

Výživa kriticky nemocných: Změnily výsledky posledních studií a meta-analýz naši praxi?

Pavel Těšínský

**MJIP, II. interní klinika
FNKV a 3. LF UK, Praha**

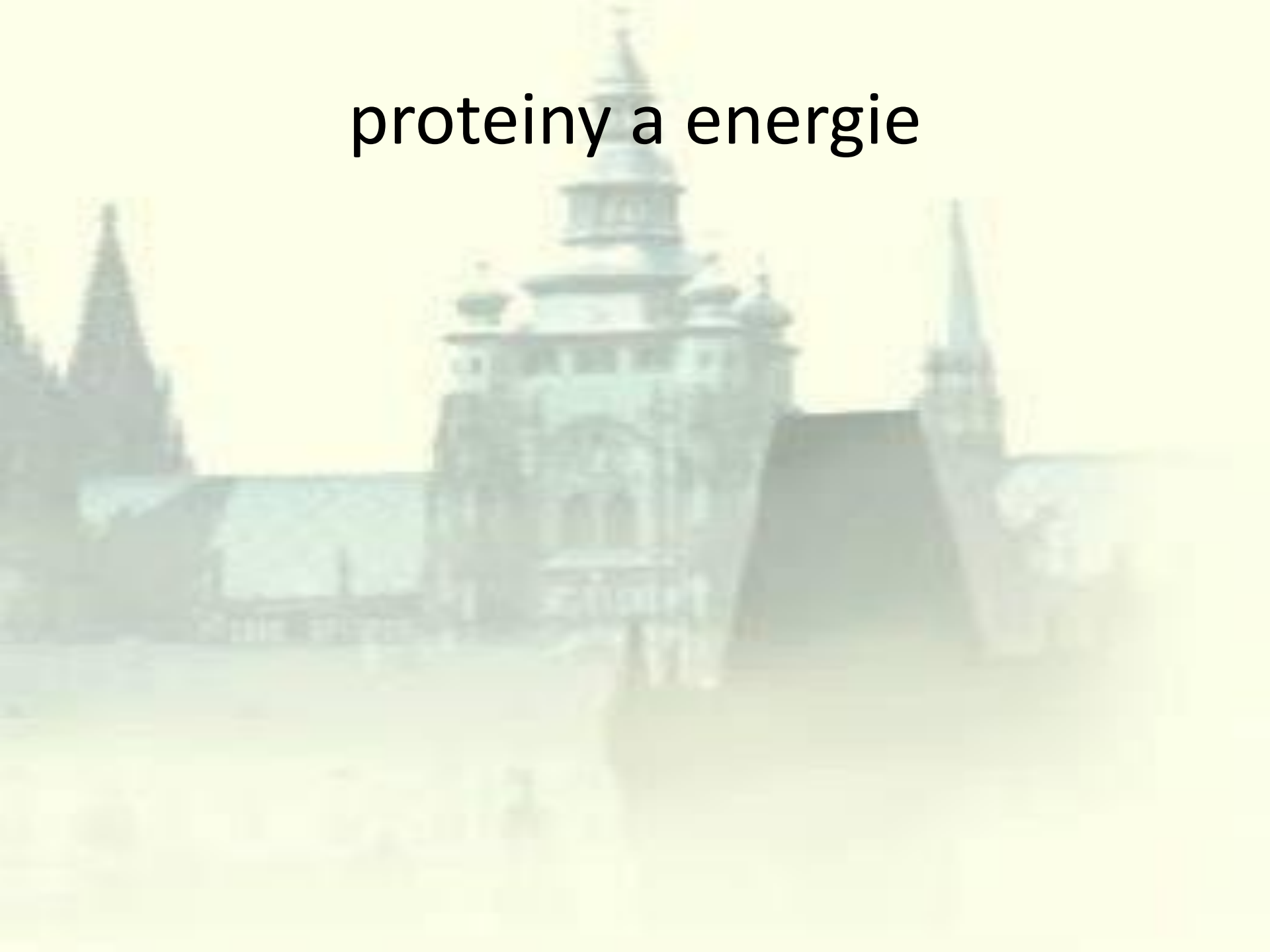


**17. PG Sepse a MODS "Colours of Sepsis"
Ostrava, 27.1.2014**

aktuální témata

- proteiny: kolik, jaký, kdy, kudy
- lipidy: jaké, kdy, kudy?
- časná EN
- suplementární PN
- optimalizace energie: výpočet, odhad, měření
- speciální substráty: glutamin
- kontrola glykémie
- prokinetika
- obesní kriticky nemocný

proteiny a energie



protein

SCCM/ASPEN 2009:

- BMI <30: **1.2-2.0** g/kg IBW/d
- vyšší u popálenin a polytraumatu (E)

ESPEN:

- **1.3–1.5** g/kg IBW/d + adekvátní energie (C)

energie

ESPEN:

EN

- akutní a iniciální fáze: ne více než 20–25 kcal/kg/d
- rekonvalescence: 25–30 kcal/kg/d (C)

PN

- akutní a iniciální fáze: změřený REE (B)
- odhad: 25 kcal/kg/d, dosáhnout cíle během 2–3 dnů po zahájení (C)

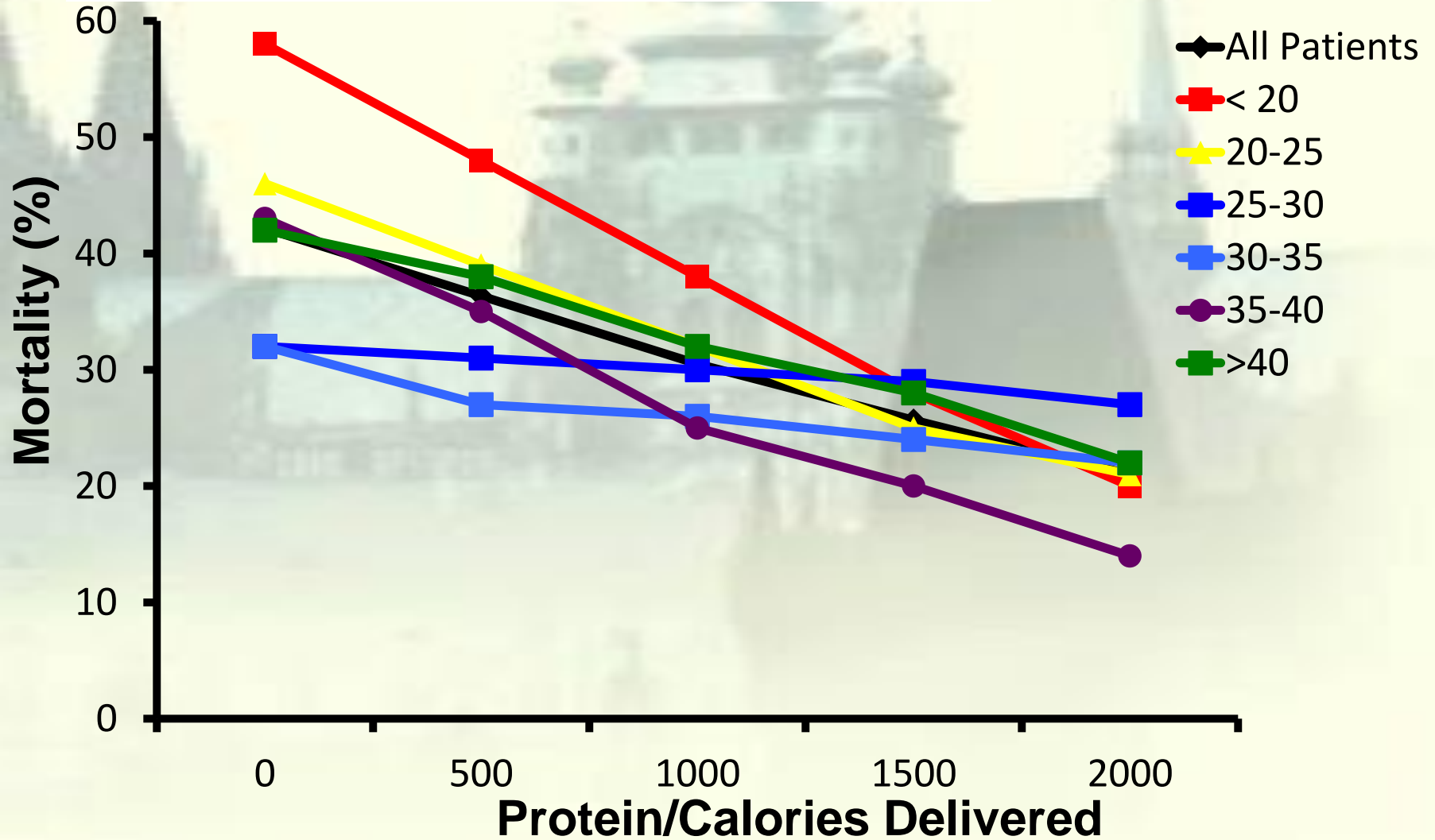
ASPEN/SCCM:

- >50%-65% cílové energie během prvního týdne po přijetí (C)

mortalita 60d.

Cathy Alberda
Leah Gramlich
Naomi Jones
Khursheed Jeejeebhoy
Andrew G. Day
Rupinder Dhaliwal
Daren K. Heyland

The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study



Original article

Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients

Matilde Jo Allingstrup^{a,*}, Negar Esmailzadeh^a, Anne Wilkens Knudsen^a, Kurt Espersen^a, Tom Hartvig Jensen^a, Jørgen Wiis^a, Anders Perner^a, Jens Kondrup^b

^a Department of Intensive Care 4131, Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, DK-2100 Copenhagen, Denmark

^b Department of Human Nutrition, Faculty of Life Sciences, University of Copenhagen & Clinical Nutrition Unit, Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, Denmark

- n=113, JIP, dg. sepse a popáleniny
- průměrně 1900 kcal/d a 84 g proteinu
- 3 podskupiny:
 - nízký protein
 - doporučený protein
 - nízký protein
- mortalita podle množství proteinu

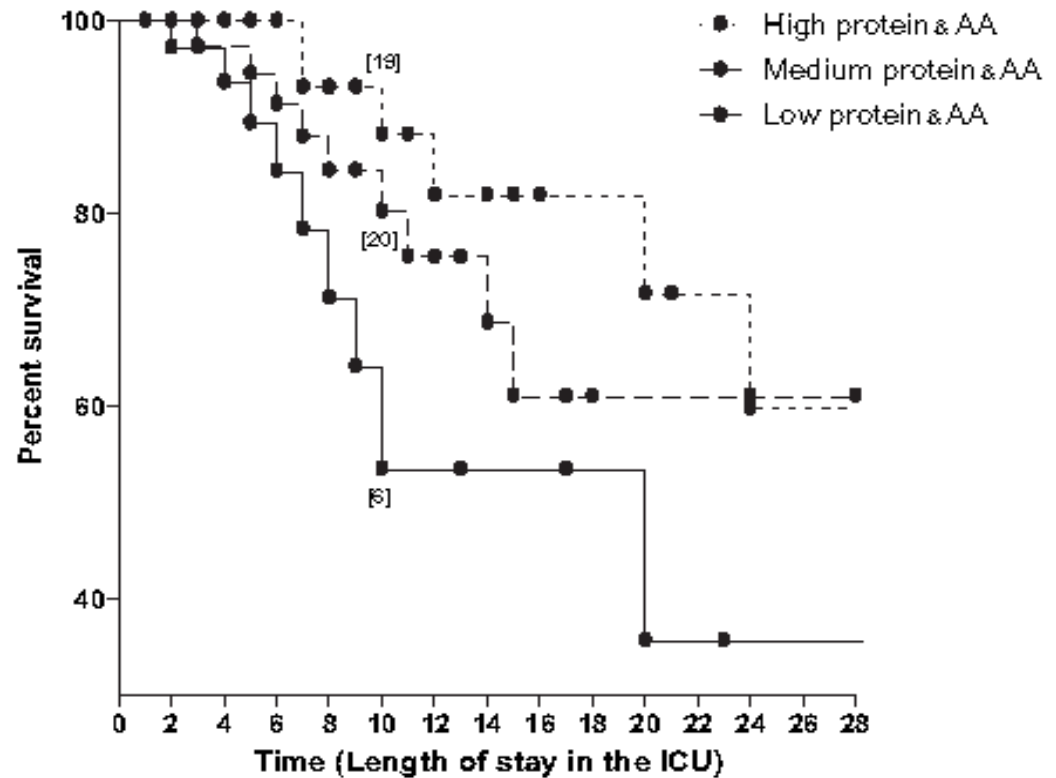
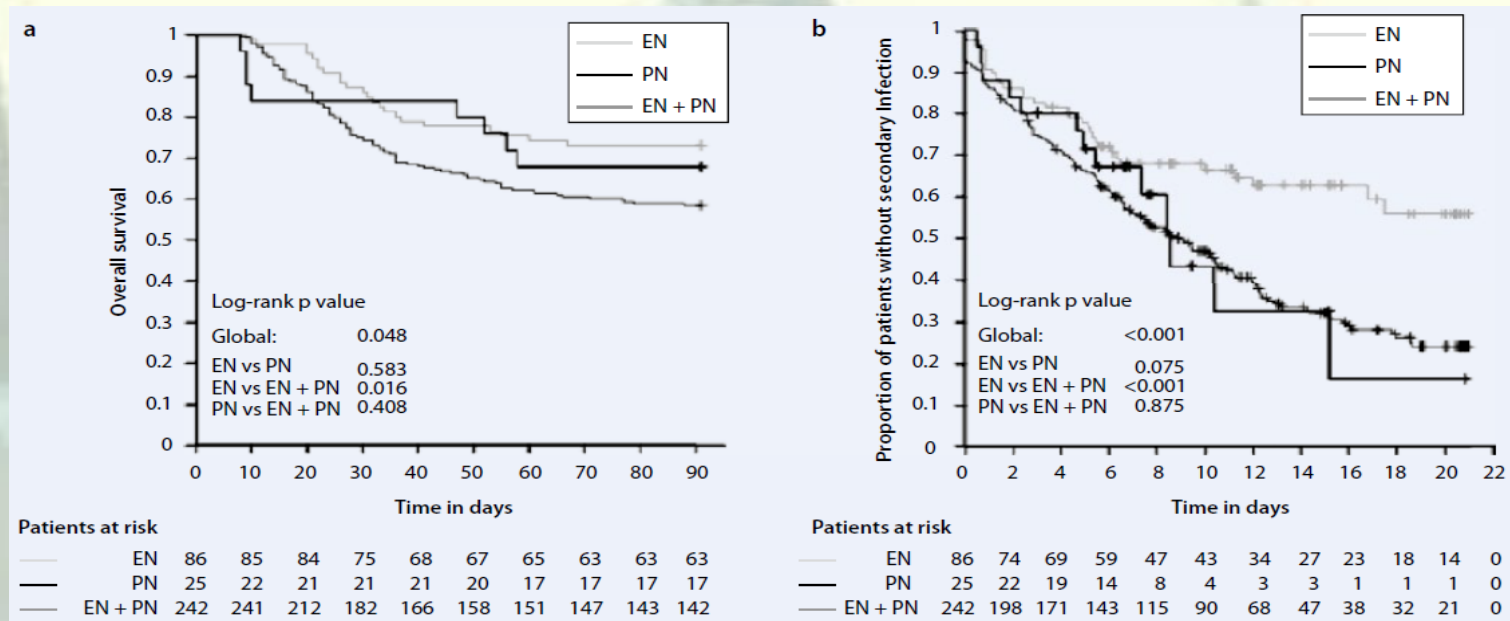


Fig. 2. 28-Day survival in the ICU. Kaplan–Meier curve that depicts 28-day survival in three groups of patients, ranked according to decreasing provision of protein during their intensive care unit stay. Initial number of patients in the three groups: Low

Elke G, Brunkhorst FM, Reinhart K et al.: Enteral nutrition is associated with improved outcome in patients with severe sepsis. Med Klin Intensivmed Notfmed 2013; 108:223–233

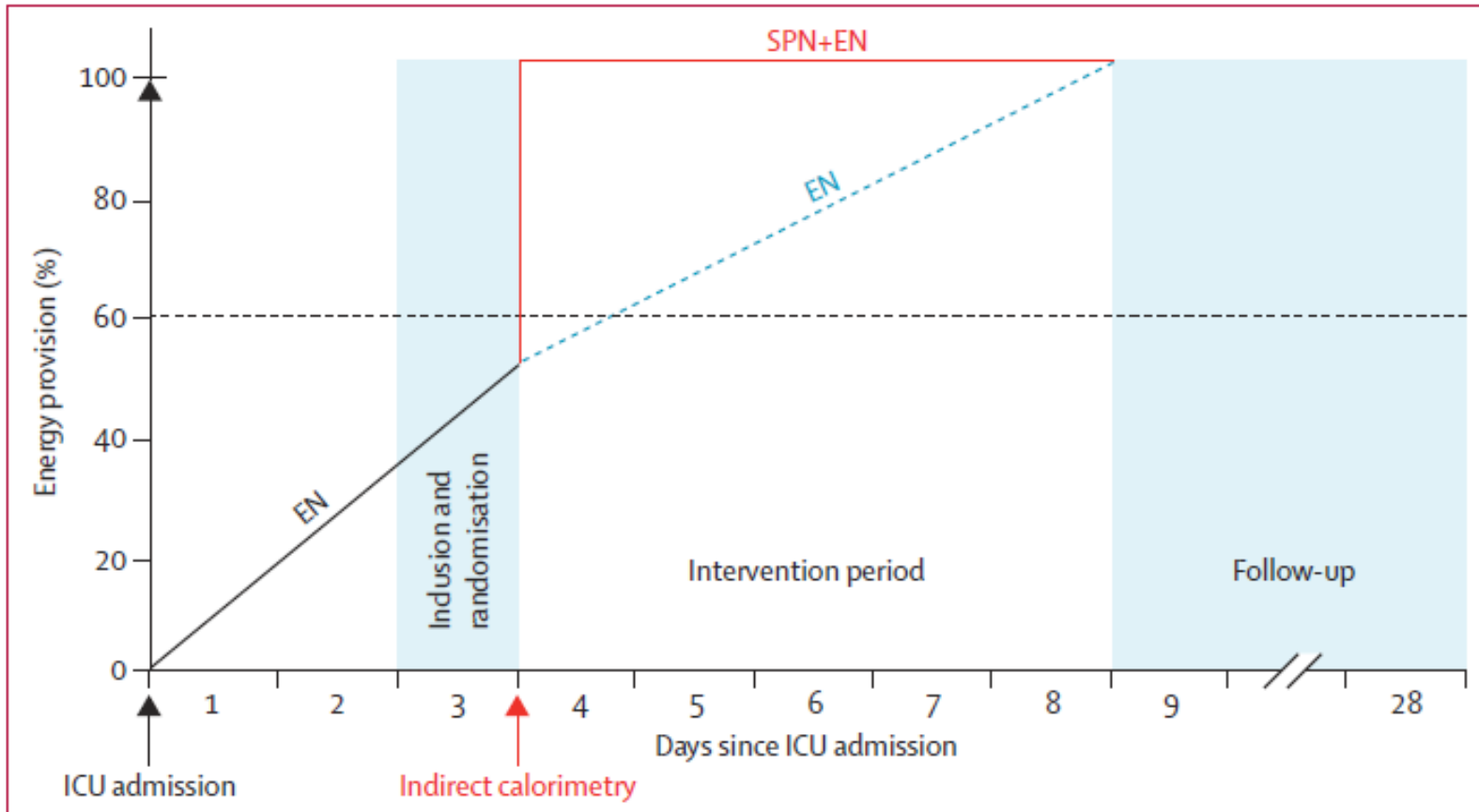


- Sekundární analýza VISEP (těžká sepse a septický šok)
- Časná a predominantní indikace PN+EN vedla k vyššímu energetickému příjmu a delší době pobytu na JIP ve srovnání s časnou EN
- Skupina EN měla nižší mortalitu a infekční morbiditu

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



- SPN: n=153; EN: n= 152
- energie během 4. – 8. dne:
SPN 28 kcal/kg/d (SD 5) tj. 103% [SD 18%] energetického cíle
EN 20 kcal/kg/d (SD 7) tj. 77% [SD 27%]) energetického cíle
- nosokomiální infekce den 9 -28:
41 (27%) z 153 pacientů SPN vs. 58 (38%) z 152 patients EN (RR 0·65, 95% CI 0·43–0·97; p=0·0338)
- Interpretace: Individuálně optimalizovaný přívod energie pomocí suplementace SPN od 4. dne po přijetí na JIP snižuje výskyt nosokomiálních infekcí.
- **Platné pro kriticky nemocné na JIP, pro které nestačí EN.**



Energetická potřeba u kriticky nemocných: odhad, rovnice nebo kalorimetrie?

- odhad podle IBW
 - typ rovnice nemá vliv na mortalitu a LOS
 - vyšší příjem energie je spojen s nižší mortalitou a LOS jak při pobytu na JIP do 11 dnů i nad 12 dnů
1. Singer P, Anber R, Cohen J, et al.: The tight calorie control study (TICACOS): a prospective, randomized, controlled pilot study of nutritional support in critically ill patients. *Int Care Med* 2011;37:601–9.
 2. Compher C, Nicolo M, et al.: Clinical Outcomes in Critically Ill Patients Associated With the Use of Complex vs Weight-Only Predictive Energy Equations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014

Lipidy

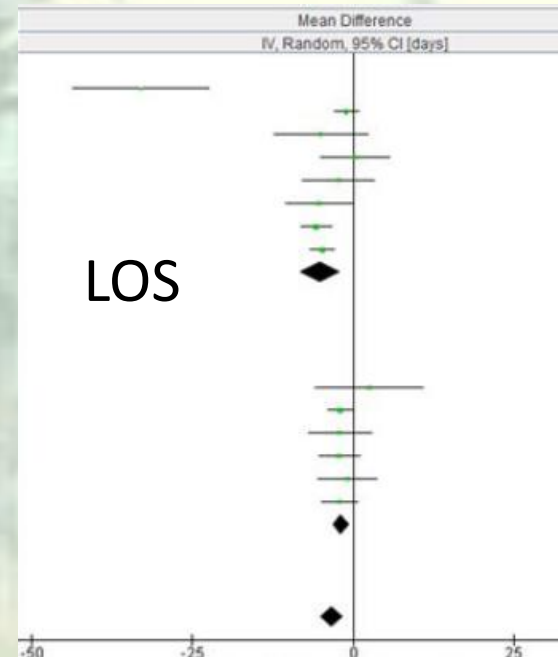
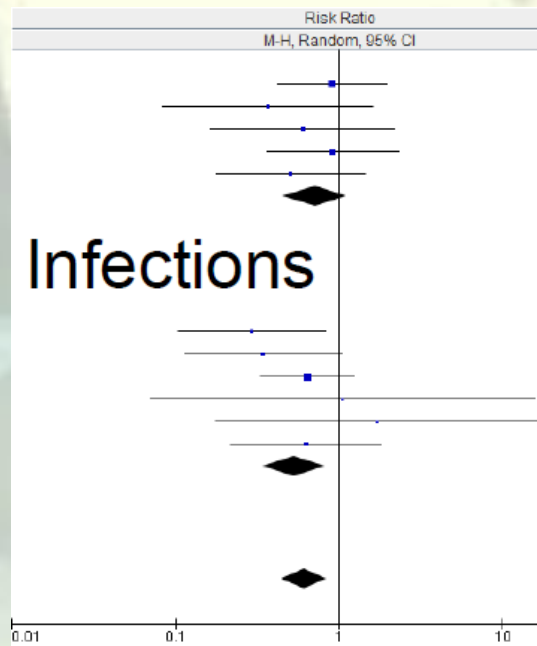


The Role of Alternative Lipid Emulsions in Critically Ill Patients: What the Evidence Shows

-
- Manzanares W, Dhaliwal R, Jurewitsch B, Stapleton RD, Jeejeebhoy KN, Heyland DK. Parenteral Fish Oil Lipid Emulsions in the Critically Ill: A Systematic Review and Meta-Analysis. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2014 Jan-Feb;38(1):20-8.
- Manzanares W, Dhaliwal R, Jurewitsch B, Stapleton RD, Jeejeebhoy KN, Heyland DK. Alternative lipid emulsions in the critically ill: a systematic review of the evidence. Intensive Care Med. 2013 Oct;39(10):1683-94 8
- Edmunds CE, Brody RA, Parrott JS, Stankorb SM, Heyland DK. The effects of different intravenous fat emulsions on clinical outcomes in critically ill patients. Critical Care Medicine, 2013

n-3 fatty acid-enriched PN regimens in elective surgical and ICU patients: a meta-analysis

Pradelli et al, CritCare, 2012; 16:R184



Σ 23 studies (n = 1502 patients: n = 762 admitted to the ICU)

No significant \neq in mortality rate between patients on n-3 PUFA-enriched PN vs. standard PN (RR= 0.89; 0.59, 1.33) \leftarrow low underlying mortality risk?

But \downarrow Infections, \downarrow LOS, \downarrow inflammation, \uparrow lung gas exchange, liver function, antioxidant status, plasma FA, (\downarrow impairment of kidney function?)

The Effects of different IV Fat Emulsions on Clinical Outcomes in Critically Ill Patients

Edmunds et al CCM, 2014: 42:1168

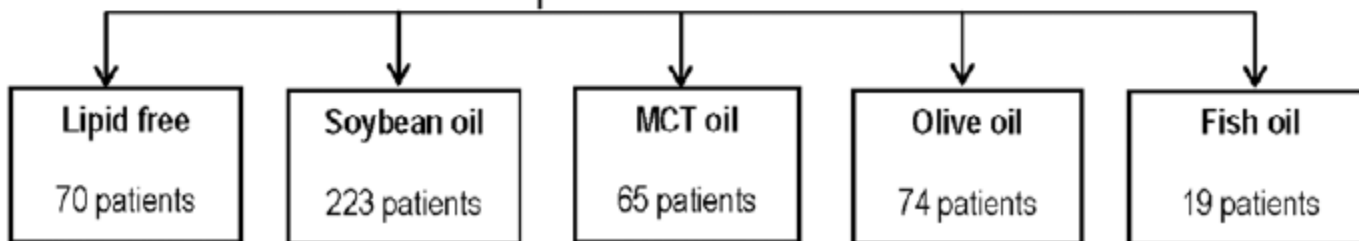
Total enrolled from INS 2007, 2008, 2009 & 2011
12,585 patients

12,134 patients (96.4%) excluded

- 10,591 (84.2%) patients received EN
- 1124 (8.9%) patients received neither PN nor EN
- 258 (2.1%) patients received PN for <5 days
- 34 (0.03%) patients received an unknown type of IVFE
- 127 (1.0%) patients changed type of IVFE during their PN course

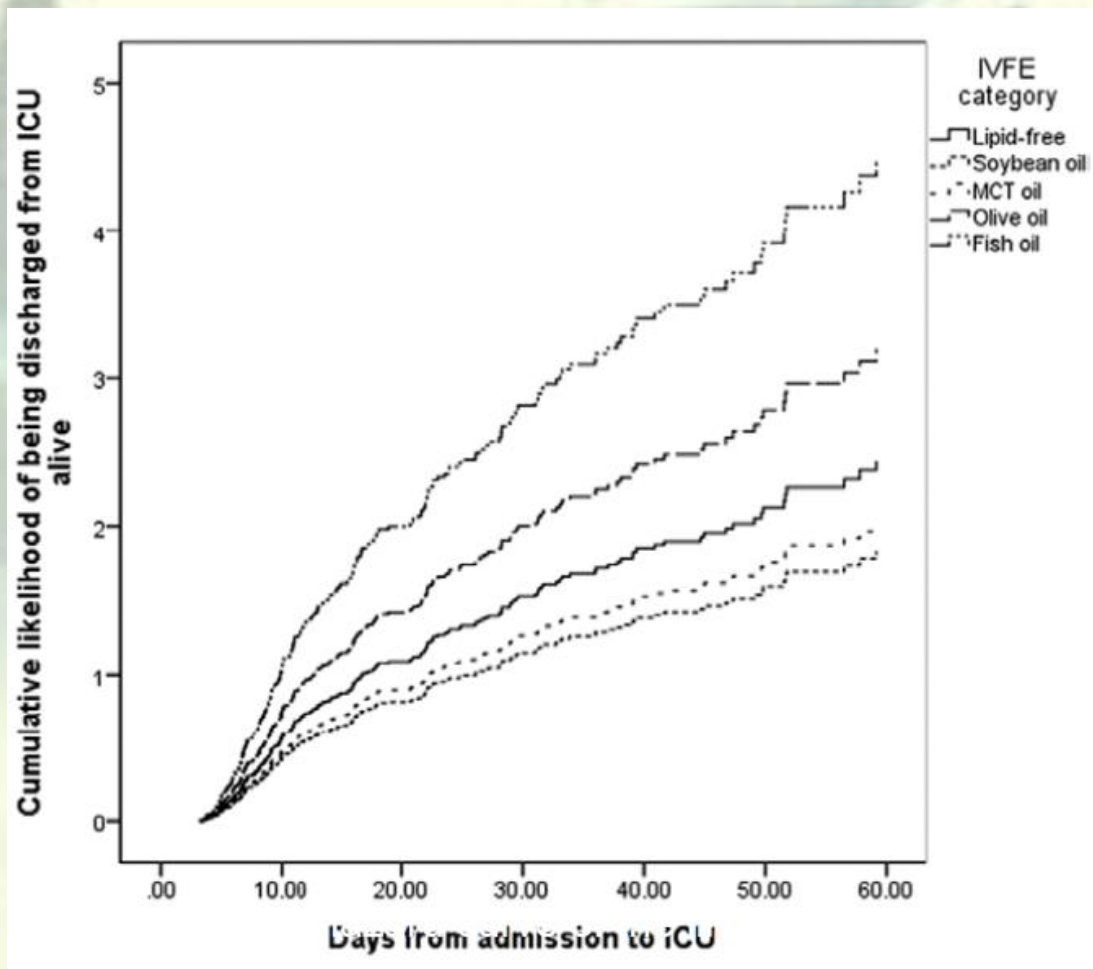
TPN >5d
JIP > 72 h.
UPV

Total Included
451 patients



The Effects of different IV Fat Emulsions on Clinical Outcomes in Critically Ill Patients

Edmunds et al CCM, 2014: 42:1168



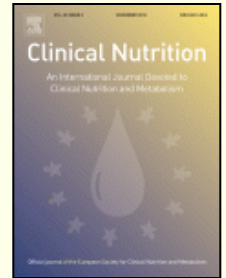


Palmer AJ; Ho CK; Ajibola O; Avenell A: The Role of ω -3 Fatty Acid Supplemented Parenteral Nutrition in Critical Illness in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. Crit Care Med 2013; 41(1): 300-9

- metaanalýza 8 RCT, n=391; 2005-2011
- ICU populace
- PN obsahující ω -3 MK nemá vliv na mortalitu, infekční komplikace a délku pobytu na JIP ve srovnání se standardní PN
- prokázáno pouze zkrácení doby hospitalizace
- heterogenita a slabá metodologie provedených studií

Barros KV, Cassulino AP, Schalch L: Supplemental intravenous n-3 fatty acids and n-3 fatty acid status and outcome in critically ill elderly patients in the ICU receiving enteral nutrition.

Clin Nutr 2013; 32(4): 599-605



- vliv suplementace n-3MK na plasmatické hladiny MK a klinické parametry u kriticky nemocných s EN
- n=49, starší populace; survivors/ non-survivors
- n-3MK emulze 0.2g/kg 3 dny
- vyšší celková hladina EPA a DHA je spojena s vyšším přežitím a lepšími parametry výměny plynů

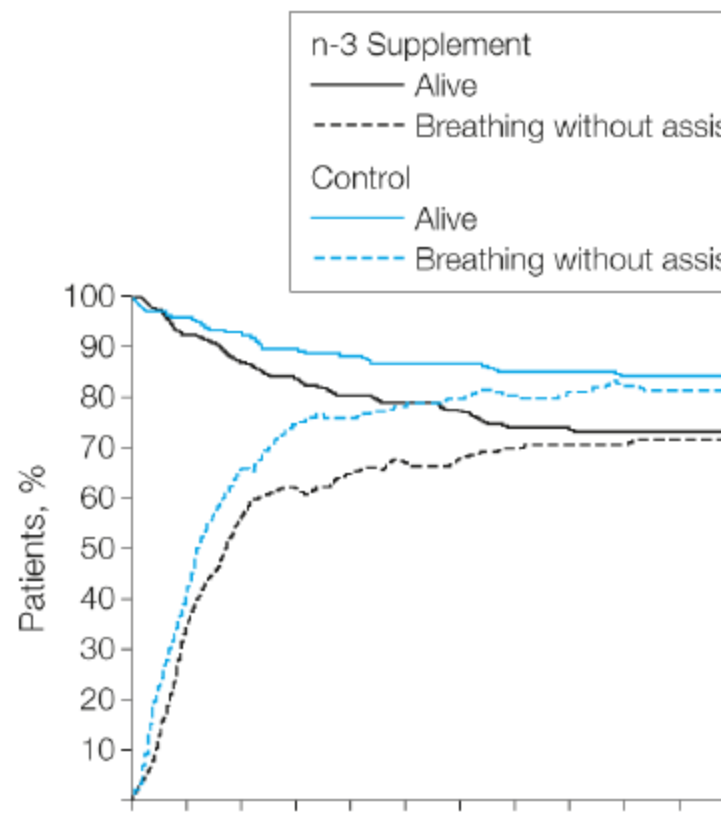
Manzanares W, Dhaliwal R, Jurewitsch B, Stapleton RD, Jeejeebhoy KN, Heyland DK: Parenteral fish oil lipid emulsions in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. JPEN 2014; 38(1):20-8 (ISSN: 0148-6071)

- metaanalýza 13 RCT (1980-2013) LCT-sparing strategy
- n.s. vliv na:
 - snížení mortality (RR 0.83; P = 0.20),
 - doba UPV (-2.57; 95 % CI -5.51, 0.37; P = 0.09)
 - doba pobytu na JIP (-2.31; 95 % CI -5.28, 0.66; P = 0.13)
- bez efektu na infekční komplikace (RR 1.13; 95 % CI 0.87; P = 0.35).

Enteral Omega-3 Fatty Acid, γ -Linolenic Acid, and Antioxidant Supplementation in Acute Lung Injury

Rice et al, JAMA 2011, 306: 1574

- OMEGA study, a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial: 272 adults within 48 hours of developing ALI requiring mechanical ventilation
- 2-daily enteral supplement of n-3 PUFAs, γ -linolenic acid, and AOXs compared with an isocaloric control
- The study was stopped early for futility after 143 and 129 patients were enrolled



n-3 PUFA enterálně: problémy

Výběr kontrolní enterální formule:

- 3 z 5 studií vysokotuková dieta (n-6 MK): pozitivní výsledky u EPA/GLA (Gadek 1999, Singer 2006, Pontes Arruda 2006)
- 2 studie nízkotuková formule: bez rozdílu; ale bolusová aplikace EN (Rice 2011, Stapleton 2011)

Kvalita studií:

- 1 studie s problematickým zařazením pacientů: benefit (INTERCEPT Postes Arruda 2011)
- 1 dobrá studie: bez efektu (Grau-Carmona 2011)

n-3 PUFA - souhrn

n-3 PUFA v TPN

- bezpečné a dobře tolerované
- rychle zvyšují obsah n-3MK v buněčné membráně
- protizánětlivé a imunomodulační účinky
- snižují komplikace u chirurgicky nemocných

n-3 PUFA v EN

- poskytují benefity balancované výživy

glutamin



Heyland DK, Muscedere J, Wischmeyer PE: A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. NEMJ 2013;368(16): 1489-97



REDOXS

- multicentr. RCT, 1223 kriticky nem., 40 ICU, UPV, MOF
- primary outcome: 28-d mortalita

Glutamin:

- vyšší mortalita (32.4% vs. 27.2%, $p=0.05$)
- bez efektu na orgánové selhání
- bez efektu na infekční komplikace

Antioxidanty:

- bez efektu na mortalitu (30.8% vs. 28.8%, $p=0.048$)
- bez efektu na orgánové selhání
- bez efektu na infekční komplikace

REDOXS a REAKCE

- **Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M, Elke G, Berger MM, Day AG; Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. N Engl J Med. 2013 Apr 18;368(16):1489-97.**
- van Zanten AR, Sztark F, Kaisers UX, Zielmann S, Felbinger TW, Sablotzki AR, De Waele JJ, Timsit JF, Honing ML, Keh D, Vincent JL, Zazzo JF, Fijn HB, Petit L, Preiser JC, van Horssen PJ, Hofman Z. High-protein enteral nutrition enriched with immunomodulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU: a randomized clinical trial. JAMA. 2014 Aug 6;312(5):514-24.
- Heyland DK, Elke G, Cook D, Berger MM, Wischmeyer PE, Albert M, Muscedere J, Jones G, Day AG; on behalf of the Canadian Critical Care Trials Group. Glutamine and Antioxidants in the Critically Ill Patient: A Post Hoc Analysis of a Large-Scale Randomized Trial. JPEN. 2014 May 5.
- Wischmeyer PE, Dhaliwal R, McCall M, Ziegler TR, Heyland DK. Parenteral glutamine supplementation in critical illness: a systematic review. Crit Care. 2014 Apr 18;18(2):R76.

A randomized trial of i.v. GLN supplementation in trauma ICU patients

Pérez-Barcena et al, ICM 2014: 40:539

PRCT: GLN not given as a component of nutrition but as an extra infusion (0.35 g of L-glutamine/kg BW/day) in 142 ICU trauma patients.

Primary outcome = n new infections first 14 days

No difference in infection rates for the global population

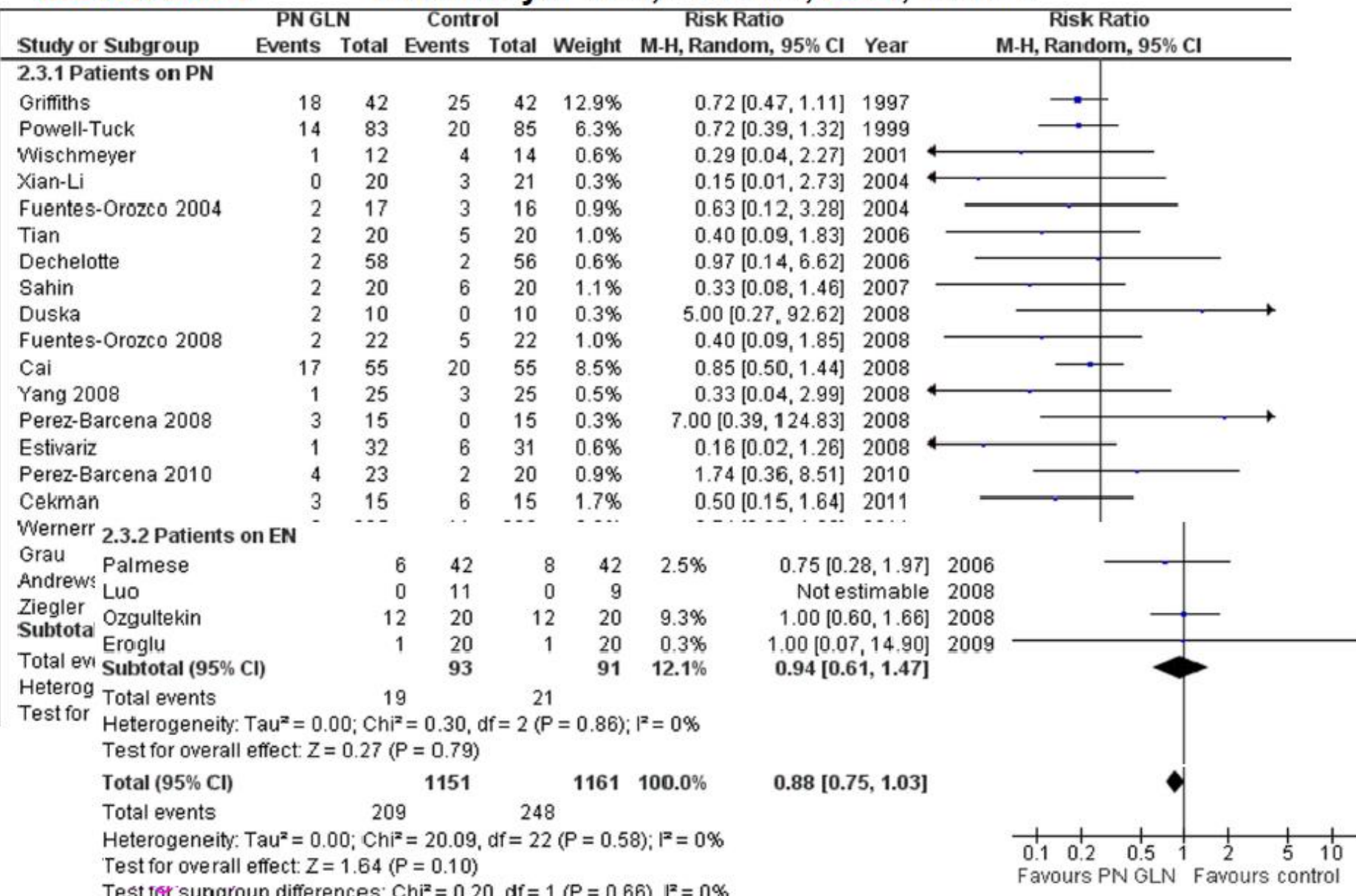
- EN Placebo 46 (65.7) GLN 41 (58.6) 0.491
- PN 7 (10.0) 7 (10.0) 0.531
- Both EN-PN: 18 (24.3) 23 (31.4) 0.351

Patients with **low glutamine levels** at day 6 had more infections (58.8 vs. 80.9 %; $p = 0.032$), longer LICU (9 vs. 20 days; $p < 0.01$) and LOS (24 vs. 41 days; $p = 0.01$)

Parenteral glutamine supplementation in critical illness: a systematic review

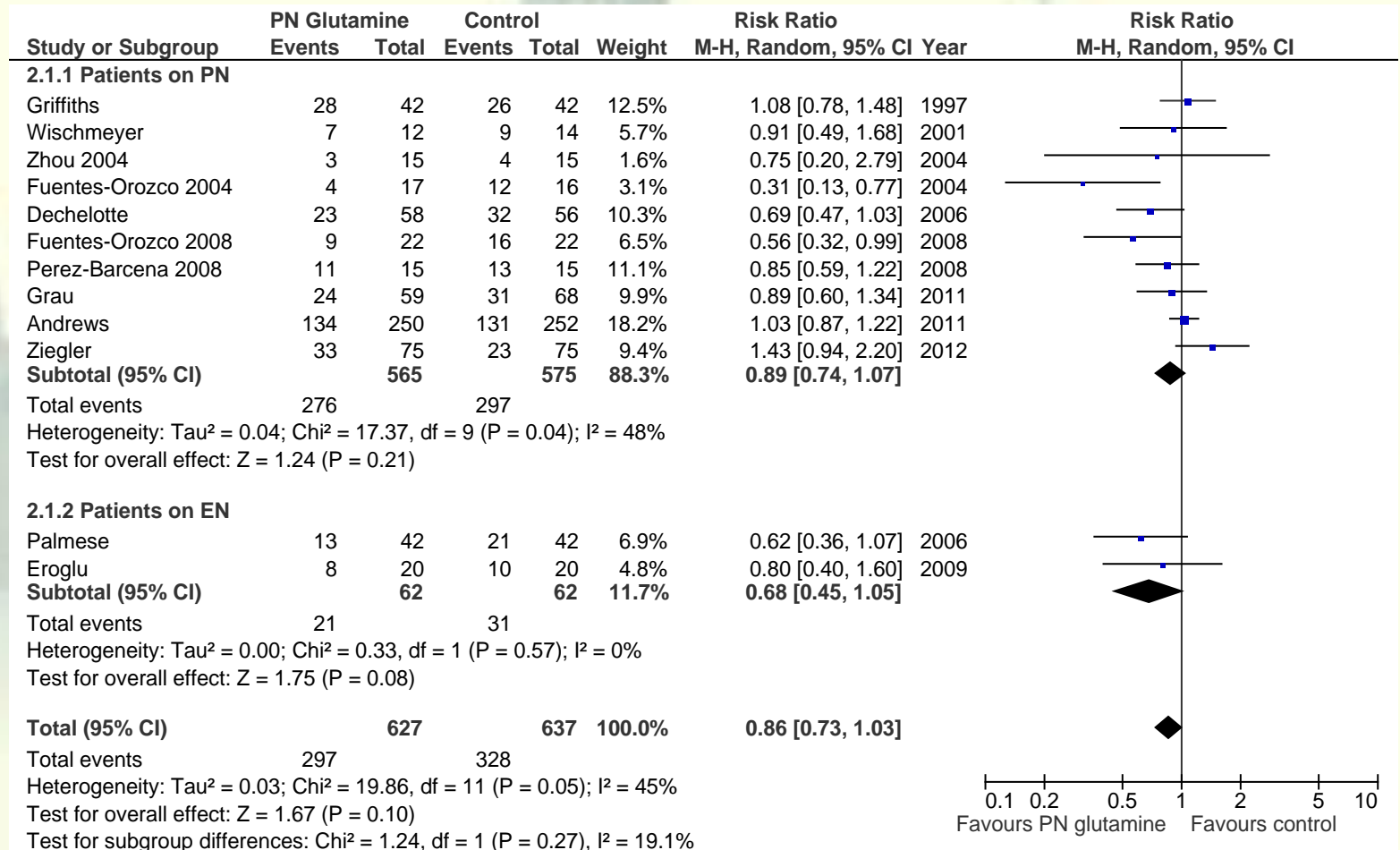
MORTALITY

Wischmeyer et al, CritCare, 2014; 18:R76



Updated Meta-analysis of IV Glutamine (n=28 RCTs)

Infection



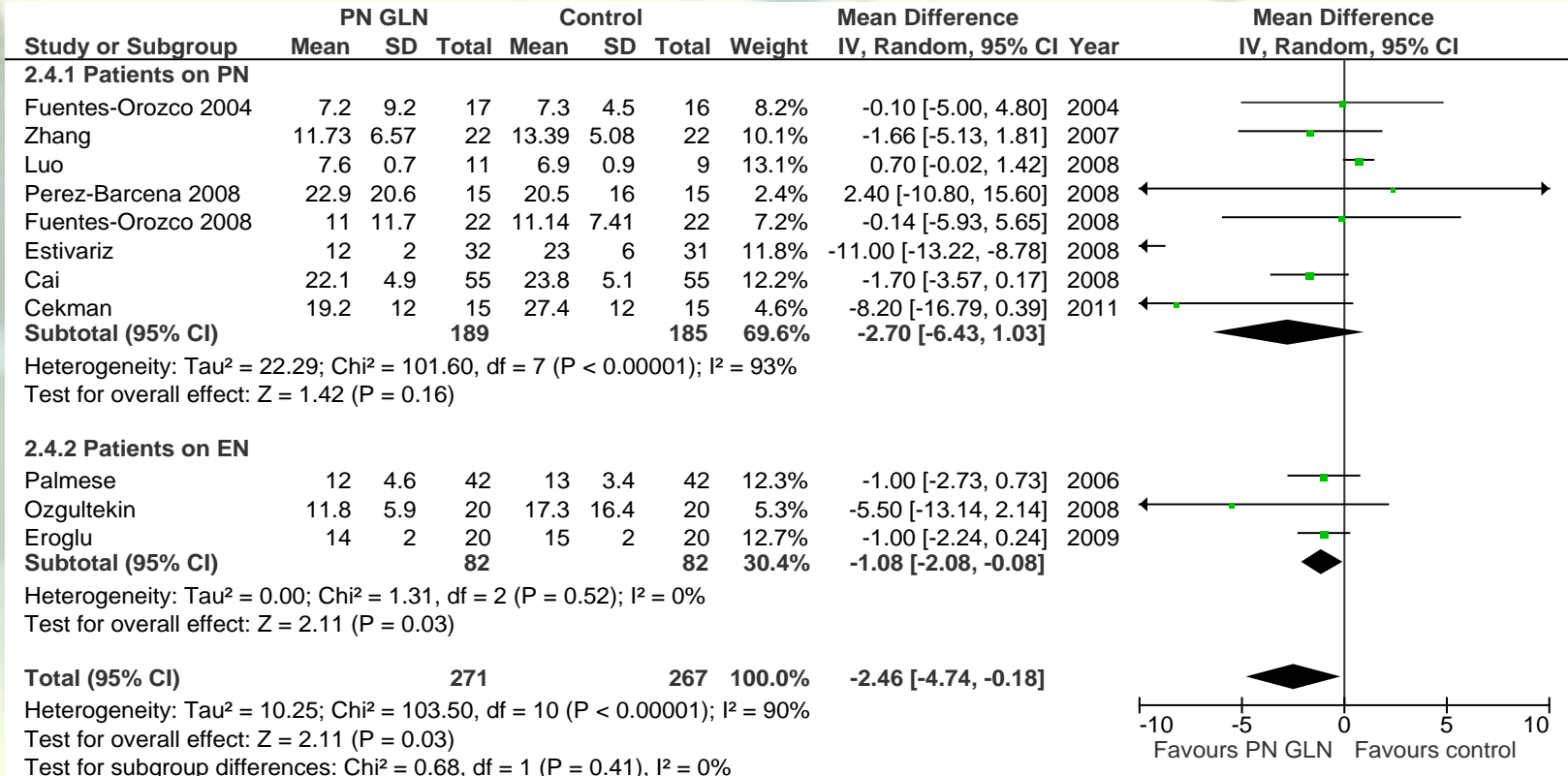
RR=0.86 (0.73,1.03)

P=0.10

Updated Meta-analysis of IV Glutamine (n=28 RCTs)

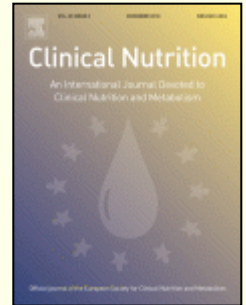
ICU

Length of Stay



Note: Does not include EN GLN studies nor REDOXS study

**Bollhalder L, Pfeil A, Tomonaga Y, Schwenkglenks M:
A systematic literature review and meta-analysis
of randomized clinical trials of parenteral
glutamine supplementation. Clinical Nutrition
2013; 32(2): 213-223**



- 40 RCT
- 11% redukce krátkodobé mortality (RR=0.89;95%CI)
- 17% redukce infekčních komplikací (RR 0.83; 95% CI)
- snížení LOS, UPV

glutamin – nová data

- vyšší mortalita u šoku a renální insuficience; jinak indiferentní až benefitní
- snížení infekčních komplikací
- možná kratší doba pobytu na JIP
- možná kratší doba UPV

High-Protein Enteral Nutrition Enriched With Immune-Modulating Nutrients vs Standard High-Protein Enteral Nutrition and Nosocomial Infections in the ICU A Randomized Clinical Trial

METAPLUS

Arthur R. H. van Zanten, MD, PhD; François Sztark, MD, PhD; Udo X. Kaisers, MD, PhD; Siegfried Zielmann, MD, PhD; Thomas W. Felbinger, MD, PhD; Armin R. Sablotzki, MD, PhD; Jan J. De Waele, MD, PhD; Jean-François Timsit, MD, PhD; Marina L. H. Honing, MD, PhD; Didier Keh, MD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD; Jean-Fabien Zazzo, MD, PhD; Harvey B. M. Fijn, MD; Laurent Petit, MD, PhD; Jean-Charles Preiser, MD, PhD; Peter J. van Horssen, PhD; Zandrie Hofman, MSc

- IMHP vs. HP
- n = 301, UPV > 72h.
- podskupiny trauma, sepse, chirurgie
- infekce: bez efektu 53%(95%CI, 44%-61%) vs. 52%(95%CI, 44%-61%)
- vyšší 6-m. mortalita u sepse ve skupině IMHP vs. HP 54%(95%CI, 40%-67%) vs. 35%(95%CI, 22%-49%) (P = 0.04), HR 1.57 (95%CI, 1.03-2.39; P = 0.04) na věk a APACHE II

JAMA. 2014;312(5):514-524.

enterální výživa a parenterální výživa?



Enterální výživa v sepsi: méně nebo více?

Příjem energie a proteinu blízky cíli v časně fázi zlepšuje prognózu snížením kumulativního deficitu.

To je v rozporu posledním doporučením Surviving Sepsis Campaign (CCM 2013 (41), 2: 580-637).

- Arabi YM, Tamim HM, et al.: Permissive underfeeding and intensive insulin therapy in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011, 93:569-577.
- Rice TW, Mogan S, et al: Randomized trial of initial trophic versus full-energy enteral nutrition in mechanically ventilated patients with acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2011, 39:967-974.
- Rice TW, Wheeler AP, et al.: Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA* 2012, 307:795-803.
- Dellinger RP, Levy MM, et al.: : Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013, 41:580-637.
- Elke G, Wang M, Weiler N, Day AG, Heyland DK: Close to recommended caloric and protein intake by enteral nutrition is associated with better clinical outcome of critically ill septic patients: secondary analysis of a large international nutrition database. *Crit Care* 2014, 18:R29.
- Casaer MP, Mesotten D, et al.: Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011, 365:506-517.
- Heidegger CP, Berger MM, Graf S, Zingg W, Darmon P, Costanza MC, Thibault R, Pichard C: Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2013, 381:385-393.

Early Parenteral Nutrition in Critically Ill Patients With Short-term Relative Contraindications to Early Enteral Nutrition

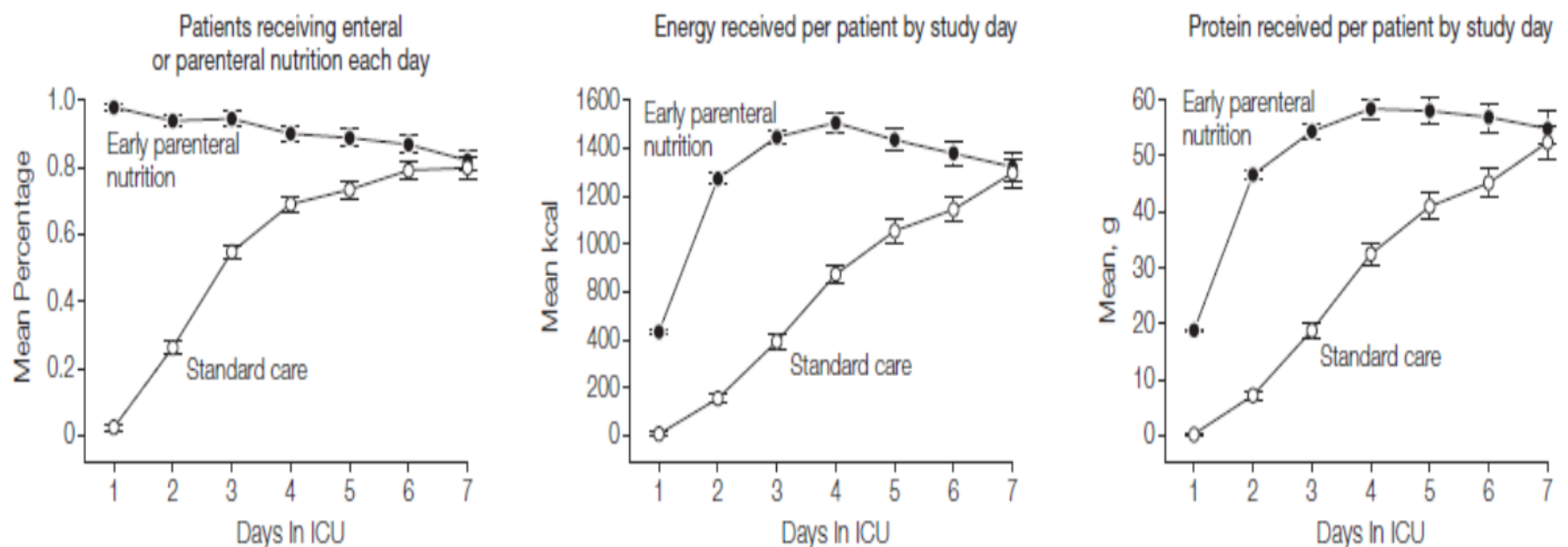
A Randomized Controlled Trial

Gordon S. Doig, PhD

Fiona Simpson, MND

Importance Systematic reviews suggest adult patients in intensive care units (ICUs) with relative contraindications to early enteral nutrition (EN) may benefit from paren-

Figure 2. Enteral and Parenteral Nutrition Delivery Process Measures for Patients Remaining in the Study ICU



No. of patients	1	2	3	4	5	6	7
Early parenteral nutrition	681	676	611	518	435	376	313
Standard care	682	675	599	480	410	353	301

681	676	611	518	435	376	313
682	675	599	480	410	353	301

681	676	611	518	435	376	313
682	675	599	480	410	353	301

prokinetika



Metoclopramid : má ještě místo jako prokinetikum pro kriticky nemocné?

- off label
 - není alternativa
 - doporučené dávkování: max. 10mg 4xd pomalou infuzí
 - redukce dávky při renální insuficienci
 - tachyfylaxe: max. 7 dní
1. van der Meer YG, Venhuizen WA, Heyland DK, van Zanten ARH. Should we stop prescribing metoclopramide as a prokinetic drug in critically ill patients? *Critical Care* 2014, 18:502
 2. Gungabissoon U, Hacquoil K, Bains C, Irizarry M, Dukes G, Williamson R, Deane AM, Heyland DK. Prevalence, Risk Factors, Clinical Consequences, and Treatment of Enteral Feed Intolerance During Critical Illness. *JPEN* 2014

kontrola glykémie

- hypoglykemie zabíjí



Rice TW: Hypoglycemia was associated with increased mortality in ICU patients regardless of glucose control strategy. *Ann Intern Med* 2013; 158(2): JC3

- Post hoc analýza NICE-SUGAR
- 6104 pts JIP
- 2 skupiny: TGC glykemie 4.5 - 6.0 mmol/L vs. konvenční režim ≤ 10.0 mmol/L
- sledování: hypoglykemie, mortalita 90.
- vyšší incidence lehké i těžké hypoglykemie (74% vs 16%, 0.001) resp. (6.9% vs 0.5%, 0.001)
- vyšší mortalita, pokud hypoglykemie (v obou skupinách)(29% vs 24%) resp. (35% vs 24%)

rizikové skupiny



**Dickerson RN, Medling TL, Smith AC et al.:
Hypocaloric, high-protein nutrition therapy in older vs
younger critically ill patients with obesity.
JPEN 2013; 37(3): 342-351**



- n=74, BMI >30, trauma, věk: <60, >60
- izonitrogenní režim 2.3g N/kg IBW/d:
N bilance bez rozdílu podle věku (-33.2g/d vs. 4.9g/d n.s.)
- u starších pacientů vyšší urea 10.7mmol/L vs. vs. 7.14 mmol/L
(p=0.001)
- bez rozdílu na morbiditu, mortalitu, LOS

Heyland D et al.: Randomized Trial Of Supplemental Parenteral Nutrition in Under and Overweight Critically Ill Patients: The TOP UP Trial

- běží od r. 2011
- pilotní RCT
- n=160 kriticky nemocných BMI <25 or ≥ 35 ; Kanada, USA, EU
- Efekt vyšší dávky energie a proteinu cestou EN a PN na bezpečnost, toleranci, svalovou hmotu a svalovou funkci

trendy



Singer P, Pichard C: Reconciling divergent results of the latest parenteral nutrition studies in the ICU. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013; 16(2):187-93

- okruhy problémů: energie, EN vs. PN, EN vs. SPN
- **TICACOS**: vyšší ICU morbidita, nižší mortalita
- **EpaNIC**: vyšší morbidita u časně PN
- **SPN**: nižší nosokomiální infekce a kratší doba UPV
- **Doig, EPN**: PN neškodí, pokud jako suplementární při selhání EN
- **REDOXS, METAPLUS**: respektovat možná rizika farmakonutrientů
- **Co vyplývá:**
 - under- i overfeeding škodí
 - PN v případě selhání EN, ale jen k optimálnímu množství

Heyland DK: Critical care nutrition support research: lessons learned from recent trials. Curr Opin Clin Nutr Metabol Care 2013; 16(2): 176-181

- přes nové RCT stále přesně nevíme, které skupiny kriticky nemocných profitují z nutriční podpory a pro které představují některé metody nutriční riziko
- nemáme dostatek dat o zachování a návratu fyziologických funkcí a dlouhodobé kvalitě života
- budoucí RCT by se měly zaměřit na pacienty s vysokým stupněm rizika a sledované parametry by měly zahrnovat širší spektrum než tradiční "ICU outcomes": 28-denní mortalita, počet dnů na UPV/bez UPV, orgánové selhání aj.
- nadále platí snaha o zajištění dodávky energie a proteinu u kriticky nemocných s použitím protokolu enterální výživy



XXXI. kongres

**Společnosti klinické výživy a intenzivní metabolické péče ČLS
a 1. česko-slovenský kongres klinické výživy**

na téma

Od vědy k praxi, od buňky k člověku



Hradec Králové, 5. – 7. 3. 2015

více na: www.skvimp.cz

