery', *Nutrition*, 17: 968-9.

- Nestlé, <https://www.nestlehealthscience.de/marken/impact>;  
<https://www.nestlehealthscience.us/brands/impact/impact-advanced-recovery>  
 (Tag des Zugriffs: 26.06.2020)
- Nguyen, B.T., G. J. Blatchford, J. S. Thompson, and L.E. Bragg. 1989. 'Should intestinal continuity be restored after massive intestinal resection? ', *Am J Surg*. 1989;158(6):577-580.
- Noblett, S. E., D. S. Watson, H. Huong, B. Davison, P. J. Hainsworth, and A. F. Horgan. 2006. 'Pre-operative oral carbohydrate loading in colorectal surgery: a randomized controlled trial', *Colorectal Dis*, 8: 563-9.
- Nygren, J., A. Thorell, H. Jacobsson, S. Larsson, P. O. Schnell, L. Hylen, and O. Ljungqvist. 1995. 'Preoperative gastric emptying. Effects of anxiety and oral carbohydrate administration', *Ann Surg*, 222: 728-34.
- Oguz, M., M. Kerem, A. Bedirli, B. B. Menten, O. Sakrak, B. Salman, and H. Bostanci. 2007. 'L-alanine-L-glutamine supplementation improves the outcome after colorectal surgery for cancer', *Colorectal Dis*, 9: 515-20.
- Okada, A., S. Mori, M. Totsuka, K. Okamoto, S. Usui, H. Fujita, T. Itakura, and H. Mizote. 1988. 'Branched-chain amino acids metabolic support in surgical patients: a randomized, controlled trial in patients with subtotal or total gastrectomy in 16 Japanese institutions', *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 12: 332-7.
- Osland, E., M. B. Hossain, S. Khan, and M. A. Memon. 2014. 'Effect of timing of pharmaconutrition (immunonutrition) administration on outcomes of elective surgery for gastrointestinal malignancies: a systematic review and meta-analysis', *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 38: 53-69.
- Osland, E. J. and M. A. Memon. 2010. 'Early postoperative feeding in resectional gastrointestinal surgical cancer patients', *World J Gastrointest Oncol*, 2: 187-91.
- Panbianco, A., R. Laforgia, A. Volpi, C. Punzo, G. Vacca, M. Minafra, M. Di Salvo, and A. Pezzolla. 2020. 'Preoperative fasting - "nihil per os" a difficult myth to break down: a randomized controlled study', *G Chir*, 41: 84-93.
- Pędziwiatr, M., J. Mavrikis, J. Witowski, A. Adamos, P. Major, M. Nowakowski, M., and A. Budzyński. 2018. 'Current status of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol in gastrointestinal surgery', *Medical oncology (Northwood, London, England)*, 35(6), 95.
- Peng, J., J. Cai, Z. X. Niu, and L. Q. Chen. 2016. 'Early enteral nutrition compared with parenteral nutrition for esophageal cancer patients after esophagectomy: a meta-analysis', *Dis Esophagus*, 29: 333-41.
- Pexe-Machado, P. A., B. D. de Oliveira, D. B. Dock-Nascimento, and J. E. de Aguilar-Nascimento. 2013. 'Shrinking preoperative fast time with maltodextrin and protein hydrolysate in gastrointestinal resections due to cancer', *Nutrition*, 29: 1054-9.
- Pragatheeswarane, M., R. Muthukumarassamy, D. Kadambari, and V. Kate. 2014. 'Early oral feeding vs. traditional feeding in patients undergoing elective open bowel surgery-a randomized controlled trial', *J Gastrointest Surg*, 18: 1017-23.
- Qian, K., Z. Wan, L. S. Hao, M. M. Zhang, Y. Zhou, and X. T. Wu. 2007. 'Effects of short-term application of low-dose growth hormone on trace element metabolism and blood glucose in surgical patients', *World J Gastroenterol*, 13, 6259-63.
- Ramos Chaves, M., C. Boléo-Tomé, I. Monteiro-Grillo, M. Camilo, and P. Ravasco. 2010. 'The diversity of nutritional status in cancer: new insights', *The oncologist*, 15(5), 523–530.



- Reissman, P., T. A. Teoh, S. M. Cohen, E. G. Weiss, J. J. Nogueras, and S. D. Wexner. 1995. 'Is early oral feeding safe after elective colorectal surgery? A prospective randomized trial', *Ann Surg.*, 222(1):73-77.
- Ren, L., D. Zhu, Y. Wei, X. Pan, L. Liang, J. Xu, Y. Zhong, Z. Xue, L. Jin, S. Zhan, W. Niu, X. Qin, Z. Wu, and Z. Wu. 2012. 'Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) program attenuates stress and accelerates recovery in patients after radical resection for colorectal cancer: a prospective randomized controlled trial', *World J Surg*, 36: 407-14.
- Ressing, M., M. Blettner, and S. J. Klug. 2009. 'Systematic literature reviews and meta-analyses: part 6 of a series on evaluation of scientific publications', *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(27):456-463.
- Rizvanovic, N., V. Neseek Adam, S. Causevic, S. Dervisevic, and S. Delibegovic. 2019. 'A randomised controlled study of preoperative oral carbohydrate loading versus fasting in patients undergoing colorectal surgery', *Int J Colorectal Dis*, 34: 1551-61.
- Roh, C. K., S. Y. Son, S. Y. Lee, H. Hur, and S. U. Han. 2020. 'Clinical pathway for enhanced recovery after surgery for gastric cancer: A prospective single-center phase II clinical trial for safety and efficacy', *J Surg Oncol*, 121: 662-69.
- Rohatiner, T., J. Wend, S. Rhodes, Z. Murrell, D. Berel, and P. Fleshner. 2012. 'A prospective single-institution evaluation of current practices of early postoperative feeding after elective intestinal surgery', *Am Surg*, 78: 1147-50.
- Roslan, F., A. Kushairi, L. Cappuyns, P. Daliya, and A. Adiamah. 2020. 'The Impact of Sham Feeding with Chewing Gum on Postoperative Ileus Following Colorectal Surgery: a Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials', *J Gastrointest Surg*.
- Roulin, D., A. Donadini, S. Gander, A. C. Griesser, C. Blanc, M. Hubner, M. Schafer, and N. Demartines. 2013. 'Cost-effectiveness of the implementation of an enhanced recovery protocol for colorectal surgery', *Br J Surg*, 100: 1108-14.
- Ryan, A. M., J. V. Reynolds, L. Healy, M. Byrne, J. Moore, N. Brannelly, A. McHugh, D. McCormack, and P. Flood. 2009. 'Enteral nutrition enriched with eicosapentaenoic acid (EPA) preserves lean body mass following esophageal cancer surgery: results of a double-blinded randomized controlled trial', *Ann Surg*, 249: 355-63.
- Sakurai, Y., T. Masui, I. Yoshida, S. Tonomura, M. Shoji, Y. Nakamura, J. Isogaki, I. Uyama, Y. Komori, and M. Ochiai. 2007. 'Randomized clinical trial of the effects of perioperative use of immune-enhancing enteral formula on metabolic and immunological status in patients undergoing esophagectomy', *World J Surg*, 31, 2150-7; discussion 2158-9.
- Sands, D. R., and Wexner S.D. 1999. 'Nasogastric tubes and dietary advancement after laparoscopic and open colorectal surgery', *Nutrition*. 1999;15(5):347-350.
- Sauerland, S.: <http://www.egms.de/en/meetings/hta2003/03hta13.shtml> (Tag des Zugriffs: 30.08.2020)
- Schreiner, M. 1998. 'Gastric Fluid Volume: Is It Really a Risk Factor for Pulmonary Aspiration? ', *Anesthesia & Analgesia*: October 1998 - Volume 87:(4)754-756
- Schricker, T., and R. Lattermann. 2015. 'Perioperative catabolism', *Can J Anaesth*, 62: 182-93.
- Schröder, J., F. Fändrich, E. Schweizer, and P. Schroeder. 1993. 'Der Zusatz des Dipeptids Alanin-Glutamin zur parenteralen Ernährung verhindert die intestinale Atrophie und Dysfunktion im Rattenmodell', In: Becker H.M., Beger H.G., Hartel W. (eds) *Chirurgisches Forum '93 für experimentelle und klinische Forschung*. Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, vol 93. Springer, Berlin, Heidelberg.

- Scislo, L., R. Pach, A. Nowak, E. Walewska, M. Gadek, P. Brandt, G. Puto, A. M. Szczepanik, and J. Kulig. 2018. 'The Impact of Postoperative Enteral Immunonutrition on Postoperative Complications and Survival in Gastric Cancer Patients - Randomized Clinical Trial', *Nutr Cancer*. 2018;70(3):453-459
- Sevette, A., R. C. Smith, A. Aslani, A. J. Kee, R. Hansen, S. M. Barratt, and R. C. Baxter. 2005. 'Does growth hormone allow more efficient nitrogen sparing in postoperative patients requiring parenteral nutrition? A double-blind, placebo-controlled randomised trial', *Clin Nutr*, 24, 943-55.
- Shimizu, N., E. Oki, Y. Tanizawa, Y. Suzuki, S. Aikou, C. Kunisaki, T. Tsuchiya, R. Fukushima, Y. Doki, S. Natsugoe, Y. Nishida, M. Morita, N. Hirabayashi, F. Hatao, I. Takahashi, Y. Choda, Y. Iwasaki, and Y. Seto. 2018. 'Effect of early oral feeding on length of hospital stay following gastrectomy for gastric cancer: a Japanese multicenter, randomized controlled trial', *Surg Today*, 48: 865-74.
- Shoar, S., M. Naderan, H. Mahmoodzadeh, N. Hosseini-Araghi, N. Mahboobi, F. Sirati, and Z. Khorgami. 2016. 'Early Oral Feeding After Surgery for Upper Gastrointestinal Malignancies: A Prospective Cohort Study', *Oman Med J*, 31: 182-7.
- Sica, G. S., V. Sujendran, J. Wheeler, B. Soin, and N. Maynard. 2005. 'Needle catheter jejunostomy at esophagectomy for cancer', *J Surg Oncol*, 91: 276-9.
- Smith, I., P. Kranke, I. Murat, A. Smith, G. O'Sullivan, E. Søreide, C. Spies, and B. in't Veld. 2011. 'Perioperative fasting in adults and children', *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*: August 2011 - Volume 28 - Issue 8 - p 556-569
- Smith, M. D., J. McCall, L. Plank, G. P. Herbison, M. Soop, and J. Nygren. 2014. 'Preoperative carbohydrate treatment for enhancing recovery after elective surgery', *Cochrane Database Syst Rev*: CD009161.
- Song, G. M., X. Tian, H. Liang, L. J. Yi, J. G. Zhou, Z. Zeng, T. Shuai, Y. X. Ou, L. Zhang, and Y. Wang. 2015. 'Role of Enteral Immunonutrition in Patients Undergoing Surgery for Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials', *Medicine (Baltimore)*, 94: e1311.
- Soop, M., J. Nygren, P. Myrenfors, A. Thorell, and O. Ljungqvist. 2001. 'Preoperative oral carbohydrate treatment attenuates immediate postoperative insulin resistance', *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280(4)
- Sorensen, L. S., O. Thorlacius-Ussing, E. B. Schmidt, H. H. Rasmussen, S. Lundbye-Christensen, P. C. Calder, and K. Lindorff-Larsen. 2014. 'Randomized clinical trial of perioperative omega-3 fatty acid supplements in elective colorectal cancer surgery', *Br J Surg.*, 101(2):33-42.
- Stehle, P., J. Zander, N. Mertes, S. Albers, C. Puchstein, P. Lawin, and P. Furst. 1989. 'Effect of parenteral glutamine peptide supplements on muscle glutamine loss and nitrogen balance after major surgery', *Lancet*, 1: 231-3.
- Sterne, J. A., and M. Egger. 2001. 'Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis', *J Clin Epidemiol*, 54: 1046-55.
- Sultan, J., S. M. Griffin, F. Di Franco, J. A. Kirby, B. K. Shenton, C. J. Seal, P. Davis, Y. K. Viswanath, S. R. Preston, and N. Hayes. 2012. 'Randomized clinical trial of omega-3 fatty acid-supplemented enteral nutrition versus standard enteral nutrition in patients undergoing oesophagogastric cancer surgery', *Br J Surg*, 99: 346-55.
- Sun, H. B., X. B. Liu, R. X. Zhang, Z. F. Wang, J. J. Qin, M. Yan, B. X. Liu, X. F. Wei, C. S. Leng, J. W. Zhu, Y. K. Yu, H. M. Li, J. Zhang, and Y. Li. 2015. 'Early oral feeding following thoracoscopic oesophagectomy for oesophageal cancer', *Eur J Cardiothorac Surg*, 47: 227-33.

- Sun, L. C., Y. L. Shih, C. Y. Lu, J. S. Hsieh, J. F. Chuang, F. M. Chen, C. J. Ma, and J. Y. Wang. 2008. 'Randomized, controlled study of branched chain amino acid-enriched total parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer undergoing surgery', *Am Surg*, 74: 237-42.
- Sun, Z., X. J. Kong, X. Jing, R. J. Deng, and Z. B. Tian. 2015. 'Nutritional Risk Screening 2002 as a Predictor of Postoperative Outcomes in Patients Undergoing Abdominal Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies', *PLoS One*, 10: e0132857.
- Sungurtekin, H., U. Sungurtekin, C. Balci, M. Zencir, and E. Erdem. 2004. 'The influence of nutritional status on complications after major intraabdominal surgery', *J Am Coll Nutr.* ;23(3):227-232.
- Swails, W. S., A. S. Kenler, D. F. Driscoll, S. J. DeMichele, T. J. Babineau, T. Utsunamiya, S. Chavali, R. A. Forse, and B. R. Bistran. 1997. 'Effect of a fish oil structured lipid-based diet on prostaglandin release from mononuclear cells in cancer patients after surgery', *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 21: 266-74.
- Szpetnar, M., P. Matras, A. Boguszewska-Czubara, M. Kielczykowska, S. Rudzki, and I. Musik. 2014. 'Is additional enrichment of diet in branched-chain amino acids or glutamine beneficial for patients receiving total parenteral nutrition after gastrointestinal cancer surgery? ', *Adv Clin Exp Med*. 2014;23(3):423-431.
- Talutis, S. D., S. Y. Lee, D. Cheng, P. Rosenkranz, S. M. Alexanian, and D. McAneny. 2020. 'The impact of preoperative carbohydrate loading on patients with type II diabetes in an enhanced recovery after surgery protocol', *Am J Surg*.
- Taugbøl, O., B. Baddaky-Taugbøl, and K. Saarem. 1998. 'The fatty acid profile of subcutaneous fat and blood plasma in pruritic dogs and dogs without skin problems', *Can J Vet Res*. 1998;62(4):275-278.
- Thiele, R. H., K. M. Rea, F. E. Turrentine, C. M. Friel, T. E. Hassinger, T. L. McMurry, B. J. Goudreau, B. A. Umapathi, I. L. Kron, R. G. Sawyer, and T. L. Hedrick. 2015. 'Standardization of care: impact of an enhanced recovery protocol on length of stay, complications, and direct costs after colorectal surgery', *J Am Coll Surg*, 220: 430-43.
- Thorell, A., J. Nygren, and O. Ljungqvist. 1999. 'Insulin resistance: a marker of surgical stress', *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2: 69-78.
- Thornblade, L. W., T. K. Varghese, Jr., X. Shi, E. K. Johnson, A. Bastawrous, R. P. Billingham, R. Thirlby, A. Fichera, and D. R. Flum. 2017. 'Preoperative Immunonutrition and Elective Colorectal Resection Outcomes', *Dis Colon Rectum*, 60: 68-75.
- Torres Junior, L. G., F. A. de Vasconcellos Santos, and M. I. Correia. 2014. 'Randomized clinical trial: nasoenteric tube or jejunostomy as a route for nutrition after major upper gastrointestinal operations', *World J Surg*, 38: 2241-6.
- Triantafyllou, T., M. T. Olson, D. Theodorou, D. Schizas, and S. Singhal. 2020. 'Enhanced recovery pathways vs standard care pathways in esophageal cancer surgery: systematic review and meta-analysis', *Esophagus*.
- Veziat, J., and K. Slim. 2014. 'Patients' willingness to drink carbohydrate liquids two hours before surgery', *J Perioper Pract*, 24: 257-8.
- Wang, J., M. Yang, Q. Wang, and G. Ji. 2019. 'Comparison of Early Oral Feeding With Traditional Oral Feeding After Total Gastrectomy for Gastric Cancer: A Propensity Score Matching Analysis', *Frontiers in oncology*, 9, 1194.
- Wang, J., J. C. Yu, W. M. Kang, and Z. Q. Ma. 2012. 'Superiority of a fish oil-enriched emulsion to medium-chain triacylglycerols/long-chain triacylglycerols in

- gastrointestinal surgery patients: a randomized clinical trial', *Nutrition*, 28(6):623-629.
- Wang, Q., K. L. Yang, B. Y. Guo, L. F. Shang, Z. D. Yan, J. Yu, D. Zhang, and G. Ji. 2019. 'Safety of early oral feeding after total laparoscopic radical gastrectomy for gastric cancer (SOFTLY-1): a single-center randomized controlled trial', *Cancer management and research*, 11, 4839–4846.
- Wang, W. P., X. L. Yan, Y. F. Ni, K. Guo, C. K. Ke, Q. S. Cheng, Q. Lu, L. J. Zhang, and X. F. Li. 2013. 'Effects of lipid emulsions in parenteral nutrition of esophageal cancer surgical patients receiving enteral nutrition: a comparative analysis', *Nutrients*, 6(1), 111–123.
- Wang, Y., Z. M. Jiang, M. T. Nolan, H. Jiang, H.-R. Han, K. Yu, H.-L. Li, B. Jie, and X.-K. Liang. 2010. The impact of glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition on outcomes of surgical patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010;34(5):521-529.
- Wee, I. J. Y., N. L. Syn, A. Shabbir, G. Kim, and J. B. Y. So. 2019. 'Enhanced recovery versus conventional care in gastric cancer surgery: a meta-analysis of randomized and non-randomized controlled trials', *Gastric Cancer*, 22: 423-34.
- Wei, Z., W. Wang, J. Chen, D. Yang, R. Yan, and Q. Cai. 2014. 'A prospective, randomized, controlled study of  $\omega$ -3 fish oil fat emulsion-based parenteral nutrition for patients following surgical resection of gastric tumors', *Nutrition journal*, 13, 25.
- Weijts, T. J., G. H. Berkelmans, G. A. Nieuwenhuijzen, A. C. Dolmans, E. A. Kouwenhoven, C. Rosman, J. P. Ruurda, F. van Workum, M. J. van Det, L. C. Silva Corten, R. van Hillegersberg, and M. D. Luyer. 2016. 'Immediate Postoperative Oral Nutrition Following Esophagectomy: A Multicenter Clinical Trial', *Ann Thorac Surg*, 102: 1141-8.
- Weimann, A., M. Braga, F. Carli, T. Higashiguchi, M. Hubner, S. Klek, A. Laviano, O. Ljungqvist, D. N. Lobo, R. Martindale, D. L. Waitzberg, S. C. Bischoff, and P. Singer. 2017. 'ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery', *Clin Nutr*, 36: 623-50.
- Willcutts, K. F., M. C. Chung, C. L. Erenberg, K. L. Finn, B. D. Schirmer, and L. D. Byham-Gray. 2016. 'Early Oral Feeding as Compared With Traditional Timing of Oral Feeding After Upper Gastrointestinal Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis', *Ann Surg*, 264: 54-63.
- Wilmore, D. W., and H. Kehlet. 2001. 'Management of patients in fast track surgery', *BMJ (Clinical research ed.)*, 322 (7284), 473–476.
- Wong, C. S., and E. H. Aly. 2016. 'The effects of enteral immunonutrition in upper gastrointestinal surgery: A systematic review and meta-analysis', *Int J Surg*, 29: 137-50.
- Wu, M. H., M. Y. Wang, C. Y. Yang, M. L. Kuo, and M. T. Lin. 2014. 'Randomized clinical trial of new intravenous lipid (SMOFlipid 20%) versus medium-chain triglycerides/long-chain triglycerides in adult patients undergoing gastrointestinal surgery', *JPEN J Parenter Enteral Nutr.*, 38(7):800-808.
- Wu, Q., Y. Zhang, Y. Yang, S. Ge, and Z. Xue. 2015. 'Intraoperative infusion of branched-chain amino acids in patients undergoing gastrointestinal tumor surgery', *World J Surg Oncol*, 13, 336.
- Xu, J., Y. Zhong, D. Jing, and Z. Wu. 2006. 'Preoperative enteral immunonutrition improves postoperative outcome in patients with gastrointestinal cancer', *World J Surg*. 2006;30(7):1284-1289.

- Yan, X., F. X. Zhou, T. Lan, H. Xu, X. X. Yang, C. H. Xie, J. Dai, Z. M. Fu, Y. Gao, and L. L. Chen. 2017. 'Optimal postoperative nutrition support for patients with gastrointestinal malignancy: A systematic review and meta-analysis', *Clin Nutr*, 36: 710-21.
- Yao, G. X., X. B. Xue, Z. M. Jiang, N. F. Yang, and D. W. Wilmore. 2005. 'Effects of perioperative parenteral glutamine-dipeptide supplementation on plasma endotoxin level, plasma endotoxin inactivation capacity and clinical outcome', *Clin Nutr*, 24: 510-5.
- Yao, G., X. Xue, X. Lu, J. Wang, and J. Jiaqin. 2005. 'Effects of Postoperative Enteral Immune-enhancing Diet on Plasma Endotoxin Level, Plasma Endotoxin Inactivation Capacity and Clinical Outcome', *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Med Sci]* 25 (4): 431-434.
- Yeung, C. K., G. A. Young, A. F. Hackett, and G. L. Hill. 1979. 'Fine needle catheter jejunostomy--an assessment of a new method of nutritional support after major gastrointestinal surgery', *Br J Surg*, 66: 727-32.
- Yeung, S. E., L. Hilkewich, C. Gillis, J. A. Heine, and T. R. Fenton. 2017. 'Protein intakes are associated with reduced length of stay: a comparison between Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) and conventional care after elective colorectal surgery', *Am J Clin Nutr*, 106: 44-51.
- Yi, H. C., Z. Ibrahim, Z. Abu Zaid, Z. Mat Daud, N. B. Md Yusop, J. Omar, M. N. Mohd Abas, Z. Abdul Rahman, and N. Jamhuri. 2020. 'Impact of Enhanced Recovery after Surgery with Preoperative Whey Protein-Infused Carbohydrate Loading and Postoperative Early Oral Feeding among Surgical Gynecologic Cancer Patients: An Open-Labelled Randomized Controlled Trial', *Nutrients*, 12.
- Yoshikawa, T., N. Hiki, M. Taguri, T. Sano, S. Nunobe, H. Taniguchi, R. Fukushima, H. Cho, S. Morita, and A. Tsuburaya. 2012. 'A Phase III trial to evaluate the effect of perioperative nutrition enriched with eicosapentaenoic acid on body weight loss after total gastrectomy for T2-T4a gastric cancer', *Jpn J Clin Oncol*, 42: 459-62.
- Zelic, M., D. Stimac, D. Mendrila, V. S. Tokmadzic, E. Fistic, M. Uravic, and A. Sustic. 2012. 'Influence of preoperative oral feeding on stress response after resection for colon cancer', *Hepatogastroenterology*, 59: 1385-9.
- Zhao, G., S. Cao, and J. Cui. 2014. 'Fast-track surgery improves postoperative clinical recovery and reduces postoperative insulin resistance after esophagectomy for esophageal cancer', *Support Care Cancer*, 22: 351-8.
- Zheng, R., C. L. Devin, M. J. Pucci, A. C. Berger, E. L. Rosato, and F. Palazzo. 2019. 'Optimal timing and route of nutritional support after esophagectomy: A review of the literature', *World journal of gastroenterology*, 25(31), 4427-4436.
- Zhou, T., X. T. Wu, Y. J. Zhou, X. Huang, W. Fan, and Y. C. Li. 2006. 'Early removing gastrointestinal decompression and early oral feeding improve patients' rehabilitation after colectostomy', *World J Gastroenterol.*, 12(15):2459-2463.
- Zhu, M. W., D. N. Tang, J. Hou, J. M. Wei, B. Hua, J. H. Sun, and H. Y. Cui. 2012. 'Impact of fish oil enriched total parenteral nutrition on elderly patients after colorectal cancer surgery', *Chin Med J (Engl)*, 125: 178-81.
- Zhuang, C. L., X. Z. Ye, C. J. Zhang, Q. T. Dong, B. C. Chen, and Z. Yu. 2013. 'Early versus traditional postoperative oral feeding in patients undergoing elective colorectal surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials', *Dig Surg*, 30: 225-32.

## 6. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Anne Siebert, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die optimale perioperative Ernährungsunterstützung in der gastrointestinalen Chirurgie: ein systematischer Review und Metaanalyse“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag, sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **7. LEBENSLAUF**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **8. DANKSAGUNG**

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben:

Besonders danken möchte ich Herrn Dr. Felix Aigner für die Möglichkeit, in seinem Arbeitskreis meine Promotionsarbeit durchführen zu dürfen und die hervorragende Betreuung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Bei dieser Gelegenheit muss ich zudem Tilo Wünsch meinen Dank äußern, der meine Arbeit durch seine Unterstützung und zielführenden Gedanken geprägt hat.

Außerdem möchte ich mich bei Janina Quint bedanken, die mit produktiven Gesprächen und lieben Worten begleitet hat.

Ganz besonders danke ich natürlich auch meinem Mann und meinen Eltern für ihre Geduld, ihren Zuspruch und ihr offenes Ohr während der Arbeit an dieser Dissertation.