

Richtlijn immunonutritie op de intensive care

Robert Tepaske
donderdag 29 maart 2007

Immunonutrition bij Intensive Care patiënten.

Intensive Care patiënten reageren met een hypermetabole en katabole stressrespons op een trauma, operatie, brandwonden, ernstige infectie of sepsis. Deze hypermetabole en katabole stressrespons kan leiden tot een toename in morbiditeit als gevolg van een gestoorde wondgenezing, verminderde afweer, toegenomen kans op nosocomiale infecties, sepsis en multi-orgaanfalen.¹ Deze complicaties resulteren in een langer verblijf op de Intensive Care en toename van de ziekenhuismortaliteit. Het netto effect van deze stress respons is een mobilisatie van energie en aminozuren uit de perifere weefsels. De substraat mobilisatie is noodzakelijk voor de synthese van acute fase eiwitten, weefselherstel en het immuunsysteem.

De hypothese is dat het onvoldoende of niet toedienen van exogene aminozuren samen met andere (micro-) nutriënten resulteert in een verdere verstoring van de balans tussen eiwitsynthese en eiwitafbraak. Het gevolg is een toegenomen eiwitafbraak en mobilisatie van aminozuren met een toegenomen kans op het ontwikkelen van orgaanfalen en suppressie van het immuunapparaat. Het is gebleken dat door het toedienen van aminozuren niet de mate van eiwitafbraak kan worden beïnvloed. Het is wel mogelijk gebleken om de eiwitsynthese te optimaliseren. Door de eiwitsynthese te optimaliseren blijven eiwitanabolisme en catabolisme het meest in balans. Hoewel nog nooit bewezen wordt aangenomen dat de Intensive Care patiënt baat heeft bij het kort na opname beginnen met voeding.²⁻⁴ Hierbij wordt er dus vanuit gegaan dat de negatieve katabole effecten van de stressrespons gedeeltelijk kunnen worden voorkomen door vroegtijdig te beginnen met het toedienen van voldoende calorieën, aminozuren en andere nutriënten. Wel is aangetoond dat voor elke twee dagen dat later met voedingstherapie wordt begonnen, de opnameduur in het ziekenhuis met één dag wordt verlengd.⁵

In meerdere studies is aangetoond dat enteraal voeden superieur is aan parenteraal voeden.⁶⁻⁹ Bovendien blijkt uit meerdere studies dat het immuunsysteem positief kan worden beïnvloed door immunonutritie, een enterale voeding met een specifieke immunomodulerende samenstelling.¹⁰⁻¹⁵

Immunonutritie bestaat uit specifieke nutriënten die een positieve invloed hebben op het immuunsysteem naast hun waarde als energie- en eiwitbron. Het beoogde voordeel is het simultaan ondersteunen van de metabole behoefte en verbeteren van het immuunsysteem van de hypermetabole patiënt. Op dit moment zijn er twee commercieel verkrijgbare immunomodulerende voedingsmiddelen waarmee prospectief gerandomiseerde en placebo gecontroleerde studies zijn verricht. Dit zijn Impact® (Novartis® Nutrition, Bern, Zwitserland) en Immun-Aid® (McGaw®, Irvine, California, USA). Impact® is een sondevoeding met extra arginine, omega-3 meervoudig onverzadigde vetzuren en nucleotiden. Immun-Aid® heeft extra arginine, glutamine, omega-3 meervoudig onverzadigde vetzuren en nucleotiden. De meest bestudeerde immunonutriënten zijn arginine, glutamine, omega-3 meervoudig onverzadigde vetzuren en nucleotiden.

1.1 Arginine

Arginine is een niet essentieel aminozuur dat bij onvoldoende inname kan worden gesynthetiseerd uit andere aminozuren.¹⁶ Bij (postoperatieve) intensive care patiënten kan de vraag naar arginine zo groot worden dat de synthesecapaciteit wordt overschreden. Bij onvoldoende inname en te kort schieten van de synthesecapaciteit wordt arginine een 'semi-essentieel' of 'conditional essential' aminozuur.

Arginine is noodzakelijk voor de eiwitsynthese, synthese van andere aminozuren en ureum cyclus.¹⁷ Arginine kan functioneren als stikstofoxide (NO) donor. Bovendien is arginine nodig in een aantal andere fysiologische processen, zoals het transport, de

opslag en excretie van stikstof, de productie van creatine en polyamines, bescherming tegen ammoniakintoxicatie, wondgenezing en het immuunsysteem.^{17;18} Extra arginine resulteerde in een toegenomen proliferatie van cellen, verhoogde afgifte van 'insulin-like growth factor-1 (IGF-1), insuline, glucagon, prolactine, somatostatine, catecholamines, fibrinogeen synthese in de lever en collageensynthese.^{17;19} Extra arginine resulteerde in een verhoogde eiwitsynthese in de cellen van het immuunsysteem. Daarbij werd er een verbeterde lymfocytenfunctie gevonden te samen met een verbeterde functie en cytotoxiciteit van macrofagen en een veranderd cytokine patroon.^{20;21}

In dierexperimentele studies resulteerde extra arginine in een verbeterde weerstand tegen infecties, een betere wondgenezing en reductie in sterfte.²² De hogere argininespiegels resulteerden in een vermindering van de hypermetabole katabole stress respons.^{23;24} In meerdere dierexperimentele modellen bleek extra arginine de ischemie-reperfusie schade te kunnen beperken.²⁵⁻²⁷ Aangenomen wordt dat de extra arginine leidt tot een toegenomen NO productie.^{28;29} De aanwezigheid van NO tijdens reperfusie beschermt niet alleen tegen vasoconstrictie maar werkt bovendien als radicalenscavenger, beperkt de endotheliale disfunctie, vermindert de vorming van oedeem en verbetert de orgaanfunctie.^{25;26;30;31} In dierexperimenteel onderzoek blijkt een toegenomen NO-synthese na argininesuppletie te beschermen tegen geïnduceerde nierziekten en met name nierziekten die gepaard gaan met een gestoorde glomerulaire hemodynamiek.³²

Studies gedaan met arginine lieten geen negatieve effecten zien ook niet in de hogere doseringen van 30 g arginine per dag.³³ Een enkele keer wordt melding gemaakt van gasvorming en lichte diarree. Door de 'Food and Drug Administration' (FDA) wordt arginine beschouwd als veilig.

1.2 **Glutamine**

Glutamine is evenals arginine een 'conditional essential' aminozuur. Glutamine en arginine hebben een synergistisch effect op de immuniteit. In vivo kunnen arginine en glutamine in elkaar worden omgezet. Glutamine is het meest voorkomende aminozuur in het lichaam. Glutamine heeft vele functies, waaronder stimulatie van de eiwitsynthese, het transport van stikstof tussen de verschillende weefsels, aanmaak van ammoniak door de nier voor handhaving van het zuur-base evenwicht, energiebron voor snel delende cellen van de tractus digestivus, zoals enterocyten, colonocyten en het immuun systeem zoals lymfocyten en macrofagen, synthese van nucleotiden (purines en pyrimidines) en is een precursor van het antioxidans, glutathion.^{34;35} Het glutamine is het meest onderzocht in het kader van totaal parenterale voeding (TPV). Als toevoeging aan TPV kan het gebruikt worden als adjuvans bij chemotherapie. Na beenmergtransplantatie kan extra glutamine toegevoegd aan TPV de infectieuze morbiditeit en het ziekenhuisverblijf reduceren. Het postoperatief geven van een glutamine verrijkte TPV gedurende tien dagen bij electief geopereerde patiënten, die een ingreep ondergingen voor een aneurysma aorta abdominalis, resulteerde in betere immunologische parameters en een verkorting van de gemiddelde ligduur van 15,1 naar 12,5 dagen. In dierexperimenten kon de gestoorde immuunrespons als gevolg van ondervoeding worden hersteld door enteraal toegediend glutamine.³⁶ In een andere studie werd gevonden dat toevoeging van extra glutamine enteraal, resulteerde in een toegenomen splanchnicus doorbloeding en in hogere arginine spiegels.³⁷⁻³⁹ De auteurs suggereren dat een deel van de gunstige effecten van additioneel enteraal glutamine mogelijk wordt bewerkstelligd door de hogere arginine spiegels.³⁸

1.3 Omega-3 meervoudig onverzadigde vetzuren.

Vetzuren kunnen door het lichaam worden aangewend als energiebron. De essentiële vetzuren kunnen worden gebruikt voor de structuur en functie van de celmembranen en de productie van eicosanoiden.⁴⁰ Er wordt verondersteld dat de ratio omega-3 en omega-6 meervoudig onverzadigde vetzuren in de voeding het immuunsysteem gunstig beïnvloeden door een verandering in de synthese van eicosanoiden (prostaglandinen en leukotriënen) en suppressie van cytokinen-synthese (interleukine-1 en tumor necrose factor).⁴¹⁻⁴⁴ Extra omega-3 vetzuren blokkeren de productie van de potentieel immunosuppressieve prostaglandines zoals prostaglandine E₂ en tromboxane A₂.⁴⁵⁻⁴⁷

1.4 Nucleotiden

Nucleotiden zijn de bouwstenen van deoxyribonucleic acid (DNA) en ribonucleic acid (RNA). Nucleotiden hebben op cellulair niveau belangrijke functies zoals, katalysator, energie transfer en coördinatie van hormonale signalen.³³ Exogene bronnen van nucleotiden, purines and pyrimidines in de vorm van gist-RNA, zijn essentieel voor snel delende cellen zoals leukocyten en enterocyten omdat deze cellen onvoldoende capaciteit hebben om nucleotiden (zoals RNA, DNA en co-enzymen) te synthetiseren.⁴⁸⁻⁵⁰ Deze snel delende cellen zijn afhankelijk van recycling (endogene bron) en inname van nucleotiden (exogene bron, voeding). De recycling en inname schieten veelal te kort gedurende periodes van hypermetabolisme. *De Novo* synthese van nucleotiden is namelijk een complexe en energie kostende activiteit zodat tijdens periodes van metabole stress het lichaam bij voorkeur overgaat op het gebruik van zijn exogene bronnen. Tijdens periodes van hypermetabolisme wordt de exogene bron van nucleotiden in toenemende mate belangrijk. Meerdere experimentele studies

laten zien dat ondervoeding en een nucleotiden arme voeding resulteert in immunosuppressie die herstelt na suppletie met nucleotiden in de vorm van gist-RNA.⁵¹

1.5 Combinaties van immunonutriënten

In experimentele studies bleek dat een afname van het lichaamsgewicht en immunosuppressie na 7 dagen van een eiwitdeficiënte voeding, glutamine, alanine, arginine of een nucleotiden verrijkte voeding resulteerde in een herstel van het lichaamsgewicht zonder herstel van de cellulaire immuniteit.³⁶ Alleen een dieet met de specifieke combinatie zoals aanwezig in Impact® resulteerde in herstel van het lichaamsgewicht en van de cellulaire immuniteit. Het effect van de combinatie op de cellulaire immuniteit is groter dan van elk van zijn componenten. In een andere experimentele studie bleek ook alleen de combinatie effectief in het antagoneren van de immunosuppressieve werking van packet cells.⁵²

1.6 Evidence based nutrition

De essentie van ‘Evidence based nutrition’ is dat bewijs dient als basis voor het voedingsbeleid. Om de waarde van de voedingstherapie vast te kunnen stellen, zou voedingsonderzoek beoordeeld moeten worden zoals gebruikelijk is in ‘evidence based medicine’. De onderzoeken moeten dan worden beoordeeld volgens Sackett.⁵³⁻⁵⁵ Samengevat:

Beoordeling	Aangetoond in	Voor de patiëntenzorg
A	Tenminste 2 niveau I onderzoeken	Patiënt heeft baat bij therapie
B	1 niveau I onderzoek	Patiënt heeft misschien baat bij therapie, verslechtering niet uitgesloten
C	Alleen niveau II onderzoek	Geen bewezen voordeel voor de patiënt
D	Tenminste 1 niveau II onderzoek	Geen aanbeveling
E	Niveau IV en V bewijs	Geen aanbeveling
Niveau bewijs		
Studie opzet		
I	Groot PRCT met heldere eindpunten PRCT bij juiste patiëntengroep, dubbelblind en objectieve criteria Meta-analysis with low risk of error (Type II error)	
II	Klein PRCT onzekere resultaten PRCT niet dubbelblind en/of objectieve criteria Meta-analysis with high risk of error (Type II error)	
III	Niet gerandomiseerd wel gecontroleerde studies	
	IIIA	Niet gerandomiseerd studies wel bij de juiste patiëntengroep
	IIIB	PRCT bij niet de juiste patiëntengroep
IV	Niet gerandomiseerde studies, studies met een historische controle groep, expert opinion	
V	Case series, ongecontroleerd onderzoek, expert opinion	

PRCT= Prospective Randomized Controlled Trial)

2 Klinische studies met immunonutritie

2.1 *Immunonutritie bij grote abdominale chirurgie*

2.1.1 *Postoperatieve immunonutritie bij grote abdominale oncologische chirurgie*

Prospectief gerandomiseerd placebo gecontroleerd dubbelblind onderzoek (prospective randomised controlled trial, PRCT) bij patiënten die een grote abdominale ingreep ondergingen voor resectie van een gastro-intestinale maligniteit, resulteerde een arginine verrijkte voeding ten opzichte van een voeding met extra glycine in een sneller herstel van de immunologische parameters.⁵⁶ In twee andere PRCTs bij dezelfde patiëntenpopulatie resulteerde immunonutritie een sneller herstel van immunologische in vitro tests, reductie in infectieuze morbiditeit en verkorting van het ziekenhuisverblijf.^{57;58} In een andere PRCT resulteerde postoperatief enteraal voeden met immunonutritie na abdominale chirurgie voor een gastro-intestinale maligniteit in een reductie in aantal en ernst van postoperatieve infectieuze morbiditeit en minder wondcomplicaties ten opzichte van TPV gevoede patiënten.⁵⁹ In een prospectieve gerandomiseerde placebo gecontroleerde multicenter studie werd bij patiënten met een gastro-intestinale maligniteit postoperatieve enterale immunonutritie vergeleken met een isonitrogene en isocalorische sondevoeding. Het aantal complicaties dat ontstond na de vijfde dag en de behandelkosten waren significant lager in de immunonutritie groep.⁶⁰ In een ander **niet** PRCT bij dezelfde soort patiënten werd geen invloed van immunonutritie gevonden op postoperatieve complicaties of ziekenhuisverblijf.⁶¹ Opvallend aan dit onderzoek is de geringe hoeveelheid immunonutritie die de patiënten kregen (< 30% van het gestelde doel, < 500 mL/dag). Dat de als doelgestelde postoperatieve eiwit- en calorie intake in de verste verte niet werd gehaald

en er geen verschil was tussen enteraal voeden of een infusie met alleen kristalloïden. De meta-analyse van Heys et al, laat voor de groep van patiënten die een abdominale ingreep ondergingen voor een gastro-intestinale maligniteit, zien dat er een significante reductie is in infectieuze complicaties (Odds Ratio: 0.47) met een significante verkorting van het postoperatieve ziekenhuisverblijf (reductie met 2,4 dagen) zonder verschil in mortaliteit.⁶²

2.1.2 Tabel 1 Postoperatieve immunonutritie bij patiënten die een resectie van een gastro-intestinale maligniteit hebben ondergaan

Auteur	Aantal patiënten	Studie-design	Eindpunten	Niveau bewijs
Daly ⁵⁷ 1992	85 41/44	PRCT Impact® vs. Standaard SV	Hogere eiwit intake Reductie infectieuze- en wond complicaties Kortere HLOS	I
Daly ⁵⁸ 1995	60 30/30	PRCT Impact® vs. Standaard SV	Reductie infectieuze- en wond complicaties	I
Braga ⁶³ 1995	77 24/26/27	PRCT Standaard SV vs. Impact® vs. IN&IC TPN	Sneller herstel immunologische parameters Minder ernstig infectieuze complicaties Kortere HLOS	II
Senkat ¹¹ 1995	42 21/21	PRCT Impact® vs. IN&IC	Geringere acute fase response op het chirurgische trauma.	II
Kemen ¹⁵ 1995	42 21/21	PRCT Impact® vs. IN&IC	Postoperatief sneller herstel immunologische pa- rameters	II
Schilling ⁶⁴ 1996	30	PRCT 14/14	Betere immunologische parameters	II
Heslin ⁶¹ 1997	195 97/98	nonPRCT Impact® vs. basis infuus en intake per os	Verskil in Baseline characteristics Geen verschil in infecties Geen verschil in HLOS	III
Senkal ⁶⁰ 1997	154 77/77	PRCT Impact® vs. IN&IC	Verskil in complicaties 22 versus 32 (niet signifi- cant). Pre-hoc analyse significant minder late com- plicaties . Impact bleek kosten effectief	I
Braga ⁵⁹ 1999	166 55/55/56	PRCT Impact® vs Stan- daard SV vs IN&IC TPN	Impact® minder infectieuze complicaties t.o.v. TPN Patiënten die ondervoed waren en/of post-OK Packet Cells kregen hadden significant minder infecties en kortere postoperatieve HLOS	II
Heys ⁶² 1999	352 176/176	Meta-analysis	OR 0,47 (95% CI: 0,30 – 0,73) voor infecties HLOS reductie 2,4 dagen (95% CI: 4,0 – 8,0)	
Beale ⁶⁵ 1999	286 139/147	Meta-analysis van PRCT Impact® + Immun- Aid® studies	Infecties OR 0,48 (95% CI: 0,28 – 0,83) HLOS reductie 2,3 dagen (95% CI 0,6 - 4,0)	

IN&IC = isonitrogene en isocalorische controle voeding (placebo)

HLOS=Hospital length of stay

OR=Odds Ratio

95% CI= 95% confidence interval

Conclusie 1: Postoperatief voeden met immunonutritie van patiënten, die werden geopereerd aan een gastro-intestinale maligniteit, is:⁶⁶

1. Veilig
2. Beoordeling A (patiënt heeft er baat bij) op basis van 3 Level I onderzoeken en HLOS, aantal postoperatieve complicaties en aantal infecties als objectief eindpunt.
3. Kosten-effectief. Tegen over de hogere kosten van immunonutritie staan minder complicaties, minder ernstige complicaties en kortere postoperatieve opnameduur in het ziekenhuis.
4. Het postoperatief voeden van deze groep patiënten met Impact® heeft voor de patiënt vele voordelen. Het onthouden van deze behandeling moet worden gezien als een niet optimaal medisch voedingsbeleid.⁶⁶

2.1.3 Pre- & postoperatieve immunonutritie bij grote abdominale oncologische chirurgie

Het nieuwste concept is om met immunonutritie te beginnen 5 tot 7 dagen voor de operatie. Dit idee is ingegeven door het feit dat er een bepaalde hoeveelheid van de immunonutriënten moet zijn gegeven en het enige tijd duurt voordat een effect kan worden verwacht. In eerdere onderzoeken waarbij werd gekeken naar de invloed van immunonutritie op immunologische parameters. Op 5 tot 7 postoperatief waren in de immunonutritie groep de meeste immunologische parameters te zijn hersteld in tegenstelling tot de patiënten die de controle voeding kregen.^{14;63} Bij patiënten, die een

laparotomie ondergingen in verband met een gastro-intestinale maligniteit, werd een nog sneller herstel van de immunologische parameters gevonden bij de patiënten die perioperatief waren gevoed met immunonutritie ten opzichte van patiënten die alleen postoperatief werden gevoed met immunonutritie. Tevens werd in de immunonutritie groep een betere darmperfusie tijdens de operatie gevonden.¹⁴ In een groter onderzoek werd aangetoond dat in een vergelijkbare patiëntenpopulatie, preoperatief gestarte immunonutritie resulteerde in een significante reductie van de infectieuze morbiditeit en het postoperatieve ziekenhuis verblijf.⁶⁷

2.1.4 Tabel 2 Peri-operatieve immunonutritie bij patiënten die een resectie van een gastro-intestinale maligniteit hebben ondergaan

Auteur	Aantal patiënten	Studie-design	Eindpunten	Niveau bewijs
Braga ¹⁴ 1996	40 20/20	PRCT Oral Impact® vs. IN&IC placebo	Betere darmperfusie Betere immunologische parameters	II
McCarter ⁶⁸ 1998	38 11/14/13	PRCT, alleen preoperatief standaard suppl. vs standaard met arginine vs standaard met arginine en omega-3 PUFA's	Geen invloed op tweetal lymfocyten stimulatie testen	II
Senkal ⁶⁹ 1999	154 78/78	PRCT Oral Impact® vs. IN&IC placebo	Significant minder infecties Significant minder postoperatieve complicaties Kosten-effectief	I
Gianotti ⁷⁰ 1999	58 28/30	PRCT Oral Impact® vs IN&IC placebo	Verandering in cytokine productie Betere cellulaire immuniteit	II
Braga ⁶⁷ 1999	206 102/104	PRCT Oral Impact® vs IN&IC placebo	Significant minder infecties en kortere HLOS Kosten-effectief (abstract SIS-EU, Oslo 1999)	I

IN&IC = isonitrogene en isocalorische controle voeding (placebo)

HLOS=Hospital length of stay

De resultaten beschreven door Gianotti⁷⁰ zijn gevonden bij een subpopulatie van de Braga studie.⁶⁷

Conclusie 2: Perioperatief voeden met immunonutritie van patiënten, die werden geopereerd aan een gastro-intestinale maligniteit, is.⁶⁶

1. Veilig
2. Beoordeling A (patiënt heeft er baat bij) op basis van 2 Level I onderzoeken en HLOS en aantal postoperatieve infecties als objectief eindpunt.
3. Kosten-effectief. Tegen over de hogere kosten van immunonutritie staan minder complicaties, minder ernstige complicaties en kortere postoperatieve opnameduur in het ziekenhuis.
4. Het gedurende 5-7 dagen preoperatief voorbereiden van patiënten die resectie van een gastro-intestinale maligniteit moeten ondergaan met Oral Impact® heeft de voorkeur ten opzichte van alleen postoperatief Impact®. Alleen postoperatief immunonutritie heeft altijd nog vele voordelen t.ov. een standaard (isonitrogene & isocalorische) sondevoeding.⁶⁶

2.2 Immunonutritie bij trauma patiënten

In een prospectief gerandomiseerde placebo gecontroleerde studie bij patiënten met een ernstig trauma leidde het gebruik van immunonutritie (Impact®) tot een reductie van infectieuze complicaties.⁷¹ Bovendien trad multi-orgaan falen minder frequent op. Het snellere herstel van de immunologische parameters werd bevestigd door een andere onderzoeksgroep.¹³ In een andere studie waarbij de enterale voeding alleen was verrijkt met glutamine, resulteerde dit in een significante reductie van infecties en het optreden van sepsis zonder dat dit resulteerde in een kortere beademingsduur en kortere opnameduur.⁷² In een studie met Immun-Aid® bij ernstige abdominale traumapatiënten werden minder infectieuze complicaties gevonden.⁷³

2.3 Immunonutritie bij Intensive Care patiënten

In een multicenter trial werd bij Intensive Care patiënten immunonutritie vergeleken met een commercieel verkrijgbare controle voeding.⁷⁴ In dit onderzoek werden patiënten geïnculdeerd die kort na een trauma, operatie of voor behandeling van een sepsis werden opgenomen op de Intensive Care met een APACHE II score > 10 punten. Een subgroep analyse liet zien dat septische patiënten die met succes konden worden gevoed significant minder nosocomiale infecties ontwikkelden met minder antibiotica dagen. Septische patiënten en patiënten met een SIRS die succesvol vroeg enteraal waren gevoed, hadden een significante reductie in ziekenhuisverblijf. De kritiek op deze studie spitste zich met name toe op het grote aantal post hoc analyses dat werd uitgevoerd.⁷⁵⁻⁷⁷ Het antwoord van Atkinson was dat een intent-to-treat analyse met een groot deel van de patiënten die niet enteraal niet konden worden gevoed, nog minder wetenschappelijke waarde heeft.⁷⁸ Atkinson verrichtte een zelfde onderzoek bij 390 Intensive Care patiënten.⁷⁹ Hiervan konden 101 patiënten met succes vroeg worden gevoed (2,5 liter immunonutritie in de eerste 72 uur na opname). In de met succes vroeg gevoede patiënten waren de beademingsduur en opnameduur significant lager in de immunonutritie groep. In een Spaanse prospectieve gerandomiseerde multi-center studie werden intensive care patiënten die bij opname voldeden aan de sepsis criteria, geïnculdeerd.⁸⁰ Van de 181 gerandomiseerde patiënten kregen 89 patiënten Impact® en 87 patiënten een eiwit verrijkte commercieel verkrijgbare sonde voeding. De mortaliteit in de immunonutritie groep (17/89) was significant lager dan in de controle groep (28/78). Tevens waren het aantal bacteriemiën en het aantal nosocomiale pneumoniën in de immunonutritie groep significant lager. Een post hoc analyse liet zien dat de invloed van immunonutritie op de mortaliteit het grootste is in de patiëntengroep met een APACHE II score tussen de

10 en 15 punten. In een andere studie bij 78 Intensive Care patiënten waarvan 50 patiënten adequaat enteraal konden worden gevoed, resulteerde toevoeging van extra glutamine in een significante reductie in ziekenhuis kosten zonder reductie in mortaliteit.⁸¹

2.3.1 Immunonutritie meta-analysen bij Intensive Care patiënten en patiënten met een maligniteit

Heys, et al. verrichtten een meta-analyse van 11 gepubliceerde prospectief gerandomiseerde en placebo gecontroleerde studies met immunonutritie (Impact® en Immun-Aid®).⁶² Bij analyse van alle geïnccludeerde studies bleek gebruik van immunonutritie de kans op het ontwikkelen van een infectie te reduceren en was er een verkorting van de opnameduur. Er was geen verschil in mortaliteit. Een subgroepanalyse met inclusie van alleen patiënten die een laparotomie ondergingen in verband met een gastro-intestinale maligniteit liet ook een reductie van de infectieuze morbiditeit met een verkorting van de opname duur zien.

Een andere meta-analyse werd verricht door de onderzoeksgroep van Beale, et al.⁶⁵ Vijftien prospectieve gerandomiseerde en placebo gecontroleerde studies met Impact® en Immun-Aid® werden geïnccludeerd. Het verschil met de meta-analyse van Heys, et al. is dat de auteurs de beschikking hadden over de ruwe data van de drie grootste intensive care studies. Op basis van een intent-to-treat analyse was er een significante reductie in infectieuze complicaties op de Intensive Care, reductie in Intensive Care en ziekenhuisverblijf en een reductie in beademingsdagen. Een subgroepanalyse liet zien dat immunonutritie bij chirurgische patiënten het infectierisico reduceert en de postoperatieve opnameduur wordt bekort. Bij traumapatiënten werd een verkorting van de beademingsduur gezien. Het gebruik van immunonutritie bij septische patiënten reduceerde de opnameduur in het ziekenhuis.

3 Conclusie

Op dit moment zijn er alleen prospectief gerandomiseerde en placebo gecontroleerde onderzoeken verricht met Impact® en Immun-Aid®. Geconcludeerd kan worden dat het gebruik van pre- en/of postoperatief gebruik van Impact® bij patiënten die grote abdominale chirurgie ondergingen, resulteerde in een sneller herstel van de immuunfunctie met minder postoperatieve infecties, een korter ziekenhuisverblijf en lagere kosten. Het gebruik van Impact® bij Intensive Care patiënten liet in twee studies een reductie in infectieuze morbiditeit en verkorting van de ligduur zien als deze patiënten met succes vroeg konden worden gevoed. Het gebruik van Impact® bij septische patiënten resulteerde zelfs in een significante reductie in mortaliteit. Het gebruik van Immun-Aid® of Impact® bij traumapatiënten resulteerde tevens in een reductie van de infectieuze complicaties met een kortere beademingsduur.

Voor de dagelijkse praktijk betekent dit het volgende: patiënten die grote abdominale chirurgie ondergaan hebben minder laat optredende postoperatieve complicaties indien direct postoperatief wordt begonnen met Impact®. In deze patiëntengroep kunnen de vroeg postoperatieve complicaties worden gereduceerd als 5 tot 7 dagen preoperatief wordt begonnen met Oral Impact® als supplement naast de gewone voeding. Vroeg beginnen met voeden met Immun-Aid® of Impact® na een abdominaal trauma reduceert de infectieuze morbiditeit. Het gebruik van Impact® bij Intensive Care patiënten reduceert alleen de infectieuze morbiditeit en verblijf in het ziekenhuis als de patiënt kort na opname op de Intensive Care voldoende enteraal kan worden gevoed.

Richtlijn Immunonutritie bij Intensive Care patiënten

auteurs	Patiënten- populatie, n=aantal	Gebruikte voedingen	Effect van immunonutritie
Daly ⁵⁷	Chir (n=85)	Impact® vs. Commercieel	Betere immunologie, minder infecties, korter ZHV
Daly ⁵⁸	Chir (n=60)	Impact® vs. Commercieel	Betere immunologie, minder infecties, korter ZHV
Moore ⁷¹	Tr (n=114)	Impact® vs. Commercieel	Minder infecties, minder multi orgaan falen.
Bower ⁷⁴	Int (n=36), Chir (n=12) & Tr (n=248)	Impact® vs. Commercieel	Minder infecties, korter ZHV in met succes enteraal gevoede patiënten.
Braga ⁶³	Chir (n=77)	Impact® vs. IC&IN	Betere immunologie, minder infecties, korter ZHV
Kemen ¹⁵	Chir (n=42)	Impact® vs. IC&IN	Sneller herstel immunologische parameters
Schilling ⁶⁴	Chir (n=30)	Impact® vs. Commercieel	Betere immunologie
Kudsk ⁷³	Tr (n=35)	Immun-Aid® vs. Commercieel	Reductie in infecties en ZHV
Senkal ⁶⁰	Chir (n=164)	Impact® vs. IC&IN	Reductie aantal infecties, die optreden na 5 dagen
Heslin ⁶¹	Chir (n=195)	Impact® vs. Glu 5%	Geen effect (inadequate hoeveelheden Impact®)
Weimann ¹³	Tr (n=32)	Impact® vs. IC&IN	Verbeterde immunologie
Braga ⁵⁹	Chir (n=110)	Impact® vs. IC&IN	Afname ernst van de infecties
Atkinson ⁷⁹	Int (n=222), Chir (n=732) & Tr (n=36)	Impact® vs. IC&IN	Verkorting ZHV en kortere beademingsduur in met succes enteraal gevoede patiënten.
Braga ⁶⁷	Chir (n=206)	Impact® vs. IC&IN	Minder infecties en korter ZHV
Gablán ⁸⁰	Int (n=181)	Impact® vs. Commercieel (eiwit verrijkt)	Reductie in mortaliteit, minder bacteriemiëën en minder nosocomiale pneumonieën

Chir = Chirurgie, Tr = Trauma en Int = Interne; Commercieel = Commercieel verkrijgbare standaard sondevoeding en IC&IN = isocalorische & isonitrogene controle voeding; ZHV=Ziekenhuisverblijf

Reference List

1. Cerra FB: Multiple organ failure syndrome. *Disease-A-Month* 1992; 38: 843-947
2. Minard G, Kudsk KA: Is early feeding beneficial? How early is early? *New Horizons* 1994; 2: 156-63
3. Sax HC: Early nutritional support in critical illness is important. *Critical Care Clinics* 1996; 12: 661-6
4. Marino PL, Finnegan MJ: Nutrition support is not beneficial and can be harmful in critically ill patients. *Critical Care Clinics* 1996; 12: 667-76
5. Tucker HN: Nutrition-Related Outcome in Critical Care, From Nutrition Support to Pharmacologic Nutrition in the ICU, 1 Edition. Edited by Pichard C, Kudsk KA. Heidelberg, Germany, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, 2000, pp 1-14
6. Bower RH, Talamini MA, Sax HC, Hamilton F, Fischer JE: Postoperative enteral vs parenteral nutrition. A randomized controlled trial. *Archives of Surgery* 1986; 121: 1040-5
7. Adams S, Dellinger EP, Wertz MJ, Oreskovich MR, Simonowitz D, Johansen K: Enteral versus parenteral nutritional support following laparotomy for trauma: a randomized prospective trial. *J.Trauma.* 1986; 26: 882-91
8. Moore EE, Jones TN: Benefits of immediate jejunostomy feeding after major abdominal trauma--a prospective, randomized study. *J.Trauma.* 1986; 26: 874-81
9. Trice, S., Melnik, G., and Page, C. P. Complications and Costs of Early Postoperative Parenteral Versus Enteral Nutrition in Trauma Patients. *Nutrition in Clinical Practice* 12, 114-119. 1999.
Ref Type: Journal (Full)
10. Cerra FB, Lehmann S, Konstantinides N, Dzik J, Fish J, Konstantinides F, Licari JJ, Holman RT: Improvement in immune function in ICU patients by enteral nutrition supplemented with arginine, RNA, and menhaden oil is independent of nitrogen balance. *Nutrition* 1991; 7: 193-9
11. Senkal M, Kemen M, Homann HH, Eickhoff U, Baier J, Zumtobel V: Modulation of postoperative immune response by enteral nutrition with a diet enriched with arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients with upper gastrointestinal cancer. *Eur.J.Surg.* 1995; 161: 115-22
12. Westaby S: Organ dysfunction after cardiopulmonary bypass. A systemic inflammatory reaction initiated by the extracorporeal circuit. *Intensive Care Med.* 1987; 13: 89-95
13. Weimann A, Bastian L, Bischoff WE, Grotz M, Hansel M, Lotz J, Trautwein C, Tusch G, Schlitt HJ, Regel G: Influence of arginine, omega-3 fatty acids and nucleotide-supplemented enteral support on systemic inflammatory response syndrome and multiple organ failure in patients after severe trauma. *Nutrition* 1998; 14: 165-72

14. Braga M, Gianotti L, Cestari A, Vignali A, Pellegatta F, Dolci A, Di C, V: Gut function and immune and inflammatory responses in patients perioperatively fed with supplemented enteral formulas. *Arch.Surg.* 1996; 131: 1257-64
15. Kemen M, Senkal M, Homann HH, Mumme A, Dauphin AK, Baier J, Windeler J, Neumann H, Zumtobel V: Early postoperative enteral nutrition with arginine-omega-3 fatty acids and ribonucleic acid-supplemented diet versus placebo in cancer patients: an immunologic evaluation of Impact. *Critical care medicine* 1995; 23: 652-9
16. Lennard TW, Shenton BK, Borzotta A, Donnelly PK, White M, Gerrie LM, Proud G, Taylor RM: The influence of surgical operations on components of the human immune system. *.Br.J.Surg.* 1985; 72: 771-6
17. Barbul A: Arginine: biochemistry, physiology, and therapeutic implications. *Journal of Parenteral & Enteral Nutrition* 1986; 10: 227-38
18. Barbul A, Fishel RS, Shimazu S, Wasserkrug HL, Yoshimura NN, Tao RC, Efron G: Intravenous hyperalimentation with high arginine levels improves wound healing and immune function. *J.Surg.Res.* 1985; 38: 328-34
19. Giugliano D, Marfella R, Verrazzo G, Acampora R, Coppola L, Cozzolino D, D'Onofrio F: The vascular effects of L-Arginine in humans. The role of endogenous insulin. *Journal of Clinical Investigation* 1997; 99: 433-8
20. Angele MK, Smail N, Ayala A, Cioffi WG, Bland KI, Chaudry IH: L-arginine: a unique amino acid for restoring the depressed macrophage functions after trauma-hemorrhage. *J.Trauma* 1999; 46: 34-41
21. Efron, D. T. and Barbul, A. Modulation of inflammation and immunity by arginine supplements. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 1, 531-538. 1998.
Ref Type: Journal (Full)
22. Nirgiotis JG, Hennessey PJ, Andrassy RJ: The effects of an arginine-free enteral diet on wound healing and immune function in the postsurgical rat. *Journal of Pediatric Surgery* 1991; 26: 936-41
23. Reynolds JV, Daly JM, Zhang S, Evantash E, Shou J, Sigal R, Ziegler MM: Immunomodulatory mechanisms of arginine. *Surgery* 1988; 104: 142-51
24. Daly JM, Reynolds J, Sigal RK, Shou J, Liberman MD: Effect of dietary protein and amino acids on immune function. *Crit.Care Med.* 1990; 18: S86-93
25. Huk I, Nanobashvili J, Neumayer C, Punz A, Mueller M, Afkhangpour K, Mittlboeck M, Losert U, Polterauer P, Roth E, Patton S, Malinski T: L-arginine treatment alters the kinetics of nitric oxide and superoxide release and reduces ischemia/reperfusion injury in skeletal muscle. *Circulation* 1997; 96: 667-75
26. Jones SM, Thurman RG: L-arginine minimizes reperfusion injury in a low-flow, reflow model of liver perfusion. *Hepatology* 1996; 24: 163-8

27. Schleiffer R, Raul F: Prophylactic administration of L-arginine improves the intestinal barrier function after mesenteric ischaemia. *Gut* 1996; 39: 194-8
28. Rhodes PM, Leone AM, Francis PL, Struthers AD, Moncada S, Rhodes PM, corrected tR: The L-arginine:nitric oxide pathway is the major source of plasma nitrite in fasted humans [published erratum appears in *Biochem Biophys Res Commun* 1995 Jun 15;211(2):705]. *Biochemical & Biophysical Research Communications* 1995; 209: 590-6
29. Roth, E. The impact of L-arginine-nitric oxide metabolism on ischemia/reperfusion injury [special commentary]. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 1(1), 97-99. 1998.
Ref Type: Journal (Full)
30. Sato H, Zhao ZQ, McGee DS, Williams MW, Hammon JW, Jr., Vinten-Johansen J: Supplemental L-arginine during cardioplegic arrest and reperfusion avoids regional postischemic injury. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1995; 110: 302-14
31. Tenenbaum A, Fisman EZ, Motro M: L-Arginine: rediscovery in progress. *Cardiology* 1998; 90: 153-9
32. De Nicola L, Minutolo R, Bellizzi V, Andreucci M, La Verde A, Cianciaruso B: Enhancement of nitric oxide synthesis by L-arginine supplementation in renal disease: is it good or bad? *Miner.Electrolyte Metab* 1997; 23: 144-50
33. Schloerb PR: Immune-enhancing diets: products, components, and their rationales. *JPEN J.Parenter.Enteral Nutr.* 2001; 25: S3-S7
34. Ziegler TR, Smith RJ, Byrne TA, Wilmore DW: Potential role of glutamine supplementation in nutrition support. *Clinical Nutrition* 1993; 12: 82-90
35. Cao Y, Feng Z, Hoos A, Klimberg VS: Glutamine enhances gut glutathione production. *Jpen: Journal of Parenteral & Enteral Nutrition* 1998; 22: 224-7
36. Kulkarni AD, Kumar S, Pizzini RP, Rudolph FB, van B, CT: Influence of dietary glutamine and IMPACT(TM) on in vivo cell-mediated immune response in mice. *Nutrition* 1990; 6: 66-9
37. Houdijk APJ, Van Leeuwen PAM, Boermeester MA, Van Lambalgen T, Teerlink, Flinkerbusch EL, Sauerwein HP, Westorp RIC: Glutamine-enriched enteral diet increases splanchnic blood flow in the rat. *American Journal of Physiology* 1994; 267: G1035-G1040
38. Houdijk AP, Leeuwen van PAM, Teerlink T, Flinkerbusch EL, Boermeester MA, Sauerwein HP, Westorp RI: Glutamine-enriched enteral diet increases renal arginine production. *Journal of Parenteral & Enteral Nutrition* 1994; 18: 422-6
39. Roth E: L-arginine-nitric oxide metabolism. Glutamine: A new player in this metabolic game? *Clinical Nutrition* 1998; 17: 1-2
40. Kinsella JE, Lokesh B: Dietary lipids, eicosanoids, and the immune system. *Crit Care Med.* 1990; 18: S94-113

41. Wan JM-F, Teo TC, Kabayan VK, Blackburn GL: Invited comment: Lipids and the development of immune dysfunction and infection. *Journal of Parenteral & Enteral Nutrition* 1988;
42. Peck MD, Alexander JW, Ogle CK, Babcock GF: The effect of dietary fatty acids on response to *Pseudomonas* infection in burned mice. *Journal of Trauma* 1990; 30: 445-52
43. Peck MD, Ogle CK, Alexander JW: Composition of fat in enteral diets can influence outcome in experimental peritonitis. *Ann.Surg.* 1991; 214: 74-82
44. Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, Georgilis K, Lonnemann G, van-der MJ, Cannon JG, Rogers TS, Klempner MS, Weber PC, et al: The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N.Engl.J.Med.* 1989; 320: 265-71
45. Barton RG, Wells CL, Carlson A, Singh R, Sullivan JJ, Cerra FB: Dietary omega-3 fatty acids decrease mortality and Kupffer cell prostaglandin E2 production in a rat model of chronic sepsis. *Journal of Trauma* 1991; 31: 768-73
46. Meydani SN, Dinarello CA: Influence of dietary fatty acids on cytokine production and its clinical implications. *Nutr.Clin.Pract.* 1993; 8: 65-72
47. Gennari R, Alexander JW: Arginine, glutamine, and dehydroepiandrosterone reverse the immunosuppressive effect of prednisone during gut-derived sepsis [see comments]. *Critical care medicine* 1997; 25: 1207-14
48. Fanslow WC, Kulkarni AD, Van Buren CT, Rudolph FB: Effect of nucleotide restriction and supplementation on resistance to experimental murine candidiasis. *Journal of Parenteral & Enteral Nutrition* 1988; 12: 49-52
49. Ortega MA, Gil A, Sanchez-Pozo A: Maturation status of small intestine epithelium in rats deprived of dietary nucleotides. *Life Sciences* 1995; 56: 1623-30
50. Ortega MA, Nunez MC, Gil A, Sanchez-Pozo A: Dietary nucleotides accelerate intestinal recovery after food deprivation in old rats. *Journal of Nutrition* 1995; 125: 1413-8
51. Kulkarni AD, Rudolph FB, Van Buren CT: The role of dietary sources of nucleotides in immune function: a review. *J.Nutr.* 1994; 124: 1442S-6S
52. Van Buren CT, Rudolph FB, Kulkarni AD, Fanslow WC, Pizzini RP, Kumar S: Effect of diet on transfusion induced immune suppression. *Nutrition* 1990; 6: 63-5
53. Sackett DL: Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1989; 95: 2S-4S
54. Heyland DK, Novak F: Immunonutrition in the critically ill patient: more harm than good? *JPEN J.Parenter.Enteral Nutr.* 2001; 25: S51-S55

55. Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC, Hayward R, Cook DJ, Cook RJ: Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1995; 274: 1800-4
56. Daly JM, Reynolds J, Thom A, Kinsley L, Dietrick Gallagher M, Shou J, Ruggieri B: Immune and metabolic effects of arginine in the surgical patient. *Ann.Surg.* 1988; 208: 512-23
57. Daly JM, Lieberman MD, Goldfine J, Shou J, Weintraub F, Rosato EF, Lavin P: Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients after operation: immunologic, metabolic, and clinical outcome. *Surgery* 1992; 112: 56-67
58. Daly JM, Weintraub FN, Shou J, Rosato EF, Lucia M: Enteral nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer patients. *Ann.Surg.* 1995; 221: 327-38
59. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Cestari A, Bisagni P, Di C, V: Artificial nutrition after major abdominal surgery: impact of route of administration and composition of the diet. *Critical care medicine* 1998; 26: 24-30
60. Senkal M, Mumme A, Eickhoff U, Geier B, Spath G, Wulfert D, Jooster U, Frei A, Kemen M: Early postoperative enteral immunonutrition: Clinical outcome and cost-comparison analysis in surgical patients. *Critical care medicine* 1997; 25: 1489-96
61. Heslin MJ, Latkany L, Leung D, Brooks AD, Hochwald SN, Pisters PW, Shike M, Brennan MF: A prospective, randomized trial of early enteral feeding after resection of upper gastrointestinal malignancy. *Annals of Surgery* 1997; 226: 567-77
62. Heys SD, Walker LG, Smith I, Eremin O: Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Ann.Surg.* 1999; 229: 467-77
63. Braga M, Vignali A, Gianotti L, Cestari A, Profili M, Di C, V: Benefits of early postoperative enteral feeding in cancer patients. *Infusionsther.Transfusionsmed.* 1995; 22: 280-4
64. Schilling J, Vranjes N, Fierz W, Joller H, Gyurech D, Ludwig E, Marathias K, Geroulanos S: Clinical outcome and immunology of postoperative arginine, omega-3 fatty acids, and nucleotide-enriched enteral feeding. A randomized prospective comparison with standard enteral and low calorie/low fat IV solutions. *Nutrition* 1996; 12: 423-9
65. Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ: Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med.* 1999; 27: 2799-805
66. Sax HC: Effect of immune enhancing formulas (IEF) in general surgery patients. *JPEN J.Parenter.Enteral Nutr.* 2001; 25: S19-S22
67. Braga M, Gianotti L, Radaelli G, Vignali A, Mari G, Gentilini O, Di C, V: Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery: results of a randomized double-blind phase 3 trial. *Arch.Surg.* 1999; 134: 428-33

68. McCarter MD, Gentilini OD, Gomez ME, Daly JM: Preoperative oral supplement with immunonutrients in cancer patients. *Jpen: Journal of Parenteral & Enteral Nutrition* 1998; 22: 206-11
69. Senkal M, Zumtobel V, Bauer KH, Marpe B, Wolfram G, Frei A, Eickhoff U, Kemen M: Outcome and cost-effectiveness of perioperative enteral immunonutrition in patients undergoing elective upper gastrointestinal tract surgery: a prospective randomized study. *Arch.Surg.* 1999; 134: 1309-16
70. Gianotti L, Braga M, Fortis C, Soldini L, Vignali A, Colombo S, Radaelli G, Di C, V: A prospective, randomized clinical trial on perioperative feeding with an arginine-, omega-3 fatty acid-, and RNA-enriched enteral diet: Effect on host response and nutritional status. *Jpen: Journal of Parenteral & Enteral Nutrition* 1999; 23: 314-20
71. Moore FA, Moore EE, Kudsk KA, Brown RO, Bower RH, Koruda MJ, Baker CC, Barbul A: Clinical benefits of an immune-enhancing diet for early postinjury enteral feeding. *Journal of Trauma* 1994; 37: 607-15
72. Houdijk APJ, Rijnsburger ER, Jansen J, Wesdorp RIC, Weiss JK, Mccamish, MA, Teerlink T, Meuwissen SGM, Haarman HJTM, Thijs LG, Vanleeuwen PAM: Randomised trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma. *Lancet* 1998; 352: 772-6
73. Kudsk KA, Minard G, Croce MA, Brown RO, Lowrey TS, Pritchard FE, Dickerson RN, Fabian TC: A randomized trial of isonitrogenous enteral diets after severe trauma. An immune-enhancing diet reduces septic complications. *Ann.Surg.* 1996; 224: 531-40
74. Bower RH, Cerra FB, Bershady B, Licari JJ, Hoyt DB, Jensen GL, Van Buren CT, Rothkopf MM, Daly JM, Adelsberg BR: Early enteral administration of a formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial [see comments]. *Crit Care Med.* 1995; 23: 436-49
75. Koretz RL: Immunonutrition? *Gastroenterology* 1993; 104: 936-8
76. Koretz RL: Immunonutrition. *Surgery* 1993; 114: 631-2
77. Koretz, R. L. The impact of immunonutrition - Reply. *Gastroenterology* 109(5), 1713-1714. 1995.
Ref Type: Journal (Full)
78. Atkinson, S. and Bihari, D. Immunonutrition: we are what we eat. *Gastroenterology* 110(5), 1676. 1995.
Ref Type: Journal (Full)
79. Atkinson S, Sieffert E, Bihari D: A prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial of enteral immunonutrition in the critically ill. *Guy's Hospital Intensive Care Group* [see comments]. *Crit Care Med.* 1998; 26: 1164-72

80. Galban C, Montejo JC, Mesejo A, Marco P, Celaya S, Sanchez-Segura JM, Farre M, Bryg DJ: An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2000; 28: 643-8
81. Jones C, Palmer TE, Griffiths RD: Randomized clinical outcome study of critically ill patients given glutamine-supplemented enteral nutrition. *Nutrition* 1999; 15: 108-15