

Nutriční podpora nemocných s transplantací krvetvorných buněk

Miroslav Tomáška

Interní hematologická klinika LF MU a FN Brno

Transplantace krvetvorných buněk je zatížena vysokým rizikem narušení nutričního stavu. Přítomnost podvýživy již před zahájením přípravy znamená až dvojnásobné zvýšení rizika transplantační mortality. Zejména po myeloablativní přípravě dochází k těžkému katabolismu a hluboké depresi imunity. Preferovanou formou nutriční podpory v období dřeňového útlumu je parenterální výživa s vysokým obsahem aminokyselin. U myeloablativní přípravy je obvykle zahajována brzy po převodu štěpu. Při vzniku komplikací, zejména závažných infekcí nebo při rozvoji nemoci štěpu proti hostiteli, je nezbytná systematická nutriční podpora využívající různých forem podání umělé klinické výživy.

Klíčová slova: transplantace krvetvorných buněk, nutriční podpora, parenterální výživa, glutamin.

Nutrition support in patients after stem cell transplantation

Stem cell transplantation frequently bears a high risk of nutritional disturbances. The presence of undernutrition before conditioning almost doubles the risk of transplant related mortality. Myeloablative preparation above all leads to severe catabolism and profound depression of immunity. Preferred form of nutrition support during aplasia has been parenteral nutrition containing high amount of amino acids. In myeloablative conditioning this is usually started early after graft infusion. In complications, especially in serious infections or after occurrence of graft versus host disease, it is necessary to provide systematic nutrition support with the use of various forms of artificial nutrition.

Key words: stem cell transplantation, nutrition support, parenteral nutrition, glutamine.

Onkologie 2009; 3(3): 170–175

Úvod

Transplantace krvetvorných buněk (TKB) představuje léčebný postup, který je provázený vysokým rizikem narušení nutričního stavu nemocného. Zatímco dřívější práce směřovaly různé typy transplantací do jednoho hodnocení, musíme dnes z hlediska rizika vzniku podvýživy brát do úvahy zásadní rozdíly mezi transplantací autologní a alogenní (1).

Autologní TKB je spojena s nízkou mortalitou do 5 %, avšak s menším podílem vyléčených nemocných. Alogenní transplantace přináší navíc imunitní efekt kontroly nádorového růstu, což ale na druhé straně může indukovat až fatální nemoc štěpu proti hostiteli (GvHD) s nárůstem transplantační mortality. Použití vysokodávkových myeloablativních přípravných režimů před alogenní TKB představuje nejvyšší riziko narušení nutričního stavu.

Metabolické změny po myeloablativní přípravě

Vysokodávková cytotoxická terapie, často zahrnující i celotělové ozáření, má závažné důsledky pro zažívací trakt i metabolismus nemocného. Ve většině případů dochází k omezení perorálního příjmu stravy, ke vzniku mukozitidy zažívacího traktu s narušením střevní slizniční bariéry,

rozvíjí se těžký katabolismus a hluboká porucha imunitního stavu. Rozpad svalových bílkovin a vystupňovaná glukoneogeneze z uvolněných aminokyselin jsou dále potencovány vznikem infekčních komplikací a mohou být ještě více umocněny rozvojem akutní nemoci štěpu proti hostiteli a podáváním kortikosteroidů při její léčbě (2). V důsledku toxického poškození střevní sliznice dochází k poklesu vstřebávání živin, zejména aminokyselin, jejichž transport přes membránu je významně narušen. Polovina pacientů má zjištěné známky proteiny ztrácející enteropatie (3).

Výsledkem těchto metabolických a střevních změn je univerzální negativita dusíkové bilance. Pokles hladin plazmatických bílkovin je dále potencován retencí tekutin při veno-okluzivní chorobě jater nebo při hydratační terapii u sepse.

Narušení energetického metabolismu se projevuje vzestupem glykémie a triglyceridémie, na němž se podílí i léčba cyklosporinem A. Porucha vstřebávání se týká i vitaminů a stopových prvků, jejichž ztráty mohou být dále potencovány při průjimech. Deficit zinku v organizmu koreluje s mortalitou po TKB (2).

Popsané změny jsou podstatně méně vyjádřeny po nemyeloablativních přípravných režimech a také po autologní TKB.

Vliv nutričního stavu na výsledek léčby

Malnutrice je nezávislým rizikovým faktorem mortality po TKB (4). Několik klinických studií, posuzujících nutriční stav nemocného podle hodnoty indexu tělesné hmotnosti (BMI), ukazuje, že riziko časně mortality narůstá jak s narůstající, tak zejména s klesající hodnotou tohoto indexu.

V největší dosud provedené klinické studii bylo v Seattlu u 2 238 většinou alogenně transplantovaných pacientů zjištěno nejvyšší procento přežívajících v den 150 po převodu štěpu u nemocných s hodnotami BMI v rozmezí 95–145 % ideální tělesné hmotnosti, zatímco nejnižší procento přežívajících bylo ve skupině pacientů s výraznou podvýživou (BMI < 85 % ideální tělesné hmotnosti, což přibližně odpovídá BMI < 18,7 kg/m²) (p = 0,0001). Relativní riziko smrti v den 150 bylo u podvyživených pacientů dvakrát vyšší než u nemocných s normálním BMI. Ve skupině nemocných s nadváhou (BMI > 145 % ideální tělesné hmotnosti) bylo přežívání sníženo pouze nevýznamně (5).

Nemocní ve špatném nutričním stavu mají delší dobu do přihojení. V nedávno publikované malé studii 50 pacientů byl u nemocných s nízkou vstupní hodnotou BMI (< 18,5 kg/m²)

zjištěn čas do přihojení o 3 dny delší než u skupiny nemocných s normální hodnotou BMI ($p = 0,002$) (6).

Významným faktorem transplantačního rizika může být množství svalové hmoty, protože reprezentuje obsah tělesných bílkovin. Pediatričtí nemocní s nízkou vstupní hodnotou svalové rezervy bílkovin (sonograficky měřená tloušťka čtyřhlavého svalu vztažená na tělesný povrch) měli signifikantně vyšší mortalitu po TKB než nemocní s vyšší hodnotou ($p = 0,01$). Přestože rozdíl byl způsoben především častějším relapsem maligního onemocnění, autoři neshledali podstatný vliv nádoru a uvedený rozdíl vysvětlují narušením imunity již před transplantací a vyvozuji doporučení pro včasné zahájení nutriční podpory (7).

Špatný nutriční stav se signifikantně sdružuje s prodloužením doby hospitalizace po TKB. Ve studii 66 převážně autologně transplantovaných pacientů (90%) byla malnutrice silnějším předpovědním faktorem délky hospitalizace než diagnóza onemocnění nebo přípravný režim. U nemocných s podvýživou byl patrný trend k vyšší mortalitě (20% versus 2%, $p = 0,059$) (8).

Vliv nemoci štěpu proti hostiteli na nutriční stav

Akutní GvHD je charakteristická výraznou zánětlivou odpovědí s cytokinovou bouří, která vzniká častěji na terénu předcházejícího závažného postižení zažívacího traktu již v důsledku přípravného režimu. Vysoké nároky na živiny kontrastují se sníženým příjmem stravy při nechutenství a s poruchou vstřebávání živin při průjemech (9).

U nemocných s aktivní chronickou GvHD je typická výrazná ztráta hmotnosti, která může předcházet diagnóze této komplikace. Vzestup klidového energetického výdeje částečně odpovídá zánětlivé odpovědi, dochází ke snížení příjmu stravy a k malabsorpci živin se zvýšenou intestinální permeabilitou. Hubnutí může pokračovat navzdory podávané nutriční podpoře. U nemocných se současným postižením několika orgánů je ztráta hmotnosti zvláště výrazná a pokračuje progresivně v těch případech, kde nemocní nepřežijí (10).

Výsledky nutriční podpory

Výsledky dosud provedeného nutričního výzkumu jsou zatíženy faktem, že velká část dosud provedených klinických studií se zabývala skupinami všech transplantovaných pacientů bez dostatečného zohlednění typu transplantace. Studie s parenterální výživou (PV) mají navíc čet-

né nedostatky, takže není možno jednoznačně definovat její přínos.

Dnes již klasická studie Weisdorfové z roku 1987, provedená u 137 nemocných s různými typy TKB (55% alogenních), prokázala, že profylaktická PV podávaná od začátku přípravy u dobře živých pacientů má příznivý efekt na dlouhodobé ukazatele, jako je celkové přežívání a přežívání bez relapsu (3).

Další studie však nedokázaly jednoznačně potvrdit uvedené závěry (11). Zejména u autologní TKB neměla profylaktická PV proti perorální stravě významný vliv ukazatele, jakými byly výskyt infekcí, doba do přihojení, délka hospitalizace a přežívání nemocných, i když se podařilo udržet nutriční stav včetně netukové tělesné hmoty (12). Srovnání PV s enterálním nutričním programem neprokázalo jednoznačnou přednost PV ani po alogenní TKB (11).

Na druhé straně je PV prokazatelně účinná v udržení tělesné hmotnosti po TKB. U nemocných po autologní i alogenní TKB dostatočovala parenterální nutriční intervence s úhradou celkové energie ve výši 94% potřeby k udržení tělesné hmotnosti, ale rozsah svalové hmoty, měřený sonograficky na stehně, přesto během prvního měsíce po TKB signifikantně klesl o 11% ($p = 0,01$). Většina nemocných měla v této době minimální tělesnou aktivitu a restaurace svalové hmoty pak trvala dalších 5 měsíců (7).

Částečným vysvětlením omezeného efektu PV po TKB je arteficiální střevní klid, často přítomná zvýšená glykémie při nadměrné rychlosti přívodu živin v podmínkách metabolického stresu a chybění glutaminu v PV standardního složení.

Glutamin

Glutamin je podmíněně esenciální aminokyselinou v podmínkách kritického stavu. Standardní PV neobsahuje žádný glutamin a jeho vznik v organismu z podávané kyseliny glutamové je velmi omezený. PV obohacená o glutamin má pozitivní vliv na dusíkovou bilanci a v klinických studiích byl prokázán efekt v podobě snížení výskytu infekčních komplikací a zkrácení doby hospitalizace nejen u kriticky nemocných, ale také u nemocných po TKB (13, 14). Glutamin v PV neovlivnil přihojení štěpu, ale po přihojení měli nemocní v periferní krvi vyšší počty T lymfocytů (15). Dosud provedené klinické studie neprokázaly vliv glutaminu podaného parenterálně ani enterálně na průběh mukozitidy (16). Teoreticky může glutamin v PV přispět k udržení funkce jater v důsledku podpory tvorby antioxidantního intracelulárního

glutathionu. Tímto způsobem má glutamin potenciál v prevenci a snad i léčbě venookluzivní choroby jater (17).

U nemocných s autologní TKB nebyl v jedné malé studii prokázán významný přínos glutaminu při hodnocení mukozitidy ani doby hospitalizace, přičemž byl zaznamenán vyšší výskyt relapsu základní choroby (18). U nemocných s alogenní TKB s imunosupresivní léčbou methotrexátem byl zaznamenán vyšší výskyt, závažnost i trvání mukozitidy.

Obecně je v klinických studiích efekt glutaminu lépe doložen v PV, protože při enterálním podání je glutamin významně využíván střevem a jeho dostupnost pro meziorgánový transport dusíku je tak omezena.

Přestože vědecký průkaz efektu glutaminu v nutriční podpoře nemocných po TKB je v současné době omezený, jde o přirozeně se vyskytující aminokyselinu s velmi příznivým profilem nežádoucích účinků i ve vysokých dávkách, což je považováno za dostačující argument pro použití glutaminu v PV u komplikovaných nemocných s TKB.

Nutriční potřeba nemocných po TKB

Je zajímavé, že energetický výdej měřený nepřímou kalorimetrií u nemocných po alogenní transplantaci klesl v době dřevňové aplázie o 7,3% původní hodnoty, změřené před zahájením přípravného režimu. Tento efekt nebyl pozorován u autologní transplantace, kde energetický výdej stoupl o 11,5%, snad vlivem podávaného leukocytárního růstového faktoru (19). Tato data je možno interpretovat jako fakt, že samotná nekomplikovaná TKB nezvyšuje významně potřebu energie.

Energetická potřeba nemocných po TKB je obvykle kalkulována v rozmezí 130–150% bazálního energetického výdeje dle Harris-Benediktovy rovnice (2, 19).

Tuk jako zdroj energie v PV je bezpečný, a proto je od počátku podávání indikována balancovaná dodávka všech tří hlavních živin. Preferována je tuková emulze obsahující vedle dlouhořetězcových také mastné kyseliny o střední délce řetězce (MCT). Teoretickou výhodou MCT je, že rychleji poskytují energii, a tím mají větší proteiny šetřící efekt, v organismu nejsou akumulovány a nejsou zdrojem prostaglandinů a leukotrienů, jejichž nadbytek může mít negativní vliv na imunitu. V poslední době jsou k dispozici vícenosložkové tukové emulze obsahující n-3 nenasycené mastné kyseliny, které mají protizánětlivý efekt a podporují některé imunitní

funkce. Tuková emulze by měla pokrývat asi 30 % celkové energie.

Potřeba aminokyselin v PV je při katabolickém stavu po TKB obecně vysoká. Obvyklá dávka aminokyselin v PV se pohybuje v rozmezí 1,5–2,0 g/kg hmotnosti (2).

Mikronutrienty jsou obvykle dodávány v množství odpovídajícím obvyklé denní potřebě. V rámci parenterální výživy však jsou obecně doporučeny vyšší dávky vitaminů rozpustných ve vodě (např. u vitaminu C jde o dávku 200 mg/den), částečně z důvodu jejich možné ztráty při prolongované infuzi nemocnému. Ze stopových prvků je nezbytné substituovat zinek, selén, měď, chróm a mangan (2). Zejména u nemocných s průjmy je nutno předpokládat zvýšené ztráty stopových prvků.

Nutriční podpora nemocných po TKB

Cílem nutriční podpory u nemocných s TKB je zabránit ztrátě netukové tělesné hmoty, zabránit dysbalanci elektrolytů, zlepšit komfort pacienta a zvýšit šanci na přežití těch nemocných, kteří nejsou schopni delší dobu dostatečně jíst a vstřebávat živiny. Potřeba nutriční podpory významně závisí na použitém přípravném režimu, jehož gastrointestinální toxicitu by každé transplantaci pracoviště mělo průběžně sledovat. Protože je obtížné hodnotit stupeň poškození sliznice střeva, a tím i integritu zažívacího traktu, je k posouzení používáno zástupných projevů, jako jsou míra postižení orofaryngeální sliznice a intenzita průjmu.

V důsledku častého postižení zažívacího traktu a pro obtíže se získáním a udržením enterálního nutričního přístupu v období hlubokého dřeňového útlumu je ve většině transplantacích center převažujícím přístupem nutriční podpory PV (20).

Za indikace k zahájení nutriční podpory lze považovat buď proteino-energetickou malnutrici přítomnou již před transplantací nebo významný přetrvávající pokles příjmu stravy nebo hubnutí v potransplantačním období.

Otázka načasování nutriční podpory je různými autory řešena rozdílně. Kromě již přítomné malnutrice se přístupy pohybují od profylaktické parenterální výživy pro všechny pacienty s alogenní TKB až po zahájení PV po poklesu hmotnosti o více než 10 % od zahájení transplantace léčby.

Podle jednoho z publikovaných přehledů je umělá klinická výživa nutná u všech pacientů s myeloablativní přípravou, obvykle od prvního dne po převodu štěpu. Při těžké mukozitidě je

preferována PV. U nemyeloablativních režimů vzniká potřeba nutriční podpory až po poklesu příjmu stravy pod 60 % energetické potřeby, pokud nemocný nemá známky malnutrice (4).

Při použití přísnějších kritérií pro úplnou PV byla tato nezbytná pro 37 % nemocných s maligními lymfomy léčenými autologní TKB, ale pro plných 92 % nemocných s HLA neidentickou alogenní TKB (2).

Vzhledem k tomu, že podle většiny autorů je umělá klinická výživa nezbytná u všech nemocných s již přítomnou podvýživou, je doporučeno rutinní hodnocení nutričního stavu u každého pacienta před plánovanou TKB a následně pak v potransplantačním období až do obnovení plného příjmu stravy.

Vlastní zkušenosti s nutriční podporou u TKB

Podle našich zkušeností je u nemocných s preexistující podvýživou na místě systematická nutriční příprava ještě před zahájením TKB. U každého pacienta s plánovanou TKB by mělo být provedeno zhodnocení rizika podvýživy před zahájením přípravného režimu, nejlépe standardním způsobem podle doporučení České onkologické společnosti z roku 2007 (Nutriční rizikový screening pro onkologické pacienty).

Z širšího pohledu začíná nutriční péče již v průběhu přípravného režimu důraznou antiemetickou profylaxi, která musí pokrývat nejen akutní, ale i oddálené zvracení, a to se zvláštním zřetelem u nemocných s malnutricí. Při vysoce emetogenní chemoterapii je dnes indikována antiemetická trojkombinace inhibitoru 5-HT₃ receptorů, dexametazonu a inhibitoru NK1 receptorů (aprepitant). U mnoha nemocných je navíc vhodná kombinace s anxiolytikem (alprazolam). Antiemetika je ve většině případů třeba podávat nejen každý den cytotoxické léčby, ale i následující 3–7 dnů po jejím skončení, s přednostním využitím dexametazonu k profylaxi oddáleného zvracení.

Od nástupu dřeňového útlumu je doporučena nízkomikrobiální strava, v případě vzniku průjmu navíc nízkolaktózová nebo i bezsezbytková, v každém případě však bohatá na bílkoviny.

Při alogenní TKB u pacienta v dobrém vstupním nutričním stavu je nutriční podpora zahajována při poklesu příjmu stravy pod 75 % potřeby (nebo obvyklého plného množství stravy daného pacienta) trvajícím déle než 5 dnů, a to zpočátku pomocí dietní rady podané nutriční terapeutkou doplněné tekutými nutričními suplementy formou popíjení (sipping).

Pokud se tímto způsobem nepodaří zvýšit objektivně hodnocený příjem živin nebo při poklesu příjmu pod 50 % potřeby energie nebo bílkovin po 2 dny po sobě, je zahajována parenterální nutriční podpora, přičemž pacient dále přijímá stravu a sipping podle tolerance. Parenterální výživa však není, až na výjimečné případy, podávána v době cytostatické léčby, a to vzhledem k závěrům dřívějších klinických studií, které prokázaly vyšší riziko infekčních komplikací takto uspořádané nutriční podpory.

U nemocných s již přítomnou podvýživou je parenterální výživa podávána od prvního dne po převodu štěpu, pokud tito nemocní nemají prokazatelně plný příjem stravy. Parenterální výživa je dále indikována u všech nemocných, kteří v průběhu transplantace léčby zhubnou více než o 5 % vstupní suché tělesné hmotnosti.

Úloha nutriční podpory výrazně narůstá při vzniku potransplantačních komplikací, zejména závažných infekcí nebo při rozvoji akutní nebo chronické GvHD a také v rámci intenzivní péče.

Literatura

1. Lenssen P, Bruemmer B, Saundra NA and McDonald GB. Nutrient support in hematopoietic cell transplantation. *J Parenteral Enteral Nutr* 2001; 25: 219–228.
2. Masszi T. Nutritional and metabolic support. In: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T. *Haematopoietic stem cell transplantation. The EBMT handbook*. Paříž 2004; 119–125.
3. Weisdorf SA, Lysne J, Wind D, et al. Positive effect of prophylactic total parenteral nutrition on long-term outcome of bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987; 43: 833–838.
4. Raynard B, Nitenberg G, Gory-Delabaere G, et al. Summary of the standards, options and recommendations for nutritional support in patients undergoing bone marrow transplantation (2002). *Brit J Cancer* 2003; 89(Suppl 1): S101–S106.
5. Deeg HJ, Seidel K, Bruemmer B, Pepe MS and Appelbaum FR. Impact of patient weight on non-relapse mortality after marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 461–468.
6. Hadjibabae M, Iravani M, Takhizadeh M, et al. Evaluation of nutritional status in patients undergoing hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42: 469–473.
7. Taskinen and Saarinen UM. Skeletal muscle protein reserve after bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18: 937–941.
8. Horsley P, Bauer J, Gallagher B. Poor nutritional status prior to peripheral blood stem cell transplantation is associated with increased length of hospital stay. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 1113–1116.
9. Mattsson J, Westin S, Edlund S, Remberger M. Poor oral nutrition after allogeneic stem cell transplantation correlates significantly with severe graft-versus-host-disease. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38: 629–633.
10. Browning B, Thormann K, Seshadri R, et al. Weight loss and reduced body mass index: a critical issue in children with multiorgan chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2006; 35: 527–533.
11. Arfons LM and Lazarus HM. Total parenteral nutrition and hematopoietic stem cell transplantation: an expensive placebo? *Bone Marrow Transplant* 2005; 36:281–288.

12. Roberts S, Miller J, Pineiro L and Jennings L. Total parenteral nutrition vs oral diet in autologous hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32: 715–721.
13. Ziegler TR, Young LS, Benfell K, et al. Clinical and metabolic efficacy of glutamine supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, controlled study. *Ann Internal Med* 1992; 116: 821–828.
14. Muscaritoli M, Grieco G, Capria S, Iori AP, and Fanelli FR. Nutritional and metabolic support in patients undergoing bone marrow transplantation. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 183–190.
15. Ziegler TR, Bye RL, Persinger RL, et al. Effects of glutamine supplementation on circulating lymphocytes after bone marrow transplantation: a pilot study. *Am J Med Sci* 1998; 315: 4–10.
16. Schloerb PR, and Skikne BS. Oral and parenteral glutamine in bone marrow transplantation: a randomized, double-blind study. *J Parenteral Enterol Nutr* 1999; 23: 117–122.
17. Bongers T, Griffiths RD, McArdle A. Exogenous glutamine: The clinical evidence. *Crit Care Med* 2007; 35: S545–S552.
18. Pytlík R, Beneš P, Patorková M, et al. Standardized parenteral alanyl-glutamine dipeptide supplementation is not beneficial in autologous transplant patients: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30: 953–961.
19. Chamouard Cogoluenhes V, Chambrier C, Michallet M, et al. Energy expenditure during allogeneic and autologous bone marrow transplantation. *Clin Nutrition* 1998; 17: 253–257.
20. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2006; 25: 245–259.

doc. MUDr. Miroslav Tomiška, CSc.

Interní hematoonkologická klinika LF MU a FN Brno

Jihlavská 20, 625 00 Brno

mtomiska@fnbrno.cz
