

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
LÉKAŘSKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

MUDr. Alice Sýkorová

**PROFYLAKTICKY PODÁVANÁ PARENTERÁLNÍ
VÝŽIVA A SUPLEMENTACE GLUTAMINEM PŘI
TRANSPLANTACI PERIFERNÍCH KMENOVÝCH
BUNĚK A KOSTNÍ DŘENĚ**

DISERTAČNÍ PRÁCE

HRADEC KRÁLOVÉ

2005

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
LÉKAŘSKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

MUDr. Alice Sýkorová

**Profylakticky podávaná parenterální výživa a suplementace
glutaminem při transplantaci periferních kmenových buněk
a kostní dřeně**

Doktorský studijní program vnitřní lékařství

DISERTAČNÍ PRÁCE

Školitel:

Doc. MUDr. Jiří Horáček, CSc.

II. interní klinika – oddělení klinické hematologie

Fakultní nemocnice v Hradci Králové

Hradec Králové

2005

Obsah

1	TEORETICKÁ ČÁST	4
1.1	MALNUTRICE A PODPŮRNÁ METABOLICKÁ PÉČE	4
1.1.1	<i>Transplantace krvevorných buněk.....</i>	<i>4</i>
1.1.2	<i>Příčiny a důsledky malnutrice.....</i>	<i>5</i>
1.1.3	<i>Podpůrná metabolická péče.....</i>	<i>10</i>
1.1.4	<i>Ostatní podpůrná péče.....</i>	<i>15</i>
1.2	GLUTAMIN	16
1.2.1	<i>Endogenní glutamin (gln).....</i>	<i>16</i>
1.2.2	<i>Exogenní glutamin.....</i>	<i>26</i>
2	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	38
2.1	ÚVOD	38
2.2	CÍL PRÁCE	39
2.2.1	<i>Úkoly.....</i>	<i>39</i>
2.3	SOUBOR NEMOCNÝCH A METODIKA	39
2.3.1	<i>Hospitalizační fáze - skupiny nemocných, typy PV, hodnocené parametry.....</i>	<i>39</i>
2.3.2	<i>Hodnocení léčebné odpovědi.....</i>	<i>51</i>
2.3.3	<i>Statistická analýza.....</i>	<i>55</i>
2.4	VÝSLEDKY	56
2.4.1	<i>Kontrolní K vs. profylaktická P skupina.....</i>	<i>56</i>
2.4.2	<i>Skupina s výživou a glutaminem A vs. skupina s výživou a bez glutaminu B.....</i>	<i>73</i>
2.5	DISKUSE	103
2.5.1	<i>Kontrolní K vs. profylaktická P skupina.....</i>	<i>103</i>
2.5.2	<i>Skupina s výživou a glutaminem A vs. skupina s výživou bez glutaminu B.....</i>	<i>108</i>
2.6	ZÁVĚR	112
2.7	SEZNAM LITERATURY	113
2.8	SEZNAM ZKRATEK	125

1 Teoretická část

1.1 Malnutrice a podpůrná metabolická péče

1.1.1 Transplantace krvetvorných buněk

Transplantace periferních kmenových buněk (TPKB) nebo kostní dřeně je léčebnou metodou, která se uplatňuje nejen v hematologii, ale též v léčbě solidních tumorů a v léčbě některých metabolických vrozených onemocnění. Dominující a rozšiřující se indikaci však představují maligní krevní onemocnění (mnohočetný myelom, ne – Hodgkinův lymfom, Hodgkinův lymfom, méně akutní leukemie) (80).

Podle dárce lze transplantace rozdělit na syngenní, alogenní a autologní. U syngenní transplantace je dárce jednovaječné dvojče. Převod kostní dřeně nebo periferních kmenových buněk (PKB) od jiného člověka se nazývá alogenní transplantace. U autologní transplantace je dárce kostní dřeně nebo PKB sám nemocný (80, 37). U všech druhů transplantace je nutné příjemce připravit k přijetí transplantátu potlačením jeho imunitních mechanismů silnou imunosupresí v tzv. přípravném chemo(radio)terapeutickém režimu. Tak se vytváří prostor pro autologní štěp či štěp dárce. Po převodu štěpu následuje peritransplantační období, ve kterém se může rozvinout řada komplikací. U nemocných autologně transplantovaných dochází k výrazným projevům toxicity přípravného režimu, po alogenní transplantaci je navíc nemocný ohrožen např. vznikem akutní reakce štěpu proti hostiteli (GVHD).

1.1.2 Příčiny a důsledky malnutrice

U hematologicky nemocných se může rozvinout malnutriční stav již v důsledku vlastního onemocnění ještě před přijetím do nemocnice, ale častěji dochází ke vzniku tzv. iatrogenní malnutrice až během hospitalizace přímo působením protinádorové léčby. Použití přípravných režimů před transplantací (intenzivní chemoterapie a radioterapie) a následně i samotná transplantace vedou často k funkčním a metabolickým změnám organismu, které nemocného ohrožují malnutricí a metabolickým rozvratem (71).

1.1.2.1 Mechanismy vedoucí k malnutrici

1.1.2.1.1 Nedostatečný perorální příjem

Častou příčinou nedostatečného perorálního příjmu bývá anorexie. Je definována jako příjem potravy nižší než 80% obvyklého množství. Anorexie je hlavní příčinou vzniku kachexie u většiny onkologicky nemocných.

Samotné onkologické onemocnění vede často k anorexii na podkladě humorálních mechanismů (38).

Chuť k jídlu může být dále snižována vlivem podávané cytostatické terapie. Chemoterapie může působit změny chuťového vnímání a toxicky působit na trávicí trakt se vznikem mukositivity gastrointestinálního traktu (GIT), kdy je narušena normální regenerační schopnost sliznic GIT a vážne jejich obnova. Sliznice trávicího traktu je pro rychlou buněčnou obnovu zvláště zranitelná, a tak výsledkem vedlejších účinků cytostatik může být zánět komplikovaný vznikem ulcerací. V dutině ústní se manifestuje bolestivou stomatitidou, která bývá často komplikována xerostomií danou účinkem cytostatik na slinné žlázy. Klinickým

korelátém mukositivity jícnu a žaludku je bolest, nevolnost a zvracení. I opožděné vyprazdňování žaludku a porucha pasáže GIT při mukositidě v důsledku atrofie sliznice a svaloviny GIT se spolupodílejí na rozvoji anorexie.

Chemoterapie může dále zpomalovat motilitu jícnu, snižovat tonus kardie, a tak se podílet na vzniku refluxní esofagitidy s průvodní anorexií. Na snížení příjmu živin se může dále uplatňovat složení nemocniční stravy, bolest, smutek, deprese nebo anxiozita (76).

1.1.2.1.2 Poruchy resorpce živin GIT

Postižení tenkého střeva cytostatiky (inhibice přirozené obnovy buněk epitelu) a následné komplikace vedou často k poruchám resorbce živin (malabsorbci). Nejtěžší změny na sliznicích vyvolávají antimetabolity a protinádorová antibiotika, zejména antracykliny (37).

1.1.2.1.3 Zvýšené ztráty živin

Ke zvýšené ztrátě nutrientů dochází při mukositidě jak horního, tak dolního GIT, kdy nemocní zvrací nebo mají průjmy. V extrémním případě může podání cytostatik způsobit až hemorhagické průjmy. V tlustém střevě může dojít asi u 5% nemocných k rozvoji kolitidy, která bývá nejčastěji lokalizována v oblasti céka a colon ascendens (37).

1.1.2.1.4 Metabolické abnormality

Také metabolismus onkologických nemocných je jiný než u zdravého jedince. V metabolismu sacharidů je zvýšena glukoneogeneze vlivem aktivity Coriho cyklu, dochází k insulínové rezistenci a následně ke zvýšenému obratu glukózy. V metabolismu proteinů je častý zvýšený katabolismus a u lipidů je častá zvýšená mobilizace mastných kyselin, pokles aktivity lipoproteinové lipázy a úbytek zásobního tuku (37, 75, 96). Důsledkem metabolických změn

bývá ztráta aktivní tělesné hmoty (negativní dusíková bilance, deplece hlavních intracelulárních iontů kalia K^+ , magnesia Mg^{2+} , fosforu P), dochází k přesunům tělesných tekutin, iontů a současně se objevuje horší funkční výkonnost některých systémů (dýchací svaly, imunitní systém, myokard).

1.1.2.1.5 Peritransplantační komplikace

Možnou příčinou vzniku malnutrice u TPKB se mohou stát stavy, které vznikají v peritransplantační době a souvisí s přihojením štěpu nebo jsou důsledkem neutropenie. Může se jednat jak o akutní, tak i pozdější komplikace (infekce, metabolické změny, venookluzivní nemoc, GVHD) (80).

1.1.2.1.5.1 Infekce

Infekce představují častou a velmi závažnou komplikaci při transplantační léčbě a bývají častou příčinou smrti. Hlavní příčiny vysoké incidence infekcí spočívají v poškození mechanické ochranné bariéry (zejména GIT), v neutropenii provázející polékový útlum kostní dřeně a v poruše normálních imunitních mechanismů (37). Poškození sliznic je často iatrogenní po léčbě cytostatiky, při dlouhodobějším zavedení žilních a močových katetrů, způsobené vlastním onemocněním nebo působením protinádorové terapie. Rozvojem neutropenie a poruchy granulocytárních funkcí po podání přípravných režimů dochází k oslabení protiinfekčních mechanismů a riziko infekce stoupá. Nejohroženější jsou nemocní s počtem neutrofilů pod $0,1 \cdot 10^9/l$. Porucha normálních imunitních funkcí může být způsobena vlastním onemocněním, ale může být i důsledkem protinádorové terapie. U imunosuprimovaných nemocných infekce probíhají odlišným způsobem. Často chybí lokální známky zánětu a někdy i chybí typické průvodní teploty. U celkově oslabených nemocných po transplantaci jsou

časté infekce způsobené tzv. oportunními patogeny, tj. organismy, které jsou u zdravých lidí běžnými komensály. Převládají infekce bakteriální a mykotické. Objevují se však i infekce virové a zvláště po alogenní transplantaci bývá často původcem plicní infekce *Pneumocystis carinii*.

Infekce jsou obvykle velmi těžké, rychle generalizují a projevují se jako sepse s nebezpečím rozvoje šoku. Komplikací může být syndrom respirační tísně (acute respiratory distress syndrome - ARDS), syndrom diseminované intravaskulární koagulace (DIC) a laktátová metabolická acidóza s ireverzibilním poškozením orgánů. Stav může dospět do fatálního stádia s multiorgánovým selháním s vysokou mortalitou. Současně je septický stav doprovázen katabolismem a akcelerací rozvoje malnutričního stavu (37, 38).

1.1.2.1.5.2 Metabolické komplikace

Mezi metabolické komplikace u hematologických malignit patří vodní a elektrolytové poruchy, metabolická acidóza a alkalóza, méně často hyperurikémie a tumor lysis syndrom.

Z vodních a elektrolytových poruch nejvíce hrozí snížení efektivního cirkulujícího volumu (ECV). K němu může dojít při celkové dehydrataci způsobené zvýšenými ztrátami tělních tekutin: gastrointestinální ztráty při mukositidě, renální ztráty (diuretika, toxické poškození), ztráty pocením (horečka). Velký problém v peritransplantačním období představuje zvýšený přestup intravaskulární tekutiny porušenou kapilární stěnou do intersticia (zejm. při sepsi) a její snížený návrat do cév (např. při hypoalbuminémii). Snížená cévní náplň vede k efektivní hypovolémii s poklesem TK a perfuze tkání.

V tomto základním rámci můžeme pozorovat také změny koncentrací jednotlivých iontů: hypo- či hypernatrémii, hypo- či hyperkalémii, hypomagnezémii a hyperkalcémii (32).

Metabolická acidóza hrozí při sepsi, šoku či dehydrataci. Alkalóza se často objevuje současně s hypokalémií a hypovolémií.

1.1.2.1.5.3 Venookluzivní choroba jater (VOD)

Méně častou příčinou malnutrice bývá VOD jater s okluzí centrilobulárních a sublobulárních jaterních žil, která vzniká po některých cytostatikách (merkaptopurin, cytosinarabinosid, vinkristin a nejčastěji dakarbazin) a často právě po vysokodávkové chemoterapii před transplantací (busulfan, BCNU). Projevuje se poškozením jater s elevací jaterních testů, bolestivou hepatomegalií, ikterem a někdy i jaterní encefalopatií (37).

1.1.2.1.5.4 Reakce štěpu proti hostiteli (GVHD)

Další příčinou malnutrice může být GVHD, která často komplikuje alogenní transplantace. Vznikne-li během několika hodin, hovoří se o hyperakutní GVHD, pokud se objeví do 3 měsíců od transplantace, jedná se o akutní GVHD. Výsledkem je těžké poškození tkání příjemce (KD, trávicí trakt) s klinicky manifestními horečkami, průjmy, elevací jaterních testů a kožními změnami.

1.1.2.2 Funkční důsledky malnutrice

Výše popsané stavy se často kombinují a mohou vést k závažné malnutrici, která se stává limitujícím faktorem pro přežití nemocného.

Ztráta aktivní tělesné hmoty se projevuje poklesem funkční výkonnosti všech orgánových systémů, nenápadnější bývá snížená

výkonnost svalstva (kosterního i myokardu) a imunitního systému (ve složce humorální i buněčné).

Zejména kombinace snížené kapacity dýchacího svalstva a imunosuprese může být pacientům osudná, neboť je ohrožuje smrtící bronchopulmonální infekcí.

Proto je nutné malnutrici a metabolickým komplikacím předcházet a pokud se objeví, důsledně je řešit.

1.1.3 Podpůrná metabolická péče

1.1.3.1 Hydratace, ionty, acidobazická rovnováha

V peritransplantačním období je důležité pečovat o hydrataci nemocného. Dostatečnou hydratací hradíme nejen ztráty, ale snažíme se zajistit cirkulující volum při zvýšeném úniku intravaskulární tekutiny do intersticia. Vzhledem k velkému úniku tekutiny do intersticia dochází často při hraničním naplnění cévního řečiště k výraznému intersticiálnímu edému. Ten se daří mobilizovat až při zlepšení celkového stavu pacienta (32).

Přiměřená hydratace je nutná k prevenci poškození ledvin při tumor lysis syndromu, pokud transplantujeme nemocné při aktivitě onemocnění. Nutná je korekce vzniklých minerálových poruch (viz výše) a acidobazické rovnováhy (32).

1.1.3.2 Nutriční podpora

1.1.3.2.1 Zajištění dostatečného perorálního příjmu

V rámci podpurné metabolické péče u transplantace se snažíme v peritransplantačním období co nejdéle udržet dostatečný perorální příjem potravy. Zvyšujeme apetit a upravujeme konzistenci stravy. Je povolána dietní sestra, která poskytne možnost výběrové stravy a sleduje příjem živin. Při polykacích obtížích je nutné zajistit vhodnou tekutou stravu.

Při nedostatečném perorálním příjmu je indikována nutriční podpora formou enterální výživy (EV) nebo častěji parenterální výživy (PV) (2, 5, 20, 30, 31, 96, 97).

1.1.3.2.2 Enterální výživa

Enterální výživu je možné realizovat jen za podmínek anatomické a funkční integrity GIT. Tento druh výživy je proto u transplantovaných nemocných kvůli anorexii, zvracení a pocitu plnosti žaludku během léčby v důsledku mukositivity GIT velmi často limitován (2). Někdy se při přechodu z dietních úprav uplatní sipping některého přípravku určeného pro EV. Jejich předností proti tekuté dietě je, že zaručeně neobsahují laktózu ani glutén a jsou optimálně upraveny pro rychlé vstřebávání živin. Přesto jejich snášenlivost vzhledem k celkovému stavu pacienta při rozvoji GIT komplikací rychle klesá. EV podávaná sondou se v peritransplantačním období prakticky neuplatňuje vůbec. Ve studiích týkajících se problematiky transplantací PKB bylo navíc prokázáno, že enterálně dosažitelný příjem nemocných je pouze 43 % parenterálního, a proto řada nemocných musí dostávat alespoň doplňkovou PV (74).

1.1.3.2.3 Parenterální výživa

PV indikujeme při poklesu perorálního příjmu pod 50% celkové potřeby nemocného. Nutriční podpora při transplantaci je spojena s několika zvláštnostmi (32). Ve fázi chemoterapie a neutropenie je zvýšená energetická potřeba, na níž se podílí toxické poškození orgánů, katabolismus a možná infekce. Energetická potřeba nemocného se pohybuje kolem 30-35 kcal/kg.den nebo ji lze odhadnout dle výpočtu bazálního energetického výdeje (BMR) dle formule Harrisa a Benedicta a vynásobeného koeficientem 1,3. Ojediněle je možno využít k měření energetické potřeby indirektní kalorimetrii. Tato metoda je náročnější na čas i přístroj, ale je využívána zejména k výzkumnému účelu. V peritransplantačním období dochází zpravidla k negativní dusíkové bilanci i přes vyšší příjem bílkovin nebo aminokyselin. To souvisí se zvýšeným proteokatabolismem. Přívod aminokyselin by proto neměl být v této fázi vyšší než 2 g/kg.den. Vzhledem k inzulinorezistenci a akcelerované glukoneogenezi bývá také snižená tolerance cukrů, proto vyšší přívod glukózy často vede k hyperglykémii. Rychlost přívodu glukózy by proto neměla přesáhnout 5-6 g/kg.den, při hyperglykémii je doporučeno podávat inzulin. Stejně tak využití lipidových emulzí je limitováno poklesem aktivity lipoproteinové lipázy, proto se podává nejvýše 0,5-1 g/kg.den. Tolerance jednotlivých substrátů musí být monitorována a jejich přívod musí být regulován podle aktuálních laboratorních hodnot (glykemie, glykosurie, TAG, urea v séru a v moči, event. dusíková bilance). Součástí monitorování nemocného s PV je i sledování minerálů v séru a v moči, dalších dusíkatých katabolitů (kreatinin, kyselina močová) a jaterních testů (bilirubin, ALT, AST, GMT, ALP).

PV standardního složení obsahuje v denní dávce 1,3 – 1,8 g/kg.den aminokyselin, lipidy tvoří max. 30% a cukry (glukóza) asi 50-60% celkové energie. Ionty a voda se dodávají dle potřeby. Vitamíny se stopovými prvky se podávají dle doporučených denních dávek u dlouhodoběji podávané výživy (30, 31). Specifický přístup z pohledu nutriční vyžadují některé stavy komplikující TPKB - poškození jater, ledvin, plic (97).

V dostupných literárních pramenech není dosud jednoznačně určeno, jak koncipovat podpůrnou metabolickou péči u onkologicky a hematoonkologicky nemocných podstupujících transplantaci krvetvorných buněk. V 80. letech byl prokázán benefit profylakticky podávané PV u nemocných podstupujících transplantaci kostní dřeně. Weisdorfová et al. publikovala r. 87 výsledky velké randomizované studie (soubor 137 nemocných). Poukázala především na významné rozdíly v přežívání a v období do relapsu ve skupině s profylakticky podávanou PV (signifikantně delší doba přežití a delší doba do relapsu u profylaxe). Soubor nemocných byl však značně heterogenní - zahrnoval dospělé i děti, autologně i alogenně nemocné, hematoonkologicky, onkologicky i neonkologicky nemocné. Proto nelze vytvořit jasné závěry pro jednotlivé podskupiny nemocných. Přesto tato práce zdůrazňuje uplatnění profylaktické PV zejména u alogenních transplantací (83, 84, tabulka č. 1).

Vzhledem k tomu, že práce s tematikou profylaktické nutriční podpory u transplantovaných nemocných jsou ojedinělé a v problematice nejsou jasné koncipované závěry, stalo se toto téma předmětem naší studie (viz níže).

Tabulka 1 Studie profylakticky podávané PV u hematoonkologicky a onkologicky nemocných podstupujících transplantaci PKB nebo KD

Autor práce, rok	Druh transplantace	Pacienti (n)	Efekt profylaktické PV	Efekt profylaktické PV po propuštění
Weisdorf SA, 1987 ⁸³	Alogenní + autologní	137	Ano, dlouhodobý	Lepší 2 – leté celkové přežití a přežití bez známek onemocnění u skupiny s profylaktickou PV

1.1.4 Ostatní podpůrná péče

Pro úplnost obrazu podpůrné péče o nemocné s TPKB připojujeme ještě stručnou zmínku o dalších metodách, které metabolickou a nutriční péči doplňují. Mnohé dříve často limitující metabolické komplikace se těmito metodami daří ovlivnit preventivně či léčebně.

Zvracení po přípravných režimech tlumíme antiemetiky (setrony). Toxicita přípravných režimů na trávicí trakt se snižuje podáváním preparátů potlačujících sekreci HCl (inhibitory H₂ receptorů, blokátory protonové pumpy). Od pocitů plnosti někdy mohou ulevit prokinetika. Poruchy motility tlustého střeva (průjmy) se po vyloučení infekční příčiny tlumí symptomaticky antidiarhoiky. U bolestivé mukositivity mají místo středně silná až silná analgetika.

Ke zkrácení doby agranulocytózy se indikuje růstový faktor granulocytů (G-CSF) filgrastim. Podává se několik dnů po převedení štěpu až do doby, než absolutní počet neutrofilů (ANC) zregeneruje na hodnotu kolem $1,10^9/l$. Kratším obdobím agranulocytózy se snižuje riziko rozvoje infekce v neutropenii a zkracuje se i trvání slizniční mukositivity.

Prokázaná infekce se léčí antibiotiky, antimykotiky a antivirotiky cíleně, neboť vedlejším účinkem antibiotik mohou být dyspepsie horního i dolního typu (zvracení, průjmy). Výjimkou je febrilní neutropenie, kdy se podává antibiotická terapie empiricky a k cílené antibiotické volbě se přistupuje až po zjištění eventuálního infekčního agens.

1.2 Glutamin

1.2.1 Endogenní glutamin (gln)

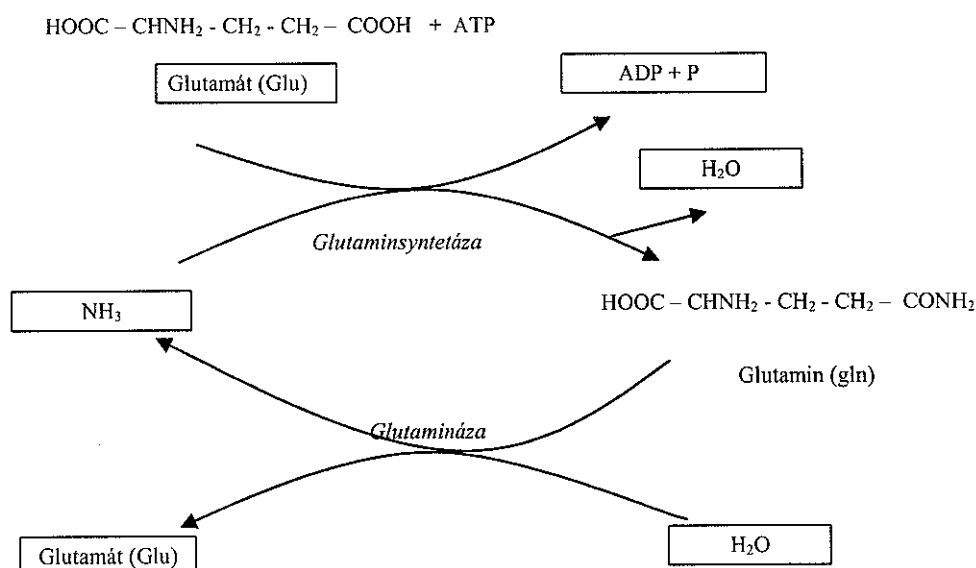
1.2.1.1 Charakteristika glutaminu

Glutamin (gln) ($\text{NH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CHNH}_2\text{COOH}$) je polární aminokyselinou. Jedná se o amid kyseliny glutamové a patří k podmíněně esenciálním aminokyselinám (46, 96, 97). Glutamin má z aminokyselin nejvyšší koncentraci v krvi (0,57 mmol/l) i ve volném poolu v buňkách (ve svalu 19,45 mmol/l) (97). V extracelulární tekutině tvoří téměř čtvrtinu všech volných aminokyselin (16).

1.2.1.2 Metabolismus glutaminu

V konečné fázi metabolismu glutaminu se uplatňují dva enzymy – glutamin syntetáza a glutamináza (16, 78, 82, 85, 97) – viz obr. č. 1.

Obrázek 1 Syntéza a rozklad endogenního glutaminu



1.2.1.3 Syntéza glutaminu

Produkce glutaminu se soustřeďuje zejména do kosterního svalstva, plic, tukové tkáně a jater. Syntéza glutaminu je katalyzována enzymem glutamin syntetázou, přičemž syntéza amidové vazby glutaminu je umožněna účastí ATP. Část glutaminu se tvoří z glutamátu, soli (anionu) kyseliny glutamové, která zaujímá v metabolismu aminokyselin jedno z nejdůležitějších postavení. Glutamát se tvoří především transaminací alfa – ketoglutarátu a dále z aminokyselin argininu, prolinu a histidinu.

Ve svalstvu se část glutaminu syntetizuje z rozvětvených aminokyselin valinu, leucinu a izoleucinu uplatněním jejich aminoskupin (97).

1.2.1.4 Uvolňování glutaminu a jeho potřeba

V zátěžovém stavu, zejména u kritických nemocných, se gln uvolňuje do oběhu z tkání, kde jsou jeho velké zásoby. Jedná se převážně o svalovou a částečně plicní tkáň (29, 93).

1.2.1.5 Meziorgánový přesun glutaminu

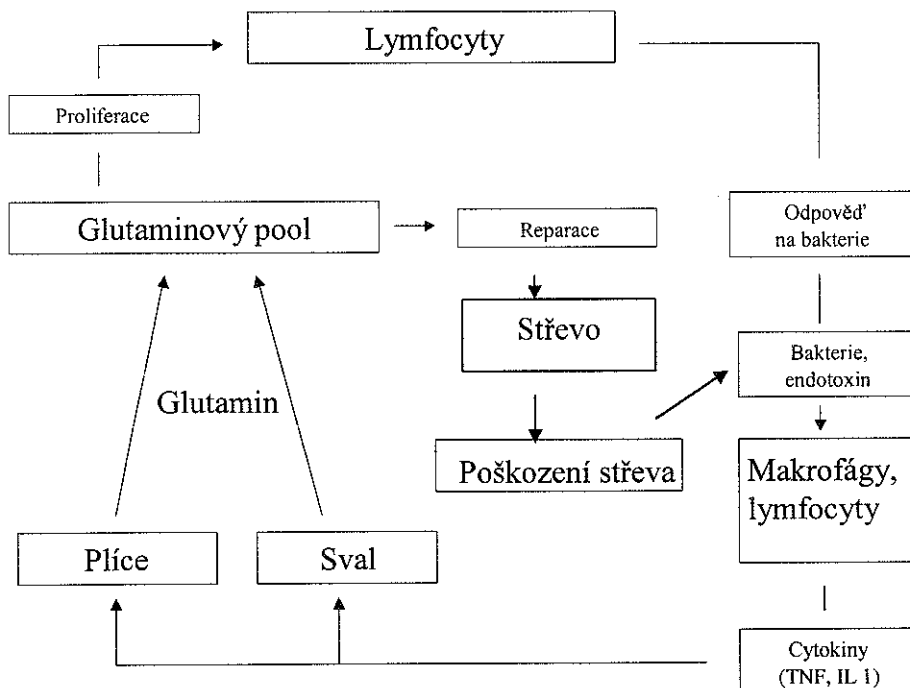
1.2.1.5.1 Meziorgánový přesun glutaminu za fyziologických podmínek

Za normální situace je gln využit zejména tkáněmi s rychlým procesem buněčného dělení. Mezi tkáně, které přijímají gln tak patří střevní sliznice, kostní dřeň a lymfatická tkáň. Ledviny využívají gln ke kompenzaci acidozy, játra k tvorbě urey. Gln je mobilizován ze svalstva a plic do krevního oběhu, odkud je transportován převážně do buněk trávicího traktu a ledvin.

1.2.1.5.2 Meziorgánový přesun glutaminu v zátěži

V kritických stavech (nejčastěji v sepsi, šoku) vede uvolnění toxických látek a endotoxinů do krevního oběhu k aktivaci lymfocytů a makrofágů. Dochází k uvolňování cytokinů (interleukiny, TNF), které spouštějí systémovou odpověď. Prostřednictvím hypofýzy a nadledvin stimuluje uvolnění glutaminových zásob ze svalstva a plic (69), zvyšuje se jeho syntéza (93). Zvýšená dodávka uvolněného glutaminu do střeva je nutná k reparaci střevní sliznice, a tím i střevní bariéry, s cílem zamezit translokaci bakterií do krevního oběhu – viz obr. č. 2. Současně se zlepšuje proliferace buněk kostní dřeně a lymfatické tkáně jako obranná reakce proti infekci. V játrech se zvyšuje syntéza proteinů akutní fáze. Zvyšuje se svalový katabolismus, gln se využívá k tvorbě glukózy v ledvinách a k syntéze glutathionu (GSH) se zlepšením antioxidační aktivity organismu.

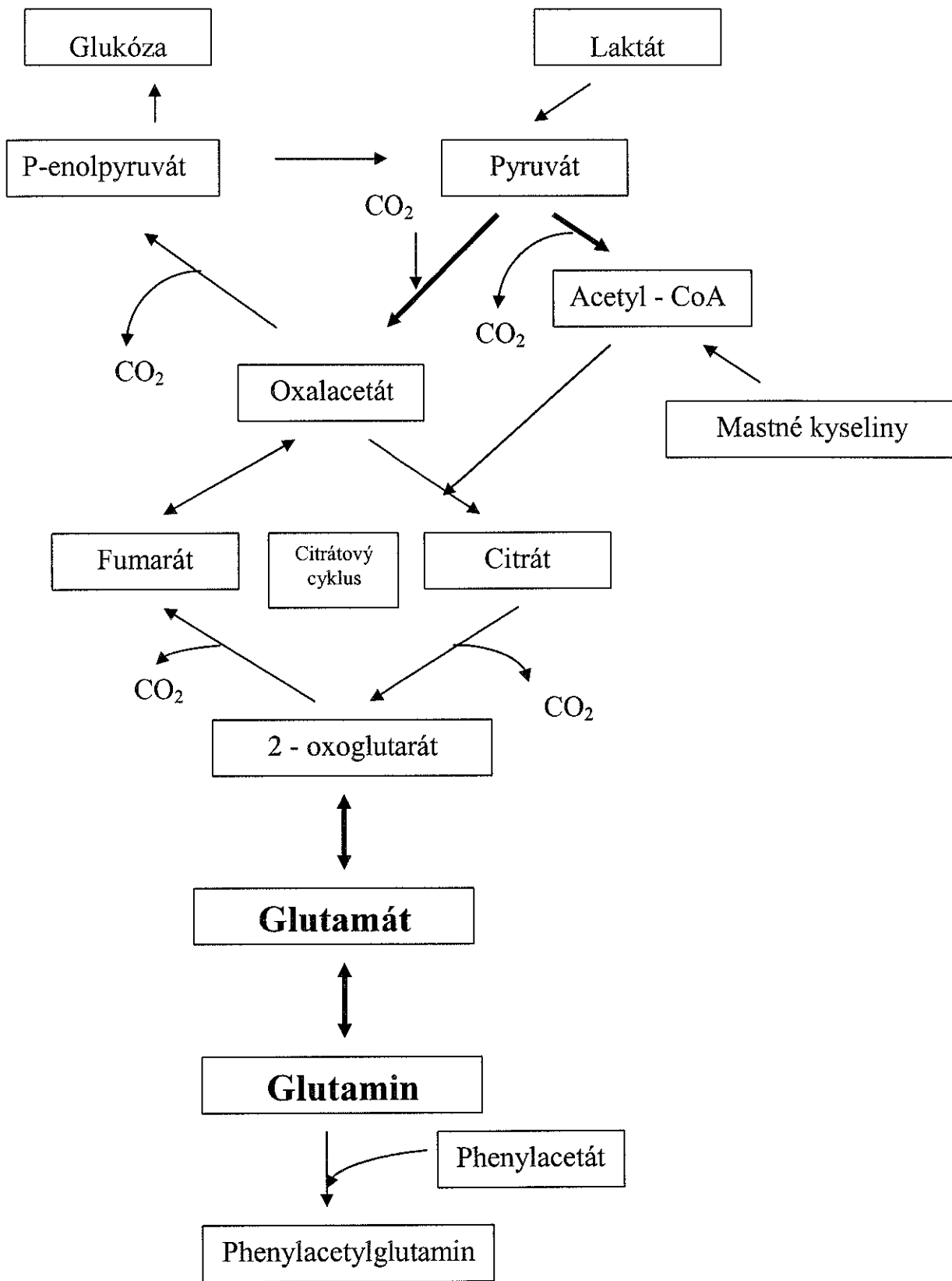
Obrázek 2 Mobilizace glutaminu při poškození střeva (97)



1.2.1.6 Rozklad glutaminu

Degradace glutaminu se děje převážně v lymfocytech, tenkém střevě a v ledvinách, kde je vysoký obsah katalyzujícího enzymu glutaminázy. Glutamináza odštěpuje z glutaminu amonný iont a podílí se tak na tvorbě glutamátu. Produktem transaminace glutamátu je alfa – oxoglutarát, který je univerzálním akceptorem aminoskupiny při transaminačních pochodech. Alfa – oxoglutarát je přímo napojen na Krebsův (citrátový) cyklus, čímž gln může zasahovat do metabolismu sacharidů (resyntéza sacharidů z oxalacetátu) i tuků (resyntéza tuků z acetyl koenzymu A) (58, 94). Pokud je cesta rozkladu glutaminu ukončena plnou oxidací 2 – oxoglutarátu v citrátovém cyklu, využívá se vzniklé energie – viz obr. č. 3 (16, 58, 94, 97).

Obrázek 3 Úloha glutaminu v metabolismu (94)



1.2.1.7 Fyziologická úloha glutaminu

Gln je významným stavebním substrátem a energetickým zdrojem pro rychle se dělící buňky, které zvýšeně syntetizují nukleové kyseliny. Slouží jako donor NH_2 skupiny při syntéze purinů, pyrimidinů a glukosaminu. Uhlíkatý skelet glutaminu podléhá metabolickým přeměnám a podílí se na syntéze jiných aminokyselin, převážně argininu a ornithinu, dále prolinu a hydroxyprolinu (61). S tím souvisí role v udržování integrity střevní bariéry (47, 61, 63, 81) a vliv na imunologické funkce (9, 46, 48, 81, 95). Také slouží jako transportní forma amoniaku, uplatňuje se přes glutathion při kontrole redox potenciálu buněk (16, 28, 59, 60) a je důležitý pro nervovou činnost (16).

1.2.1.7.1 Vliv na enterocyt

Buňky epitelu střevní sliznice jsou metabolicky velmi aktivní. Vedle energeticky nesmírně náročných resorbčních dějů se tam dokončuje štěpení vstřebaných peptidů, jsou tam resyntetizovány TAG (a formovány chylomikrony), na glukózu je konvertována většina resorbované fruktózy atd..

Buňky epitelu sliznice tenkého střeva jsou z 50% živěny z lumina a výrazným substrátem je pro ně právě gln (63, 81, 90, 91, 92). Přeměna glutaminu na alfa – oxoglutarát je hlavní cestou získávání stavebních částí a energie pro buňky tenkého střeva (61). Utilizace NH_2 skupiny glutaminu při syntéze purinů a pyrimidinů (prekurzory nukleových kyselin) je důležitá pro udržení proliferativní a sekreční aktivity střeva.

Glutamin hraje důležitou roli ve střevě také prostřednictvím produkce glutathionu (59, 60).

1.2.1.7.2 Vliv na imunitní funkce

Gln je předním substrátem také pro imunitní systém. Stejně jako pro zaživací systém je přeměna glutaminu na alfa – oxoglutarát hlavní cestou získávání stavebních částí a energie pro buňky imunitního systému. Gln se uplatňuje jako esenciální při vlastní protilátkové a buněčné imunitě (9, 46, 48, 81, 95). Má důležitou roli při proliferaci buněk imunitního systému, v odpovědi na antigenní stimulaci, při produkci cytokinů a fagocytóze (48). Časná fáze aktivace lymfocytů glutaminem ovlivněna není, ale v pozdější fázi hraje tato aminokyselina významnou roli. V játrech je gln užíván (samozřejmě vedle jiných aminokyselin) pro tvorbu proteinů akutní fáze.

1.2.1.7.3 Vliv na CNS

Gln je prekurzorem některých neurotransmiterů - např. GABA, inhibičního mediátoru CNS, a je důležitý pro funkci glie (4, 16, 25, 28, 34).

Deaminací aminokyselin vzniká amoniak. Amoniak je však pro organismus (zvláště CNS) toxický, a to i v poměrně malých koncentracích. Amoniak je detoxikován zejména vazbou na glutamát za tvorby glutaminu, jednak z něj vzniká močovina.

1.2.1.7.4 Vliv na ledviny a játra

Jaterní metabolismus glutaminu se zásadním způsobem podílí na regulaci meziorgánového přenosu glutaminu (82). Gln se účastní na syntéze GSH (tripeptid s -SH skupinou, která snadno podléhá v alkalickém a neutrálním prostředí oxidaci).

GSH působí jako kofaktor důležitých oxidoreduktáz, a tak hraje významnou roli při oxidačně - redukčních pochodech v organismu (43). GSH chrání organismus před oxidačním stresem – tzn. před nežádoucími

oxidačními procesy vyvolanými reaktivními kyslíkovými částicemi (radikály). Poměr oxidovaného a redukováného GSH určuje tzv. redox-potenciál buněk.

GSH se tak podílí se na odstraňování škodlivin játry a dalšími orgány, jako je např. střevo a srdeční sval. Pokud je hladina GSH nedostatečná, může dojít k jaternímu poškození a poté až k multiorgánovému selhání (49).

Jak již bylo výše popsáno, glutaminázou se může gln snadno štěpit na glutamát a amonný iont. Gln je buď rozložen v játrech (aminoskupina se užije pro syntézu močoviny) nebo v ledvinách (amoniak je pak vyloučen do moči ve formě NH_4^+). Glutamát tak hraje důležitou roli při odstraňování toxického amoniaku prostřednictvím tvorby močoviny v ureosyntetickém (ornitinovém) cyklu. Vylučování amonného iontu NH_4^+ v ledvinách je pak důležité při udržování acidobazické rovnováhy (49, 67, 86).

1.2.1.7.5 Vliv na kosterní svaly

Kosterní sval tvoří zhruba polovinu zásob bílkovin v lidském těle. Regulace proteosyntézy a proteolýzy ve svalu je důležitá při proteinové homeostáze (62). Sval je orgánem, ze kterého jsou aminokyseliny uvolňovány během zátěže (18, 62). Jejich spektrum je však jiné než spektrum aminokyselin obsažených v intaktních proteinech před proteolýzou. Je to dáno tím, že některé aminokyseliny (přednostně větvené, tj. valin, leucin a isoleucin) jsou transaminovány již ve svalu a do oběhu jsou potom vyplavována jejich ketoanaloga a aminoskupina je použita hlavně pro syntézu glutaminu (21, 22, 23).

1.2.1.8 Úloha glutaminu v kritických stavech včetně transplantace krvetvorných buněk (15, 42, 68, 72, 73, 78, 97)

1.2.1.8.1 Podpora střevní sliznice

Katabolismus, sepse nebo v horším případě septický šok se syndromem multiorgánové dysfunkce doprovázejí často intenzivně léčené kriticky nemocné včetně nemocných po transplantaci PKB či kostní dřeně. Je zřejmé, že střevo, stejně tak jako jiné životně důležité orgány, hraje významnou roli při syndromu multiorgánové dysfunkce a bývá vstupní branou infekce do organismu u těchto nemocných, kdy je umožněna translokace endotoxinů či bakterií do krevního oběhu – viz obr. č. 2. Udržení střevní bariéry se tak stává životně důležitým ochranným mechanismem organismu v těchto stavech.

Glutamin je svými vlastnostmi (viz výše) jedinečnou aminokyselinou využitelnou pro regeneraci střevní sliznice (46).

1.2.1.8.2 Ovlivnění hyperkatabolismu

Nejčastější příčinou hyperkatabolismu u kriticky nemocných je sepse, ale často se uplatní i těžká operace, trauma, ischemie nebo šokový stav. S ohledem na transplantaci PKB či kostní dřeně bývá nejčastější příčinou hyperkatabolismu infekční komplikace, sepse nebo se může jednat o komplikace alogenní transplantace (např. GVHD).

V těchto zátěžových situacích dochází k akcentaci proteolytických dějů především ve svalstvu. Glutamin je zvýšeně mobilizován a v myocytech dochází k jeho intracelulární depleci. Uvolněný gln má v ostatních tkáních (zejm. v játrech) výrazný anaboličtý efekt, zprostředkovaný hlavně urychlením proteosyntetických dějů.

1.2.1.8.3 Vliv na imunitní funkce

U transplantovaných nemocných je imunitní systém poškozen převážně polékovým útlumem kostní dřeně, a proto infekce bývají obvyklou komplikací procedury. Průvodní cytopenie s neutropenií trvá přibližně 2 týdny u autologní transplantace, déletrvající je u transplantace alogenní.

Dostatečně efektivně včas fungující imunitní systém je důležitý pro zvládnutí většinou těžce probíhající infekční komplikace, která se může někdy stát limitujícím faktorem pro přežití kriticky nemocných.

Gln se svými vlastnostmi (viz výše) může tak podílet na rychlejší regeneraci buněk kostní dřeně a na proliferaci buněk imunitního systému (27, 48).

1.2.1.9 Suplementace glutaminem

V kritických stavech provázených katabolismem (sepsa, operace, trauma, šok, syndrom multiorgánové dysfunkce, komplikovaná transplantace PKB či kostní dřeně) dochází k deficitu glutaminu. Spotřeba glutaminu u dělicích buněk je často vyšší než jeho syntéza. Gln se stává za těchto podmínek podmíněně esenciální aminokyselinou. Gln přítomný v tkáních mimo zažívací trakt musí být buď syntetizován de novo nebo získán degradací bílkovin, a to především z kosterního svalstva. Může však být též dodáván exogenně, jako lék.

Základním důvodem suplementace glutaminem v kritických stavech je jednak podpora funkce gln – dependentních orgánů, jednak ušetření tělesných proteinů, ze kterých by musel být glutamin mobilizován, kdyby nebyl dodán.

1.2.2 Exogenní glutamin

1.2.2.1 Vlastnosti

Fyzikálně – chemické vlastnosti a nízká stabilita (na světle probíhající spontánní deaminace) znemožňují použití roztoku glutaminu. Pro enterální a parenterální výživu se využívá roztoků dipeptidů glutaminu, které jsou stabilnější.

1.2.2.2 Volba cesty podání glutaminu

Při volbě cesty podání glutaminu je vedle obecných indikací enterální a parenterální výživy nutné vědět, že enterálně podaný gln neovlivní ani imunitu, ani nemá anabolické účinky. Přímým účinkem na enterocyty se snižuje translokace bakterií přes střevní stěnu a stupeň atrofie střevní sliznice. Nedochozí však k významnějšímu zvýšení plazmatické hladiny glutaminu ani ke zlepšení dusíkové bilance (16).

1.2.2.3 Dostupné přípravky glutaminu

Gln pro parenterální podání je v České republice dostupný v podobě alanyl – glutaminu. Glycyl – gln u nás registrován není, stejně tak není u nás registrován žádný perorální přípravek.

1.2.2.3.1 Parenterální výživa

Přípravek: Dipeptiven® (Fresenius Kabi, 20g L-alanyl-L-glutaminu/100ml, L-glutaminu 13,46g/100ml, L-alaninu 8,2g/100ml) jako doplněk k roztokům aminokyselin. Dipeptiven je čirý roztok dipeptidu alanyl – glutaminu.

Farmakologie: Po intravenózním podání je Dipeptiven ihned hydrolyzován na L–gln a L–alanin. Gln je využit pro řadu metabolických procesů nezbytných pro přežití nemocného v kritickém stavu (16). Alanin je glukogenní aminokyselinou a lze ho považovat za mateřskou aminokyselinu ostatních složitějších aminokyselin.

1.2.2.3.2 Enterální výživa

Přípravek: Impact® (Novartis, 0,9g glutaminu/100ml), Supportan® (Fresenius Kabi, 1,3g glutaminu/100ml), Stresson MultiFibre Pack® (Nutricia 1,3g glutaminu/100ml), Nutricomp Immun® (Braun, 1,07g glutaminu/100ml) (16).

1.2.2.4 Doporučované dávky glutaminu

Doporučované dávky glutaminu jsou 0,19 – 0,29 g/kg.den pro podporu střevní sliznice a v anabolických indikacích, 0,37 – 0,57 g/kg.den u výrazně imunosuprimovaných nemocných (např. transplantace PKB). Toxicita glutaminu nebyla pozorována (101).

1.2.2.5 Kontraindikace podání glutaminu

Závažná renální insuficience, výrazná acidóza, jaterní selhání, jaterní kóma, gravidita, laktace, podávání dětem pro nedostatek zkušeností (16).

1.2.2.6 Vliv glutaminu na růst tumoru

Zatímco deplece glutaminu může růst nádorů zpomalovat, nebylo prokázáno, že by suplementace glutaminem jeho růst zrychlovala. Ve studii na myších modelech zkoumající vliv glutaminové

suplementace na růst tumorózních buněk nebyl prokázán žádný rozdíl mezi glutaminem a placebem (17). Rovněž v žádné studii glutaminové suplementace u onkologických pacientů nebyl pozorován vliv glutaminu na růst nádoru.

1.2.2.7 Preklinické studie suplementace glutaminem

Některé studie na zvířecích modelech prokázaly, že o gln obohacená PV prospívá funkci enterocyty (8), imunitního systému (8, 41) a kosterního svalu (45).

Většina studií zkoumajících vliv glutaminu na regeneraci tkání po protinádorové terapii byla provedena na krysích modelech. Orálně podávaný gln snížil výskyt bakterémií a zlepšil přežití krys v modelu letální methotrexátové enterokolitidy v práci Foxe 1988 (19), zlepšoval regeneraci střevní sliznice po aktinoterapii břicha v práci Klimberga 1990 (39) a snižoval výskyt postiradiační enteritidy v práci Jensena 1994 (36). Současně byl zjištěn pozitivní vliv na obsah střevního GSH u zvířat suplementovaných glutaminem a zvýšení aktivity NK buněk, které korelovalo se snížením proliferační aktivity experimentálních nádorů. V jiné studii Klimberga 1990 (40) podávání glutaminu rovněž dokázalo obnovit obsah svalového glutaminu u zvířat s experimentálními nádory a snížit tak nádorovou kachexii. Ve studii Caa 1998 (11) aplikace glutaminu umožnila rovněž udržet fyziologický obsah glutaminu a GSH v srdečním svalu, což by mohlo mít význam při prevenci antracyklinové kardiotoxicity.

1.2.2.8 Klinické studie suplementace glutaminem u kriticky nemocných a transplantace krvetvorných buněk

Některé studie z posledních 17 let prokazují přínos glutaminu, jiné benefit glutaminu v této indikaci popírají (7).

Práce týkající se transplantovaných nemocných jsou však často mezioborové nebo se týkají všeobecné problematiky onkologicky nemocných, kde jeden soubor tvoří jak onkologičtí tak hematoonkologičtí nemocní. Navíc v jednotlivých studiích není často hodnocena zvlášť skupina alogenně transplantovaných oproti autologně transplantovaným nemocným. Nebývá používána stejná cesta aplikace glutaminu - buď se podává parenterálně, perorálně nebo kombinovaně.

Publikací se samostatnou problematikou hematologických malignit a transplantace krvetvorných buněk je minimum a soubory nemocných nejsou početně příliš velké. Prezentované výsledky prací týkající se přínosu glutaminu u autologní TPKB v hematologii se tak stávají nesrovnatelnými a obtížně interpretovatelnými.

V literatuře jsme našli celkem 16 studií, které se zabývají problematikou glutaminu u transplantovaných nemocných. Z toho v 11 studiích byl glutamin podáván parenterálně (6, 44, 51, 53, 56, 57, 64, 66, 79, 98, 99), ve 4 studiích perorálně (1, 10, 13, 14) a v 1 studii kombinovaně (65).

Vybrané klinické studie hodnotící suplementaci glutaminem u kriticky nemocných ukazuje tabulka č. 2. Studie aplikace glutaminu u hematoonkologicky a onkologicky nemocných podstupujících transplantaci krvetvorných buněk ukazují tabulky 3, 4 a 5.

Tabulka 2 Vybrané klinické studie hodnotící suplementaci glutaminem u kriticky nemocných bez transplantace PKB či kostní dřeně

Autor práce, rok	Typ nemocných	Pacienti (n)	Typ studie	Dávka glutaminu/den	Efekt glutaminu
Hammarqvist F, 1989 ²⁶	Po cholecystektomii	22	Prospektivní randomizovaná, gln vs. placebo	0,285 g/kg	Zlepšení dusíkové bilance, nižší pokles volného glutaminu v kosterním svalstvu oproti kontrole bez glutaminu
Stehle P, 1989 ⁷⁰	Po resekci tumoru GIT	12	Prospektivní randomizovaná, gln vs. placebo	0,17 g/kg	Zlepšení dusíkové bilance, ochrana glutaminu v kosterních svalech
Tremel H, 1994 ⁷⁷	Kriticky nemocní intenzivně léčení na JIP	12	Prospektivní randomizovaná, gln vs. placebo	0,15 g/kg	Pokles střevní permeability
O Riordain MG, 1994 ⁵⁰	Po resekci tumoru GIT	22	Prospektivní randomizovaná, gln vs. placebo	0,18 g/kg	Rychlejší reparace T lymfocytů (zvýšení DNA syntézy)
Griffiths RD, 1997 ²⁴	Kriticky nemocní intenzivně léčení na JIP	84	Prospektivní randomizovaná, dvojité slepá, gln vs. placebo	0,32 g/kg	Lepší 6 měsíční celkové přežití, nižší finanční náklady na hospitalizaci/1 nemocného, kratší doba hospitalizace
Powell – Tuck J, 1999 ⁵²	Hematologicky, chirurgicky, gynekologicky nemocní + intenzivně léčení nemocní na JIP	168	Prospektivní randomizovaná, dvojité slepá, gln vs. placebo	0,26 g/kg	Kratší doba hospitalizace u chirurgicky nemocných

Tabulka 3 Kontrolované studie aplikace parenterálního glutaminu (gln) vs. placebo u hematoonkologicky a onkologicky nemocných podstupujících transplantaci PKB nebo kostní dřeně

Autor práce, Rok	Druh transplantace	Dávka glutaminu/ den	Pacienti (n)	Efekt gln	Efekt glutaminu při hospitalizaci	Efekt glutaminu po propuštění
Scheltinga TR, 1991 ⁶⁴	Alogenní	0,57 g/kg	20	ano	Menší expanze extracelulární tekutiny	Nesledováno
Ziegler TR, 1992 ⁹⁹	Alogenní	0,57 g/kg	45	ano	Kratší doba hospitalizace, méně infekcí, menší negat. dusíková bilance	Nesledováno
Ziegler TR, 1998 ⁹⁸ (část pacientů z Zieglerovy studie z r. 92)	Alogenní	0,57 g/kg	20	ano	Rychlejší reparace T lymfocytů	Nesledováno
Mac Burney M, 1994 ⁴⁴ (kalkulace z Zieglerovy studie r. 92)	Alogenní	0,57 g/kg	43	ano	Nižší finanční náklady (kratší hospitalizace)	Nesledováno
Schloerb RR, 1993 ⁶⁶	Alogenní + autologní	0,57 g/kg	29	ano	U alogenních méně bakteriemií, kratší doba hospitalizace, menší retence tekutin	Nesledováno
Poynton C, 1995 ⁵³	Není znám	33 g	50	ano	Lehčí mukositida GIT, méně febrilních dnů	Nesledováno
Brown SA, 1998 ⁶	Alogenní + autologní	33 g	34	ano	Vyšší protein C, hl. albuminu, ochrana jaterních funkcí, nižší riziko VOD	Nesledováno
Picirillo N, 2003 ⁵¹	Autologní	20 g, 13,5 g	27 21	ano ano	Pokles mukositidy GIT v 1. studii, v 1. a ve 2. studii rychlejší reparace lymfocytů po transplantaci	Nesledováno
Van Zaanen HCT, 1994 ⁷⁹	Někteří autologní, počet neuveden	26 g	15	ne		
Pytlík R, 2002 ⁵⁶	Autologní	20 g	40	ne		Sledováno, ale neprokázán benefit

Tabulka 4 Kontrolované studie perorálního glutaminu vs. placebo u hematoonkologicky a onkologicky nemocných podstupujících transplantaci PKB nebo kostní dřeně

Autor práce, Rok	Druh transplantace	Dávka glutaminu	Pacienti (n)	Efekt glutaminu	Efektu glutaminu při hospitalizaci	Efekt glutaminu po propuštění
Anderson PM, 1998 ¹	Alogenní + autologní	4 g/m ² , 8 g/den	193	ano	Méně opiátů u autologních	Sledováno, lepší přežití u alogenních
Cockerham MB, 2000 ¹³	Autologní	12 g/m ² , 24 g/den	21	ano	Méně i.v. opiátů, nižší stupeň a trvání mukositivity	Nesledováno
Coghlin Dickson TM, 2000 ¹⁴	Alogenní + autologní	15 g/m ² , 30 g/den	58	ne		Sledováno, ale benefit neprokázán
Canovas G, 2000 ¹⁰	Autologní	10 g/m ² , 20 g/den	neuveдено	ne		Nesledováno

Tabulka 5 Kontrolované studie kombinované aplikace glutaminu (perorální + parenterální) vs. placebo u hematoonkologicky a onkologicky nemocných podstupujících transplantaci PKB nebo KD

Autor práce, rok	Druh transplantace	Dávka glutaminu	Pacienti (n)	Efekt glutaminu při hospitalizaci	Efekt glutaminu po propuštění
Schloerb PR, 1999 ⁶⁵	Alogenní + autologní	0,57 g/kg.den i.v., 10 g 3x denně p.o.	66	ne	Sledováno, od 150. dne lepší celkové přežití (p=0,057)

1.2.2.8.1 Parenterální podání glutaminu u TPKB a KD

Pozitivní přínos parenterálního glutaminu na potransplantační průběh byl prokázán v několika studiích (6, 44, 51, 53, 64, 66, 98, 99).

Scheltinga (1991) sledoval přínos glutaminu v dávce 0,57 g/kg.den u 20 nemocných. V glutaminové skupině došlo k menší expanzi extracelulární tekutiny, jednalo se však jen o alogenně transplantované (64).

Benefit glutaminu publikoval u alogenně transplantovaných Ziegler (1992). Do studie zařadil 45 transplantovaných nemocných s hematologickými malignitami. Prokázal efekt glutaminu v dávce 0,57 g/kg.den – nemocní byli hospitalizováni kratší dobu ($p=0,017$), měli méně infekcí ($p=0,041$) a menší negativní dusíkovou bilanci ($p=0,002$) (99).

Ziegler (1998) retrospektivně analyzoval část nemocných z předchozí studie. Nemocní s glutaminovou suplementací měli vyšší počet CD4+, CD8+ subsetu lymfocytů. Nebyl však shledán vliv glutaminu na celkový počet leukocytů a jejich rychlejší engraftment po TPKB (98).

Mac Burneyová (1994) ekonomicky analyzovala stejnou Zieglerovu studii a poukázala na nižší finanční náklady na hospitalizaci ve skupině nemocných s glutaminem téměř o 21 000 dolarů na jednoho nemocného díky kratší době hospitalizace (44).

Schloerb (1993) autologně a alogenně transplantoval 29 hematoonkologicky a onkologicky nemocných a části z nich aplikoval parenterálně glutamin také v relativně vysoké dávce 0,57 g/kg/den. U alogenně transplantovaných byla zjištěna kratší doba hospitalizace ($p<0,05$), méně bakteriemií ($p<0,05$) a snížení retence vody ($p<0,05$) v glutaminové skupině. Nebyl prokázán vliv na délku mukositivity GIT, počet febrilních dnů a spotřebu ATB, engraftment leukocytů a počet infekcí (66).

Poynton (1995) publikoval výsledek dvojité slepé randomizované studie u 50 transplantovaných nemocných, kteří dostávali 0,64 g/kg (50g) glycyl - glutaminu denně. U nemocných s glutaminem se statisticky významně snížily obtíže související s mukosítidou GIT, kdy došlo k poklesu abdominální bolesti a četnosti průjmů ($p=0,015$), dále v této skupině bylo zaznamenáno méně febrilních dnů ($p=0,01$). V práci však není uveden druh transplantace a výsledky jsou publikovány jen jako abstrakt (53).

Brown (1998) zkoumal vliv glutaminu na protekci jaterních funkcí. Ve své práci podával 0,64 g/kg glutaminu denně u 34 hematoonkologicky nemocných autologně a alogenně transplantovaných. Výsledky studie podporují roli glutaminu v ochraně jaterních funkcí - snížení rizika venookluzivní nemoci (6).

Piccirillo (2003) zjistil u 27 autologně transplantovaných hematoonkologicky nemocných (zařazen byl i jeden nemocný se solidním tumorem) benefit glutaminové suplementace v dávce 0,26 g/kg.den glutaminu ve dvou směrech - pokles stupně mukosítidy GIT ($p=0,047$) a rychlejší reparaci imunitních funkcí s rychlejší reparací imunitního systému ($p=0,005$). Další výsledky jsou však negativní – nemocní neprofitovali z glutaminu během hospitalizace. Nebyla pozorována kratší doba hospitalizace, nesnížila se spotřeba antibiotik, počet febrilních dnů, ani nebyla zkrácena doba hospitalizace v glutaminové skupině (51).

Naopak nevýznamný přínos parenterálně podávaného glutaminu prezentovali další autoři.

Van Zaanen (1994) neprokázal žádný pozitivní vliv glutaminu v dávce 0,35 g/kg.den na množství infekcí, délku hospitalizace, mukosítidu či úmrtnost u konvenčně léčených pacientů s akutní leukemií. Jednalo se o 15 nemocných, ne všichni byli autologně transplantováni (79).

Pytlík (2002) do své studie zařadil 40 autologně transplantovaných hematologicky, onkologicky a neurologicky nemocných. Glutamin byl podáván v dávce 0,26 g/kg.den. Parenterální aplikací glutaminu nedošlo ke zlepšení nutričního stavu nemocných. Navíc v glutaminové skupině měli nemocní méně průjmů ($p=0,03$), ale horší ústní mukositudu ($p=0,04$). Dále nemocní s glutaminem měli vyšší počet febrilních dnů, větší spotřebu transfuzí, větší spotřebu opiátů ($p=0,03$) i antibiotik a delší dobu hospitalizace ($p=0,06$) s vyššími finančními náklady na pobyt. V glutaminové skupině docházelo k častějším relapsům ($p=0,02$) a úmrtím ($p=0,05$) (56). Při sledování efektu glutaminu na obnovu lymfocytárních populací po vysokodávkované chemoterapii s autologní TPKB u 36 nemocných hematologicky, onkologicky a neurologicky nemocných z dvojité slepé randomizované studie z r. 02 nebyly u nemocných suplementovaných glutaminem zjištěny signifikantně lepší výsledky.

1.2.2.8.2 Perorálně podávaný glutamin u TPKB a KD

Ani studie s perorálním podáním glutaminu nedávají jednoznačnou odpověď, přestože práce Andersona z roku 1998 (1) je asi největší studií s glutaminem u transplantovaných, se zařazením 193 nemocných.

Někteří autoři ve studiích s perorálním podáním transplantovali nemocné autologně i alogenně (1, 14), jiní pouze autologně (10, 13). Denní dávka glutaminu se pohybovala od 4 g/m² tělesného povrchu/den (1) do 15 g/m²/den (14) a benefit i nevýznamný přínos byly prokázány jak u nízké, tak vyšší dávky glutaminu. Závěry jsou kontroverzní. Pokud byl prokázán benefit u autologně transplantovaných, jednalo se pouze o snížení spotřeby opiátů (1, 13) a nižší stupeň mukositudy (13).

V práci Andersona (1998) nemocní dostávali perorálně hustou suspenzi glutaminu v dávce 4 g/m²/den. Autologně transplantovaní nemocní s glutaminovou suplementací měli nižší spotřebu opiátů. Je však

zajímavé, že se skóre mukositivity nesnížilo ve skupině s glutaminem u alogenně transplantovaných nemocných. Lepší přežití bylo zaznamenáno v glutaminové skupině u alogenně transplantovaných nemocných (1).

Cockerham (2000) retrospektivně hodnotil 21 autologně transplantovaných nemocných s metastatickým karcinomem prsu. Glutamin byl podáván v podobě husté suspenze v dávce 12 g/m² povrchu těla. V glutaminové skupině byla nižší spotřeba parenterálně podávaných opiátů s kratším trváním mukositivity včetně poklesu ulcerací a krvácení v dutině ústní (13).

Význam perorálně aplikovaného glutaminu u transplantovaných některé studie popřely (10, 14).

Do prospektivní randomizované studie Coghlin – Dicksona (2000) bylo zařazeno 58 autologně a alogenně transplantovaných hematoonkologicky nemocných, kteří dostávali buď placebo nebo 15 g glutaminu /m² povrchu těla denně. Nebyly zjištěny rozdíly v rychlosti engraftmentu leukocytů, v délce hospitalizace ani v tíži mukositivity v dutině ústní a v četnosti průjmů (14).

1.2.2.8.3 Kombinované (perorální a parenterální) podání glutaminu u TPKB a KD

Schloerb (1999), který podával glutamin u 66 autologně a alogenně transplantovaných hematoonkologicky (n=43) i onkologicky (n=23) nemocných kombinovaně, tj. parenterálně (glutamin v dávce 0,57 g/kg.den) i perorálně (glutamin v dávce 10g 3x denně), deklaroval jen omezený význam glutaminu na dobu během hospitalizace u transplantovaných nemocných. Nebyly zjištěny signifikantní rozdíly v délce hospitalizace, v délce podávání parenterální výživy, v rychlosti engraftmentu leukocytů po transplantaci, v incidenci positivity hemokultur a počtu sepsí ani v závažnosti mukositivity. Spolehlivost

závěrů této publikace je poněkud nejistá, protože srovnáním některých čísel v tabulkách a v textu nacházíme určité diskrepance, např. v charakteristice pacientů (pohlaví, počet hematologicky nemocných), ale i ve výsledcích (počty pacientů s reakcí štěpu proti hostiteli, počty pacientů, u nichž bylo třeba zahájit úplnou parenterální výživu atd.). Některé výsledky jsou však nadějně, např. při dlouhodobějším sledování od 150. dne skupina s glutaminem měla lepší celkové přežití ($p=0,057$) (65).

Východisko práce

Pro dokumentovaný potenciální přínos, ale kontroverzní závěry klinických studií zabývajících se suplementací parenterálním glutaminem u TPKB, se dané téma stalo předmětem naší práce (viz níže).

2 Experimentální část

2.1 Úvod

V současnosti je diskutována otázka, jaké nejvhodnější složení má mít PV při transplantaci PKB a kostní dřeně s ohledem na možné přednosti speciálních substrátů (např. glutamin) (88, 89, 100). Diskutována je i doba zahájení PV v této indikaci (33, 83).

V některých studiích z 80. let byl prokázán benefit profylakticky podávané PV (83). Pozdější studie navíc prokázaly benefit suplementace glutaminem (98, 99, 100). Některé další studie zaměřené na přínos glutaminu během hospitalizace benefit glutaminu potvrdily, jiné vyvrátily. Pouze ojediněle byl hodnocen vliv profylaktické PV a glutaminu na dlouhodobější výsledky přežití (profylaktická PV (83), efekt glutaminu (1, 14, 56, 65)).

Pro kontroverzní závěry studií probíhají diskuse, zda současné nové techniky péče o nemocné, které obecně zkrátily dobu hospitalizace oproti 80. létům (antibiotika, G – CSF, antiemetika), neučiní gln a podání profylaktické PV nadbytečnými.

Gln a profylaktické podání PV se v České republice používá pro svou finanční nákladnost pouze ojediněle. Význam profylaxe se nejvíce zpochybňuje u autologní transplantace PKB.

2.2 Cíl práce

Zhodnocení efektu profylakticky podávané PV a suplementace glutaminem u hematologicky nemocných podstupujících autologní transplantaci PKB na hospitalizační fázi a po 3 – letém sledování.

2.2.1 Úkoly

a) Odpovědět na otázku, zda má smysl profylakticky podávat PV u autologní transplantace PKB a kostní dřeně a zda má podání glutaminu přednost před standardním složením PV.

b) Z výsledků odvodit kritéria pro účelnou aplikaci glutaminu, doporučit guidelines pro odpovídající skupiny nemocných.

2.3 Soubor nemocných a metodika

Od roku 2000 do roku 2003 probíhala na našem pracovišti II. interní kliniky – Oddělení klinické hematologie prospektivní randomizovaná dvojitě slepá studie.

2.3.1 Hospitalizační fáze - skupiny nemocných, typy PV, hodnocené parametry

2.3.1.1 Pacienti

Do studie bylo celkem zařazeno 44 nemocných (21 mužů a 23 žen) ve věku od 18 do 69 let (medián 47 let) s hematologickými malignitami – 15 nemocných s ne – Hodgkinovým lymfomem (NHL), 14 nemocných

s mnohočetným myelomem (MM), 8 nemocných s Hodgkinovým lymfomem (HL) a 7 nemocných s akutní leukemií (AL). Studie byla schválena Etickou komisí LF UK, FN a VLA JEP HK a před zařazením do studie všichni nemocní podepsali informovaný souhlas. Současně byli nemocní seznámeni s účelem studie.

Nemocní byli léčeni na jednotce transplantační péče, kde jim před převedením autologního štěpu byl podán přípravný předtransplantační režim dle typu hematologické malignity (viz níže) a následně poskytnuta standardní podpůrná péče.

2.3.1.2 Metodika

Nemocní byli randomizováni metodou očíslovaných obálek stratifikovaně dle výše uvedených onkologických diagnóz (NHL, MM, HL, AL) do 2 skupin. Získali jsme tak profylaktickou skupinu (skupina P, n=21), kde byla PV podávána profylakticky od 1. dne přípravného cytoreduktivního režimu před transplantací, a kontrolní skupinu (skupina K, n=23), kde byl denně dietní sestrou hodnocen perorální příjem a výživa byla indikována až při poklesu perorálního příjmu pod 50% celkové energetické potřeby. Energetickou potřebu nemocného jsme odhadovali dle hodnoty BMR vypočtené z formule Harrisa a Benedicta x 1,3.

Aplikace PV byla ukončena v obou skupinách tehdy, jestliže počet leukocytů dosáhl $> 1.10^9/l$ a u nemocného se obnovil perorální příjem na alespoň 50% své odhadnuté energetické potřeby.

Vstupní charakteristiku nemocných kontrolní K a profylaktické P skupiny ukazuje tabulka č. 6. Mezi skupinami K a P nebyly zjištěny před léčbou statisticky významné rozdíly.

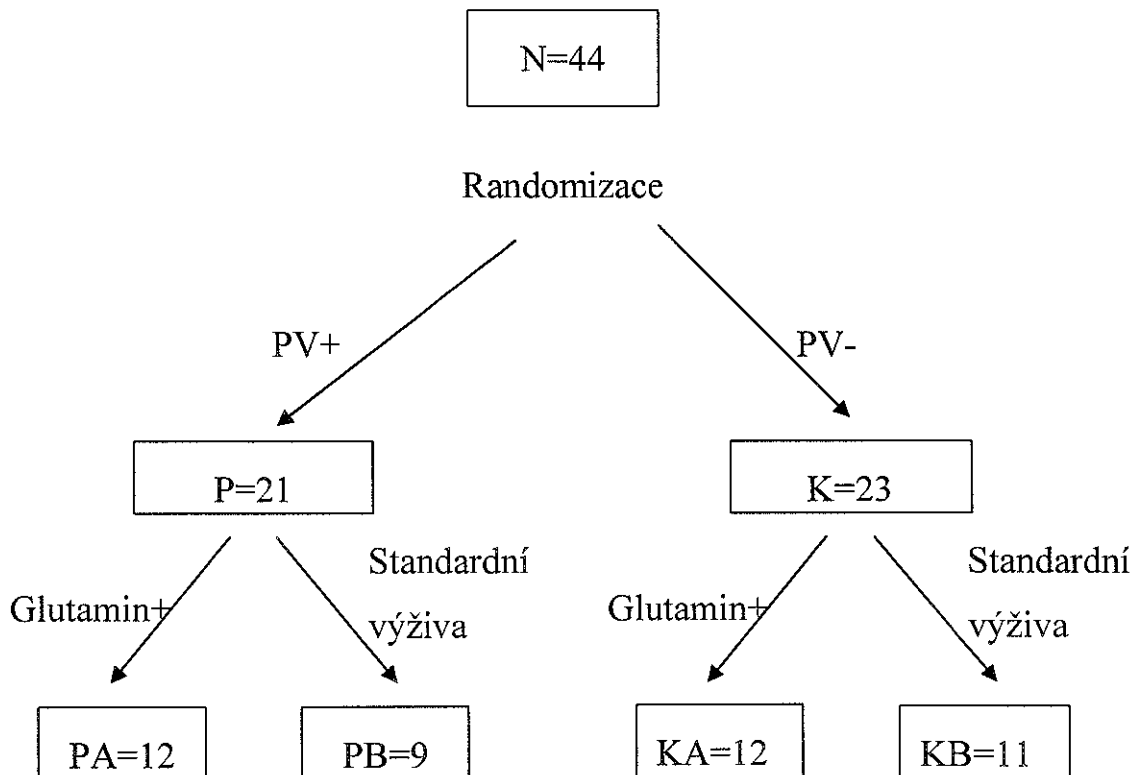
Tabulka 6 Charakteristika pacientů kontrolní K a profylaktické**P skupiny (n = 44)**

	Skupina kontrolní K (n=23)	Skupina profylaktická P (n=21)	p-hodnota
Pohlaví muži/ženy	13/10	8/13	NS
Věk - medián, rozmezí	50 (25-69)	47(18-69)	NS
Diagnóza (n)			
MM	7	7	NS
NHL	8	7	NS
AL	4	3	NS
HL	4	4	NS
Výtěžek CFU – GM .10⁵/kg – medián, rozmezí	3,53 (1,07-10,45)	2,78 (0,67-16,96)	NS
Přípravný režim (n)			
BEAM	12	11	NS
MEL 100, 200	7	7	NS
BUCY2	3	2	NS
Celotělové ozáření + CF	1	1	NS
Důvod vCH a ATPKB a KD (n)			
1. linie léčby	12	11	NS
R	6	7	NS
PR	4	3	NS
Nejasná KR	1	0	NS
Stav v době ATPKB a KD (n)			
KR	8	5	NS
PR	14	14	NS
MLO	1	2	NS

Pozn: n – počet, MM – mnohočetný myelom, NHL – ne-Hodgkinův lymfom, HL – Hodgkinův lymfom, AL – akutní leukemie, CFU – GM - colony forming units – granulocyte macrophage, BEAM, MEL, BUCY 2, CF – viz kapitola 3.3.2, vCH – vysokodávkovaná chemoterapie, ATPKB – autologní transplantace periferních kmenových buněk, KD – kostní dřev, KR – kompletní remise, PR – parciální remise, MLO – minimální léčebná odpověď, SO – stabilní onemocnění, R – relaps, NS - not significant

Pacienti z těchto 2 skupin (kontrolní a profylaktické) byli dále randomizováni do dalších 2 podskupin. V jedné podskupině byla aplikována standardní PV (skupina B, n=20), ve druhé podskupině PV s glutaminem (L-Ala-L-Gln, dipeptidem glutaminu ve vazbě na alanin, Dipeptiven®, Fresenius Kabi) v dávce 0,5 g/kg.den, tj. 3,7 ml/kg.den (skupina A, n=24) – viz obr. č. 4.

Obrázek 4 Schéma randomizace – skupiny: K (kontrolní), P (profylaktická), A (s glutaminem), B (bez glutaminu)



Charakteristiku pacientů skupiny s glutaminem A a bez glutaminu B ukazuje tabulka č. 7. Mezi skupinami A a B nebyly před léčbou statisticky významné rozdíly.

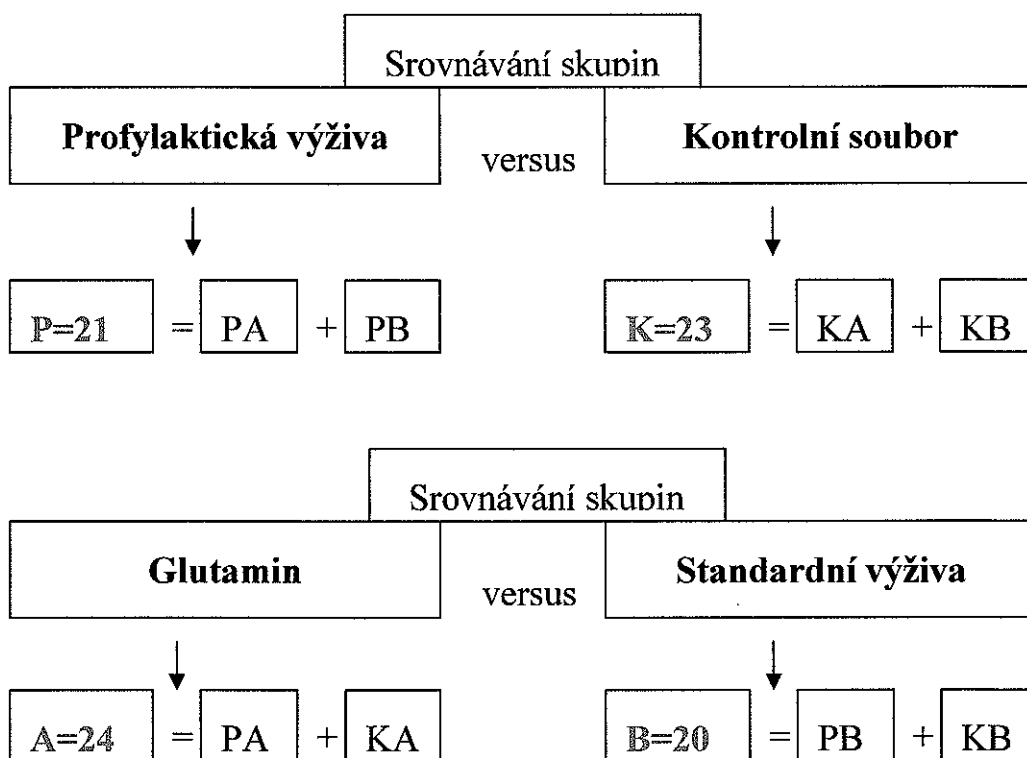
Tabulka 7 Charakteristika pacientů skupiny randomizované pro výživu s glutaminem A a bez glutaminu B (n=44)

	Skupina s glutaminem A (n=24)	Skupina bez glutaminu B (n=20)	p-hodnota
Pohlaví muži/ženy	13/11	8/12	NS
Věk - medián, rozpětí	49 (18-69)	51 (19-69)	NS
Diagnóza (n)			
MM	6	8	NS
NHL	8	7	NS
AL	6	1	NS
HL	4	4	NS
Výtěžek CFU – GM.10 ⁵ /kg – medián, rozmezí	3,39 (0,76-16,96)	2,99 (0,67-13,8)	NS
Přípravný režim (n)			
BEAM	12	11	NS
MEL 100, 200	6	8	NS
BUCY2	4	1	NS
Celotělové ozáření + CF	2	0	NS
Důvod vCH a ATPKB a KD (n)			
1. linie léčby	12	11	NS
R	7	6	NS
PR	5	2	NS
nejasná KR	0	1	NS
Stav v době ATPKB a KD (n)			
KR	7	6	NS
PR	15	13	NS
MLO	2	1	NS

Pozn: n – počet, MM – mnohočetný myelom, NHL – ne-Hodgkinův lymfom, HL – Hodgkinův lymfom, AL – akutní leukemie, CFU – GM - colony forming units – granulocyte macrophage, BEAM, MEL, BUCY2, CF – viz kapitola 3.3.2, vCHT – vysokodávkovaná chemoterapie, ATPKB – autologní transplantace periferních kmenových buněk, KD – kostní dřev, KR – kompletní remise, PR – parciální remise, MLO – minimální léčebná odpověď, SO – stabilní onemocnění, R – relaps, NS - not significant

Následně jsme tedy mohli srovnávat klinické výstupy kontrolní K skupiny vs. profylaktické P skupiny (K vs. P) a skupiny randomizované pro výživu s glutaminem A vs. bez glutaminu B – viz obr. č. 5.

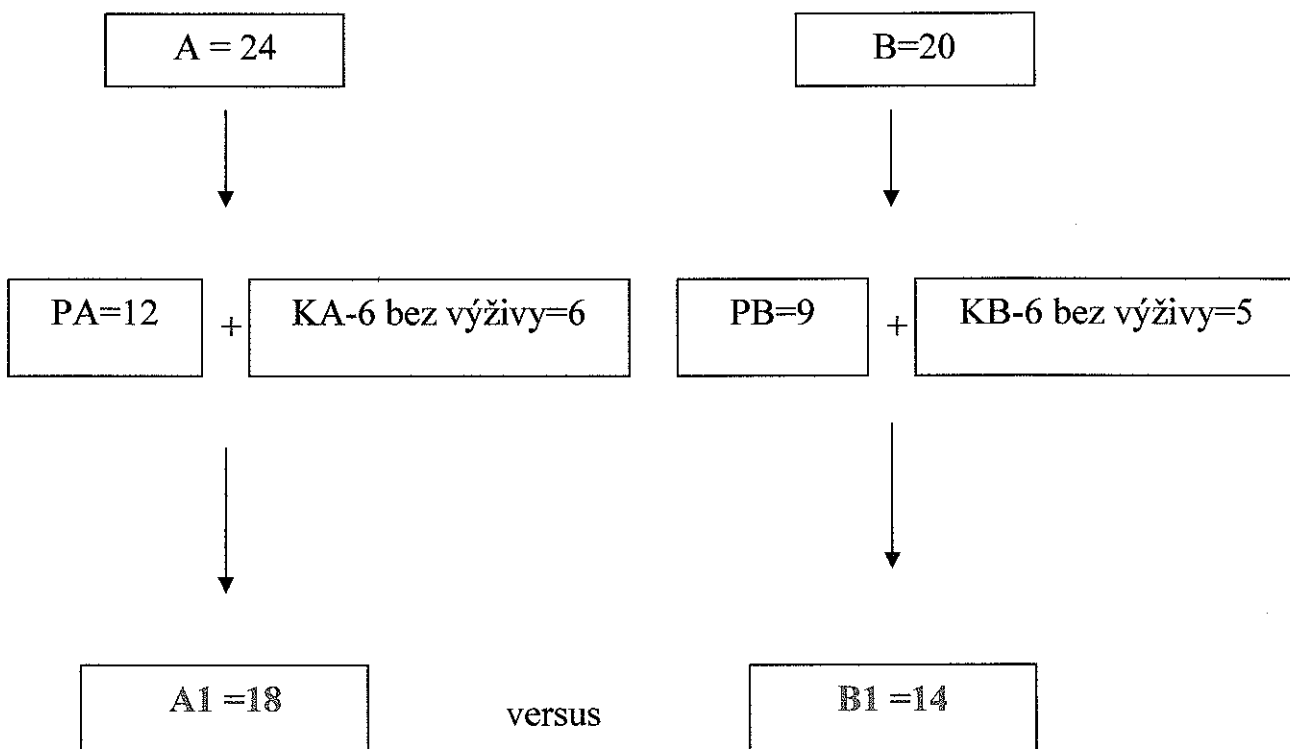
Obrázek 5 Hodnocené skupiny



Kromě srovnávání takto primárně (randomizací) vzniklých skupin A vs. B (intention-to-treat analýza) byly post hoc srovnávány také skupiny A1 vs. B1. Ty vznikly ze skupin A a B vyřazením 12 pacientů (6+6) z kontrolní skupiny K, kteří nevyžadovali podání PV, a tudíž nakonec gln ani standardní PV nedostali. Srovnání skupin A1 a B1 tedy zahrnuje jen nemocné skutečně glutaminem nebo standardní výživou léčené – viz obr. č. 6. Jsou to všichni nemocní z podskupin PA (n=12) a PB (n=9) a část nemocných z podskupin KA (n=6) a KB (n=5).

Vstupní charakteristiku pacientů skupin A1 a B1 ukazuje tabulka č. 8. Také mezi skupinami A1 a B1 nebyly před léčbou statisticky významné rozdíly.

Obrázek 6 Schéma randomizace – skupiny: A1 (pouze pacienti s PV a glutaminem) vs. B1 (pouze pacienti s PV a bez glutaminu)



Tabulka 8 Charakteristika pacientů skupiny randomizované pro výživu s glutaminem A1 a bez glutaminu B1 (n=32)

	Skupina s glutaminem A1 (n=18)	Skupina bez glutaminu B1 (n=14)	p-hodnota
Pohlaví muži/ženy	10/8	3/11	NS
Věk - medián, rozpětí	51 (18-69)	50 (19-66)	NS
Diagnóza (n)			
MM	3	6	NS
NHL	7	3	NS
AL	5	1	NS
HL	3	4	NS
Výtěžek CFU – GM.10⁵/kg – medián, rozmezí	3,13 (0,76-16,96)	2,42 (0,67-13,8)	NS
Přípravný režim (n)			
BEAM	10	7	NS
MEL 100, 200	3	6	NS
BUCY2	3	1	NS
Celotělové ozáření + CF	2	0	NS
Důvod vČHT a ATPKB a KD (n)			
1. linie léčby	8	8	NS
R	7	6	NS
PR	3	0	NS
nejasná KR	0	0	
Stav v době ATPKB a KD (n)			
KR	6	4	NS
PR	10	9	NS
MLO	2	1	NS

Pozn: n – počet, MM – mnohočetný myelom, NHL – ne-Hodgkinův lymfom, HL – Hodgkinův lymfom, AL – akutní leukemie, CFU – GM - colony forming units – granulocyte macrophage, BEAM, MEL, BUCY2, CF – viz kapitola 3.3.2, vČHT – vysokodávková chemoterapie, ATPKB – autologní transplantace periferních kmenových buněk, KD – kostní dřeň, KR – kompletní remise, PR – parciální remise, MLO – minimální léčebná odpověď, SO – stabilní onemocnění, R – relaps, NS - not significant

S rozdělením pacientů do skupin s výživou a glutaminem A, resp. A1 nebo s výživou bez glutaminu B, resp. B1 nebyli obeznámeni ani pacienti, ani lékaři vyhodnocující léčbu. Náhodné rozdělení do skupin bylo známo pouze určenému členu nutričního týmu ve Středisku přípravy umělé výživy.

Příprava PV do nutričních vaků „all in one“ byla prováděna ve Středisku přípravy umělé výživy nutričního týmu Fakultní nemocnice. Výživa byla dodávána v den jejího podání na transplantační jednotku a poté podávána 24 – hodinovou infúzí z plastického vaku cestou centrálního žilního katetru.

Přehledné složení výživy (standardní a s glutaminem) je znázorněno v tabulce 9 a,b.

Tabulka 9a Složení standardní parenterální výživy

Standardní PV	Množství	Přípravek
Aminokyseliny	1,8 g/kg/den	Eloamin 15% Pur
Tuky	do 30% celkové energie	Elolipid 20%
Cukry	60% celkové energie	Glukoza 40%
Ionty a H ₂ O	dle potřeby	
Vitamíny a stopové prvky	Doporučené dávky/den	Vitalipid N A, Soluvit N + Addamel

Tabulka 9b Složení parenterální výživy s glutaminem

PV s glutaminem	Množství	Přípravek
Aminokyseliny	1,8 g/kg/den	Dipeptiven 3,7 ml/kg.den = 0,5 g gln/kg.den a Amino Mel Nephro 10 ml/kg.den = doplněk do 1,8 g/kg.den aminokyselin
Tuky, cukry, ionty, H ₂ O, vitamíny a stopové prvky	Viz výše - standardní PV	Viz výše - standardní PV

Vstupní nutriční stav byl posuzován dle markerů proteosyntézy a hodnoty BMI. Pro normální nutriční stav musela být hodnota albuminu > 30 g/l, transferinu > 1,6 g/l, prealbuminu > 0,15 g/l a BMI > 20 kg/m².

U všech nemocných byla během hospitalizace prováděna vyšetření dle předem daných schémat. Sledovali jsme klinické, metabolické a hematologické parametry.

Z **klinických parametrů** jsme v kontrolní skupině K sledovali, u kolika nemocných bylo nutné zahájit PV a kolikátý den po transplantaci byla PV zahajována. Dále jsme sledovali celkovou délku podávání PV. Evidovali jsme celkovou délku pobytu, délku pobytu od transplantace, počet febrilních dní v jednotlivých skupinách včetně četnosti positivity hemokultur a analýzy druhu patogena. Pokud byla stejná citlivost patogena z hemokultury i ze stěru kůže k hemokultuře, pomýšleli jsme na možnou kontaminaci. Spotřebu antibiotik jsme sledovali pomocí tzv. antibiotických dní (např. 4 dny intravenózně (i.v.) podávané 1 antibiotikum a dalších 5 dní i.v. podávaná 2 antibiotika - $4 \times 1 + 5 \times 2 = 14$ antibiotických dní). Analyzovali jsme náklady na antibiotika v jednotlivých skupinách.

Z **metabolických parametrů** jsme během hospitalizace hodnotili denně váhu. Odběry biochemických a metabolických parametrů séra a moči jsme prováděli v den před zahájením přípravného režimu, v den transplantace (den D) a dále 5., 10., 20. den po transplantaci (den D+5, D+10, D+20) a v den propuštění. Z biochemických markerů jsme v séru stanovovali minerály (Na, K, Cl, P, Mg), jaterní testy (ALT, AST, GMT, ALP, bilirubin), celkovou bílkovinu, albumin, glukózu, TAG, viscerální proteiny s krátkým poločasem (prealbumin, transferin, cholinesteráza).

Na základě údajů Střediska přípravy umělé výživy jsme provedli ekonomickou analýzu týkající se finanční náročnosti profylakticky podávané PV v profylaktické skupině P oproti PV podávané v kontrolní

skupině K a zhodnotili jsme finanční náročnost PV s glutaminem oproti PV bez glutaminu.

Z **hematologických parametrů** nás zajímala doba přihojení štěpu charakterizovaná vzestupem leukocytů (ANC) $> 1,5 \cdot 10^9/l$ po transplantaci. Evidovali jsme četnost hemosubstituce (počet podaných jednotek erytrocytárních transfuzních přípravků a trombocytárních koncentrátů). Podle kalkulace Transfuzního oddělení FN jsme hodnotili finanční náročnost heosubstituce v jednotlivých skupinách.

2.3.1.3 Naše standardy u autologní transplantace PKB a kostní dřeně

U všech nemocných se na začátku hospitalizace provádí selektivní dekontaminace (perorálně podávané chinolonové antibiotikum – např. ciprofloxacin v dávce 2 x 250 mg/den a antimykotikum flukonazol v dávce 2 x 50 mg/den. U nemocných se standardně používá před převodem autologního štěpu jeden z následujících přípravných režimů (chemoterapie, radioterapie nebo chemo(radio)terapie) – viz tabulka č. 10.

Tabulka 10 Složení předtransplantačních režimů

Režim	Dg	Složení
BEAM (n=23)	NHL, HL	BCNU 300 mg/m ² i.v. den -6, etopozid 200 mg/m ² i.v. den -5 až -2, cytarabin 200 mg/m ² i.v. den -5 až -2 /2x denně, tj. celkem 8 dávek/, melfalan 140 mg/m ² i.v. den -1
MEL200, resp. 100 (n=14)	MM	melfalan 200 mg/m ² resp. 100 mg/m ² i.v. den -1
BUCY 2 (n=5)	AML	busulfan 4 mg/kg.den p.o. den -7 až -4, cyklofosfamid 60 mg/kg.den i.v. den -3 a -2
CTO+CY (n=2)	ALL	CTO 12 Gy - 2x denně den -7 až -4 /celkem 8 dávek á 1,5 Gy/, cyklofosfamid 60 mg/kg.den i.v. den -3 a -2

Pozn.: Dg – diagnóza, NHL – Ne-Hodgkinův lymfom, HL, Hodgkinův lymfom, MM – mnohočetný myelom, AML – akutní myeloidní leukemie, CTO – celotělové ozáření, ALL – akutní lymfatická leukemie, BEAM– zkratka léků chemoterapie, BU – busulfan, MEL – melfalan, CY – cyklofosfamid.

Při febrilní neutropenii se nejčastěji používají antibiotika z řady cefalosporinů III. generace (cefoperazon, cefepim, ceftazidim), při přetrvávání teplot > 38° C se přidává do terapie aminoglykosid (amikacin). Antibiotikum se při kultivační pozitivitě mění cíleně dle citlivosti patogena. Při negativitě kultivací a dalšího trvání febrilního stavu se antimikrobiální léčba obohacuje o antibiotikum proti Gram+ mikrobům (vankomycin nebo teikoplanin). Při závažném

stavu se dosavadní antibiotická terapie zaměřuje za léčbu karbapenemy (imipenem).

Erytrocytární transfuzní přípravky se podávají běžně při poklesu hemoglobinu < 80 g/l, u nemocných s kardiopulmonálním onemocněním nebo při vyjádřeném anemickém syndromu při poklesu < 90 g/l. Používají se resuspendované erytrocyty bez buffy – coatu. Jednotky jsou dle potřeby deleukotizovány nebo ozářeny. Podání separovaných trombocytů je indikováno při trombocytopenii $< 10 \cdot 10^9/l$ při současných známkách infekce nebo krvácivých projevech. Substituují se trombocyty i při méně závažném poklesu trombocytů ($< 50 \cdot 10^9/l$), když je přítomno závažnější krvácení nebo při poklesu trombocytů $< 20 \cdot 10^9/l$ s počínajícími krvácivými projevy (kožními či slizničními).

2.3.2 Hodnocení léčebné odpovědi

Tento soubor jsme dále analyzovali po 3-letém sledování. Srovnávali jsme dlouhodobou odpověď ve stejných skupinách jako v hospitalizační fázi.

Dosažená léčebná odpověď byla hodnocena dle následujících kritérií (3, 12, 87).

Hodnocení léčebné odpovědi ukazují tabulky 11, 12 a 13.

Tabulka 11 Hodnocení léčebné odpovědi u mnohočetného myelomu

Léčebná odpověď	Kritéria odpovědi
Kompletní remise (KR)	KR – splnění všech bodů. 1.Nepřítomnost původního paraproteinu (PP) v séru a v moči pomocí imunofixace (po dobu min. 6 týdnů). 2.Při negativitě PP v séru indikace sternální punkce (<5% plasmatických buněk). 3.Osteolytická ložiska bez zvětšení a jejich počet bez navýšení. 4.Vymizení mimokostních ložisek v měkkých tkáních. 5.Nesekreční myelom – indikace sternální punkce k ověření definovaného poklesu plasmatických buněk.
Parciální remise (PR)	PR - splnění všech bodů. 1.Snížení PP v séru min. o 50% (min. 6 týdnů). 2.Pokles 24 hodinového vylučování lehkých řetězců močí min. o 90% nebo pokles <200 mg/24 hodin (min. 6 týdnů). 3.Zmenšení velikosti ložisek v měkkých tkáních o 50%. 4.Nedošlo ke zvětšování počtu či velikosti ložisek. 5.Nesekreční myelom - pokles plasmatických buněk o 50% v cytologickém či histologickém hodnocení kostní dřene (min. 6 týdnů).
Minimální léčebná odpověď (MLO)	MLO - splnění všech bodů. 1.Snížení koncentrace PP v séru o 25-49% (min. na 6 týdnů). 2.Snížení vylučování PP (lehkých řetězců) za 24 hodin močí o 50-89%, přičemž jejich koncentrace musela přesahovat 200 mg/24 hodin (min. 6 týdnů). 3.Nesekreční myelom – pokles plasmatických buněk v kostní dřeni o 25-49% při cytologickém nebo histologickém vyšetření. 4.Zmenšení ložisek v měkkých tkání o 25-49%. 5.Bez zvětšení počtu či velikosti osteolytických ložisek.
Stabilní onemocnění (SO)	Nesplnění uvedených kritérií pro danou léčebnou odpověď ani kritérií progresu nemoci.
Progrese (P)	Týká se stavů bez dosažení KR. P – splnění alespoň 1 bodu. 1.Vzestup koncentrace PP o 25%, celkově však min. o 5 g/l. 2.Vzestup vylučování lehkých řetězců močí za 24 h min. o 25% nebo o 200 mg/24 h. 3.Zvýšení počtu plasmatických buněk v kostní dřeni o 25% výchozí hodnoty (absolutně min. o 10%). 4.Zvětšení nebo vznik nových osteolytických ložisek. 5.Hyperkalcemie >2,8 mmol/l v souvislosti s MM.
Relaps (R)	Týká se stavů s dosažením KR či nejasné KR. Splnění 1 či více bodů. 1.Znovuobjevení PP v séru nebo v moči metodou imunofixace. 2.Počet plasmatických buněk v kostní dřeni 5%. 3.Vznik dalších lytických ložisek nebo zvětšení stávajících. 4.Vznik hyperkalcemie související s MM (2,8 mmol/l).

Tabulka 12 Hodnocení léčebné odpovědi u akutní leukemie

Léčebná odpověď	Kritéria odpovědi
Kompletní remise (KR)	KR – splnění všech bodů. 1. $>1,5 \times 10^9/l$ neutrofilních segmentů a $>100 \cdot 10^9/l$ trombocytů v periferní krvi. 2. Hodnota hemoglobinu či hematokritu nebyla rozhodující. 3. Dostatečně buněčná kostní dřeň. Počet blastů ve dřeni $<5\%$, bez přítomnosti Auerových tyčí. 4. Vymizení blastů z periferní krve.
Parciální remise (PR)	1. Splnění kritérií KR, ale počet blastů v kostní dřeni 5-25%. (event. počet blastů $<5\%$, ale s obsahem Auerových tyčí nebo přítomnost blastů neobvyklé morfologie).
Relaps (R)	1. Nález blastů v periferní krvi nebo $>5\%$ blastů v kostní dřeni. Potvrzení R pomocí imunofenotypizačního, cytogenetického, popř. molekulárně genetického vyšetření.

Tabulka 13 Hodnocení léčebné odpovědi u lymfomu

Léčebná odpověď	Kritéria odpovědi
Kompletní remise (KR)	1. Vymizení všech klinických, laboratorních a radiologických ukazatelů spojených s lymfomem. 2. Regrese uzlin na max. 1,5 cm (uzliny větší než 1,5 cm před léčbou), regrese uzlin na max. 1 cm (uzliny 1,1-1,5 cm před léčbou) nebo zmenšení $>75\%$ původní velikosti.. 3. Regrese původně zvětšené sleziny (i dalších orgánů) do fyziologické velikosti. 4. Vymizení infiltrace kostní dřene (trepanobiopsie ze stejného místa jako při úvodním stagingu).
Nejasná KR	Kritéria 1 a 3 byla shodná jako pro KR, ale: 1. Mohly být přítomny určité radiologické abnormality. 2. Reziduální zvětšení uzlin je $>1,5$ cm v příčném průměru, ale došlo k regresi $>75\%$ původní velikosti. 3. Nejednoznačný nález v kostní dřeni.
Parciální remise (PR)	PR - splnění všech následujících bodů. 1. Regrese objemu lymfadenopatie o alespoň 50%. 2. Nevytvořilo se nové ložisko lymfomu. 3. Nejsou projevy progresy lymfomu. 4. Vyšetření kostní dřene bylo irelevantní pro stanovení PR.
Stabilní onemocnění (SO)	Méně než PR, ale nedošlo k progresi onemocnění.
Progrese (P)	Týká se stavů bez dosažení KR - splnění alespoň 1 bodu. 1. Nárůst o $>50\%$ objemu dříve popsanych abnormálních uzlin u pacientů se SO nebo nárůst o $>50\%$ objemu uzlin u pacientů v PR v porovnání s velikostí uzlin po největší regresi po léčbě. 2. Vytvoření nového ložiska během léčby nebo do 3 měsíců od jejího ukončení.
Relaps (R)	Týká se stavů s KR a nejasnou KR. 1. Došlo alespoň k 50% zvětšení původně postiženého ložiska nebo k objevení se nového ložiska.

Léčebnou odpověď na transplantaci PKB a kostní dřeně jsme hodnotili srovnáním odpovědi před a po této terapii.

2.3.2.1 Analýza přežití

Celkové přežití: Celkové přežití byla doba od vstupu do studie (tedy při přijetí před zahájením přípravného režimu) k úmrtí z jakékoliv příčiny.

Přežití bez známek onemocnění: Přežití bez známek onemocnění byla doba od prvně zdokumentované odpovědi (KR či nejasná KR) k relapsu onemocnění. Týkalo se pacientů, kteří dosáhli KR nebo nejasné KR.

Přežití bez nežádoucí události: Přežití bez nežádoucí události byla doba od vstupu do studie (tedy při přijetí před zahájením přípravného režimu) k selhání léčby či úmrtí z jakékoliv příčiny. Týkalo se pacientů, kteří dosáhli KR, nejasné KR nebo PR.

2.3.3 Statistická analýza

K popisu souboru bylo použito deskriptivní statistiky (mediány, kvartily, procenta, průměr).

Protože data většinou nepocházela z normálního rozdělení, byla dána přednost neparametrickým testům. Jednalo se o Wilcoxonův dvouvýběrový test (test Mann – Whitneyho) a Wilcoxonův párový test, který byl využit ke zjišťování rozdílu v jednom souboru v čase. Pro několik časových období byl použit test Friedmana. Pouze výjimečně měla data normální rozdělení, kde mohl být využit parametrický nepárový Studentův t – test.

Průběh pravděpodobností přežití byl hodnocen podle metody Kaplan – Meiera, k porovnávání byl použit logrank test. Pokud byly hodnoceny počty přežití v závěru experimentu, byl využit Fisherův přesný test.

Normalita dat byla posuzována pomocí histogramů a d'Agostinova testu. Hladina významnosti byla zvolena 5%, v práci je uváděna p - hodnota. Pokud tedy byla p - hodnota $< 5\%$, zamítali jsme nulovou hypotézu.

Ke statistickému hodnocení byl použit software NCSS.

2.4 Výsledky

2.4.1 Kontrolní K vs. profylaktická P skupina

2.4.1.1 Hospitalizační fáze

2.4.1.1.1 Hodnocení klinických parametrů

Hodnocení klinických parametrů - délky hospitalizace, délky pobytu od transplantace, spotřeby antibiotik, počtu febrilních dnů ukazuje tabulka č. 14.

Tabulka 14 Souhrn výsledků klinických a hematologických parametrů v kontrolní K a profylaktické P skupině

	Kontrolní K (n=23) M (1.Q– 3.Q)	Profylaktická P (n=21) M (1.Q– 3.Q)	p - hodnota
Délka celého pobytu (d)	20 (16,5-21,5)	20 (17-23)	NS
Pobyt od transplantace (d)	13 (13-14,5)	14 (13-15)	NS
Febrilie > 38°C (d)	1 (0-1,5)	2 (1-3)	NS
Antibiotické dny (d)	8,5 (0-12,8)	16 (11-22)	p=0,01
Příhodení leukocytů (d)	12 (12-13)	12 (11-15)	NS
Spotřeba G – CSF (d)	7 (6-7,5)	7 (6-8)	NS
Trombokoncestráty (j)	1 (0-2)	2 (1-2)	NS
Krevní transfuze (j)	0 (0-2)	2 (0-4)	NS

Pozn.: n – počet nemocných, M – medián, Q – kvartil, d – dny, j – jednotky, NS – not significant, p – hodnota je stanovena pomocí testu Mann – Whitney

Nutnost podání PV v kontrolní skupině K: Ve skupině K bylo nutné zahájit podávání PV u 11 nemocných (48%), tedy téměř polovina nemocných si vyžádala během transplantace podpůrnou parenterální

nutrici. Medián zahájení PV byl u těchto 11 nemocných 5. den od transplantace. Medián podávání PV byl v kontrolní skupině K 0 dnů (1. kvartil (Q) 0, 3.Q 9,5), v profylaktické skupině P 17 dnů (1.Q 15, 3.Q 21) ($p < 0,001$).

Febrilní stavy: 29 nemocných z celého souboru mělo alespoň 1 den febrilní špičku (teplota $> 38^{\circ}\text{C}$) během hospitalizace. Jednalo se o 13 nemocných z kontrolní skupiny K a 16 z profylaktické skupiny P. Častější pozitivita hemokultur byla zjištěna v profylaktické skupině P (tabulka č. 15, $p=0,052$). Přehled kultivačních záchytů z hemokultur ukazuje tabulka č. 16. Signifikantně vyšší spotřebu antibiotik měla profylaktická skupina P (16 vs. 8,5 antibiotických dní v kontrolní skupině K, $p=0,01$).

Tabulka 15 Charakteristika febrilních stavů v kontrolní K a profylaktické P skupině

	Kontrolní K	Profylaktická P	p - hodnota
Febrilie $> 38^{\circ}\text{C}$ (n)	13	16	NS
Pozitivní hemokultura (n)	4	10	NS
Pozitivní kultivace z kanyly(n)	2	4	NS

Pozn.: n – počet, NS – not significant, p – hodnota je stanovena pomocí Fisherova přesného testu

Tabulka 16 Kultivace z hemokultury – kontrolní K vs. profylaktická P skupina

Název patogena z kultivace hemokultury	Počet hemokultur (n=14)	
	Kontrolní K (n=6)	Profylaktická P (n=12)
Staphylococcus epidermidis (n)	4	6
Streptococcus alfa hemolyticus (n)	0	2
Escherichia coli (n)	2	1
Enterococcus (n)	0	1
Corynebacterium pseudodiphtheriae (n)	0	1
Bacillus species (n)	0	1

Pozn.: n – počet, z některé hemokultury byly vykultivovány 2 patogeny

2.4.1.1.2 Hodnocení hematologických parametrů

V tabulce č. 14 jsou shrnuty i výsledky sledování hematologických parametrů (engraftment leukocytů, spotřeba G – CSF, hemosubstituce). Mezi skupinami nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly.

2.4.1.1.3 Hodnocení metabolických parametrů

Souhrn výsledků metabolických parametrů před léčbou a po ní ukazuje tabulka č. 17.

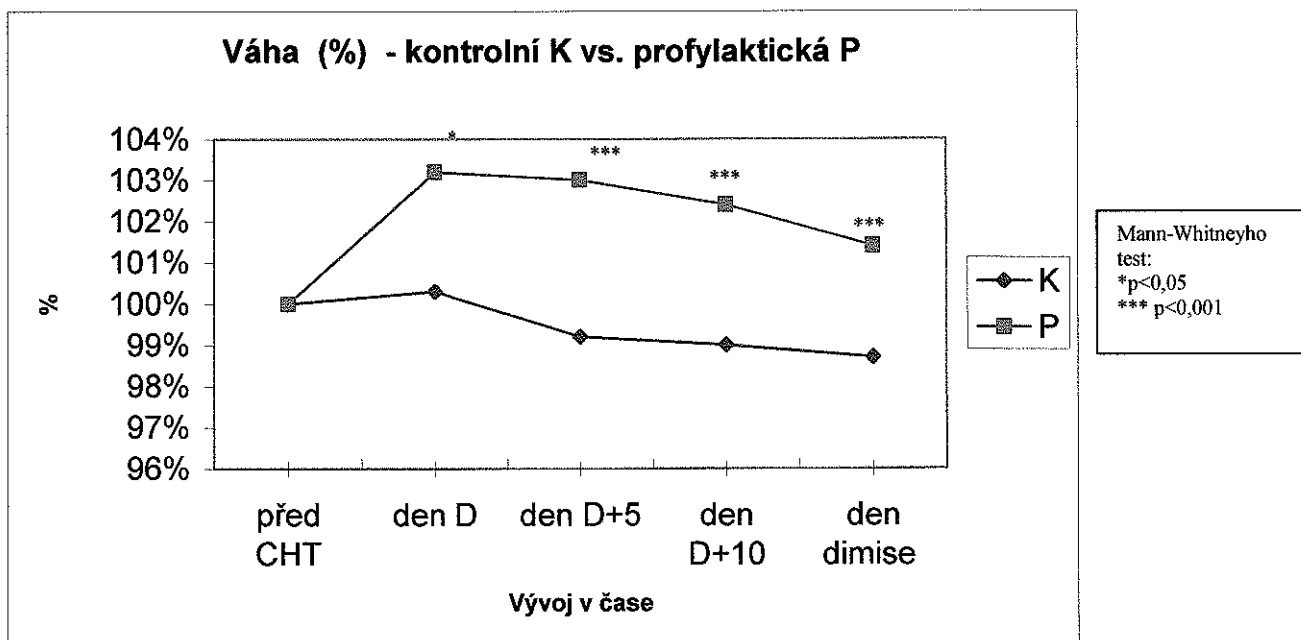
Tabulka 17 Výsledky metabolických parametrů v kontrolní K a profylaktické P skupině

Parametry	Kontrolní K M, (1.Q, 3.Q)		p	Profylaktická P M, (1.Q, 3.Q)		p	K vs. P p
	Před CHT	Den dimise		Před CHT	Den dimise		
Váha (kg)	77 (71,3; 95)	77,5 (69,3;94,9)	p<0,05	66 (61; 79)	68 (63;80)	p<0,05	p=0,002
Celková bílkovina (g/l)	62,6 (57,5;68,4)	58,1 (56,2;60,3)	p=0,001	64,2 (60,2;70,4)	60,6 (56,6;64,2)	p=0,003	NS
Albumin (g/l)	38,8 (37,9;41,4)	36,2 (33,2;38,2)	p<0,001	39,5 (36,2;41,4)	35,7 (32,3;36,7)	p<0,001	NS
Prealbumin (g/l)	0,28 (0,22;0,32)	0,21 (0,18;0,24)	p=0,002	0,23 (0,19;0,28)	0,2 (0,18;0,25)	NS	NS
Transferin (g/l)	2,1 (1,9;2,3)	1,7 (1,5;2)	p=0,001	2,1 (1,9;2,4)	1,8 (1,5;1,9)	p<0,001	NS
Cholinesteráza (ukat/l)	161,7 (130;173)	120,6 (102;139)	p<0,001	154,1 (126;161)	117,7 (100;137)	p<0,001	NS

Pozn.: M – medián, Q – kvartil, p – p hodnota, před (CHT) chemoterapii - vstupní hodnota, den dimise – výstupní hodnota, NS – not significant, p- hodnota je stanovena pomocí Wilcoxonova testu (skupina K a P) a Mann Whitneyho testu (skupina K vs. P)

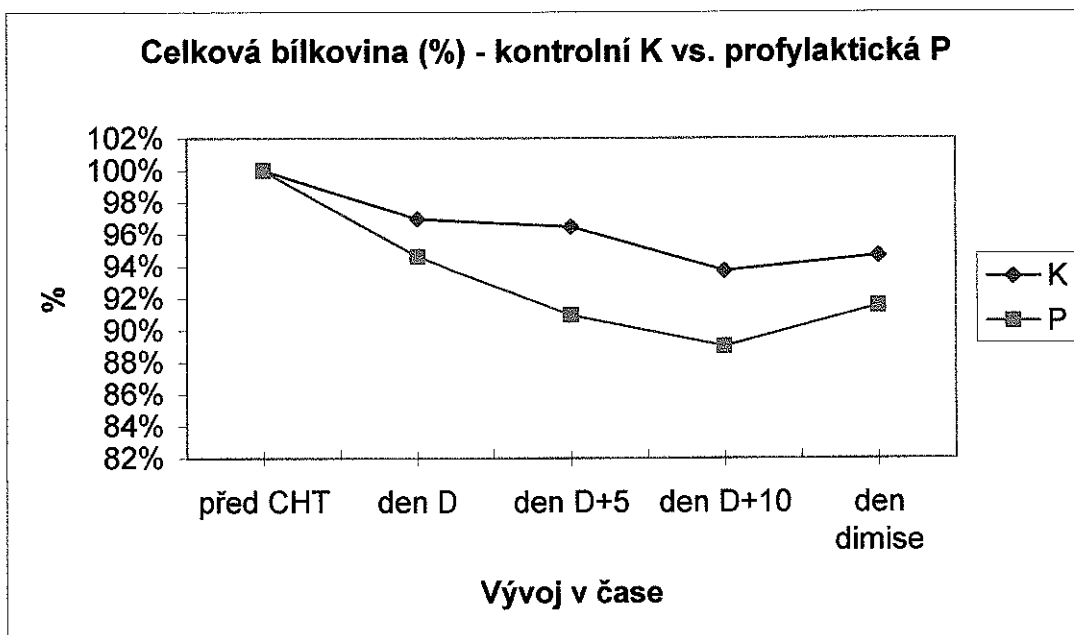
Váha: Během hospitalizace v profylaktické skupině P došlo k signifikantnímu vzestupu váhy ve srovnání s kontrolní skupinou K, kde byl zaznamenán celkově signifikantní pokles váhy – viz graf č. 1. V obou skupinách se data v jednotlivé dny měření mezi sebou signifikantně lišila (Friedmannův test, $p < 0,001$ v obou případech). Hodnoty váhy se nelišily v den D+5 vs. v den dimise v kontrolní skupině K a v den D vs. D+5 v profylaktické skupině P. Mezi kontrolní a profylaktickou skupinou byl zjištěn statisticky významný rozdíl dat ve všech dnech měření (Mann – Whitneyho test, před CHT – $p = 0,01$, den D $p = 0,02$, D+5 $p = 0,01$, D+10 $p = 0,05$, den dimise $p = 0,04$). Největší nárůst váhy byl pozorován v obou skupinách v den D.

Graf 1 Vývoj váhy v kontrolní K a profylaktické P skupině



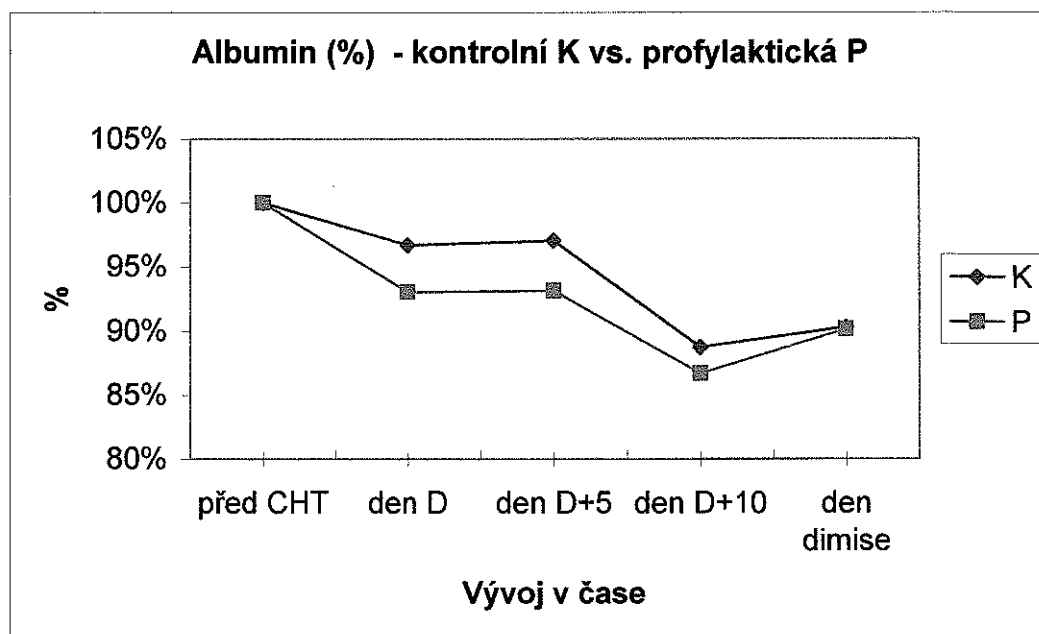
Celková bílkovina: Pokles celkové bílkoviny na konci hospitalizace oproti vstupní hodnotě byl v obou skupinách statisticky významný. Největší pokles jsme pozorovali v den D+10 v obou skupinách – viz graf č. 2. V kontrovní K i profylaktické P skupině se data mezi sebou signifikantně lišila (Friedmannův test, $p < 0,05$ v obou skupinách) (v profylaktické skupině před CHT vs. den D, vs. D+5, vs. D+10, vs. den dimise, v kontrolní skupině ve všech porovnávaných dnech mezi sebou s výjimkou nesignifikantního výsledku v den D vs. D+5 a v den D+10 vs. den dimise). Mezi oběma skupinami nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl dat v dané dny měření (Mann – Whitneyho test, před CHT – $p = 0,21$, den D $p = 0,69$, D+5 $p = 0,72$, D+10 $p = 0,87$, den dimise $p = 0,17$).

Graf 2 Vývoj hodnot celkové bílkoviny v kontrolní K a profylaktické P skupině



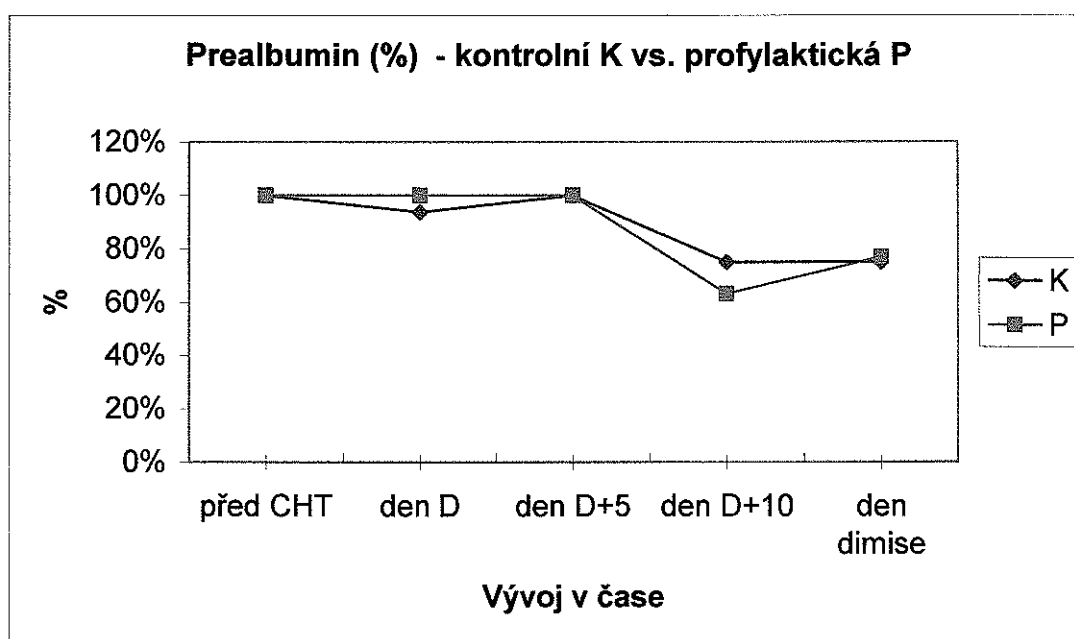
Albumin: Pokles albuminu na konci hospitalizace oproti vstupní hodnotě byl v obou skupinách statisticky významný. Největší pokles jsme zaznamenali v obou skupinách v den D+10 – viz graf č. 3. V profylaktické skupině P se data v jednotlivé dny měření mezi sebou signifikantně lišila (Friedmannův test, $p < 0,001$) s výjimkou dne D vs. D+5 a dne D+10 vs. den dimise. V kontrolní skupině K se data vzájemně signifikantně lišila s výjimkou dne D vs. den D+5. Mezi skupinami nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl dat v dané dny měření (Mann – Whitneyho test, před CHT – $p = 0,73$, den D $p = 0,12$, D+5 $p = 0,14$, D+10 $p = 0,22$, den dimise $p = 0,29$).

Graf 3 Vývoj hodnot albuminu v kontrolní K a profylaktické P skupině



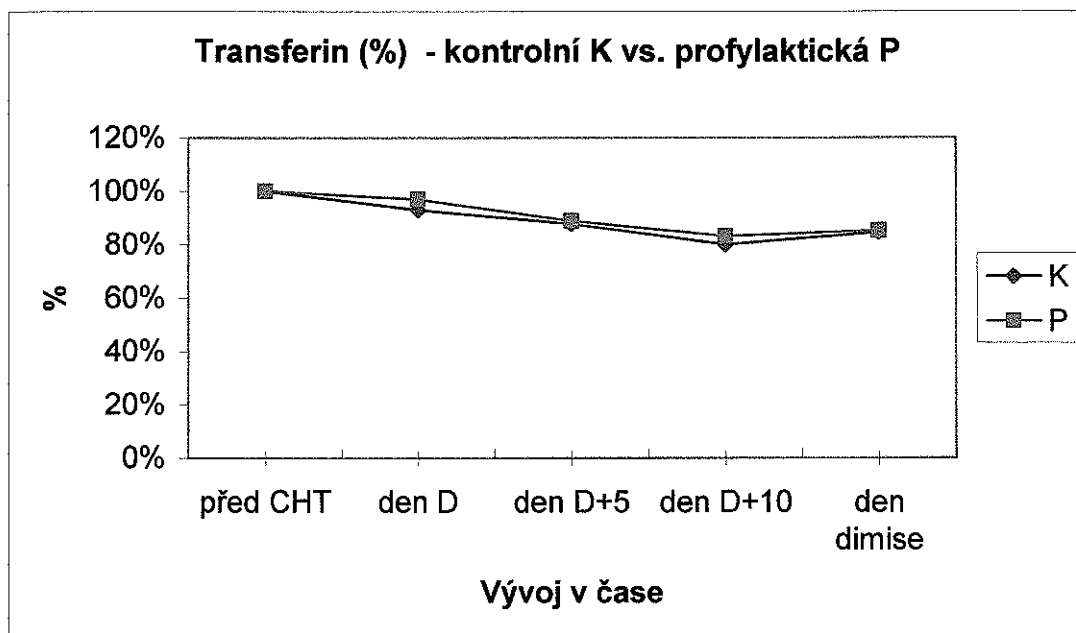
Prealbumin: V kontrolní skupině K došlo celkově k signifikantnímu poklesu prealbuminu v průběhu hospitalizace, v profylaktické skupině P se jednalo o nesignifikantní pokles. Největší pokles byl zaznamenán v obou skupinách v den D+10, větší pokles byl v profylaktické skupině – viz graf č. 4. V obou skupinách se data v dané dny měření mezi sebou signifikantně lišila (Friedmannův test, $p < 0,001$ v obou skupinách) (v profylaktické skupině P den D+5 vs. D+10, vs. den dimise, den D vs. D+10, den D vs. den dimise, před CHT vs. D+10, vs. den dimise, den D+10 vs. den dimise, v kontrolní skupině K před CHT vs. den dimise, vs. D+10, den D+5 vs. den dimise, vs. D+10, den D vs. den dimise, vs. D+10). V kontrolní skupině K se data signifikantně lišila mezi sebou s výjimkou nesignifikantního výsledku dne D vs. D+5 a dne D+10 vs. den dimise). Mezi skupinami byl zjištěn statisticky významný rozdíl dat v den D+10 (Mann – Whitneyho test, před CHT – $p = 0,06$, den D $p = 0,24$, D+5 $p = 0,25$, D+10 $p = 0,04$, den dimise $p = 0,74$).

Graf 4 Vývoj hodnot prealbuminu v kontrolní K a profylaktické P skupině



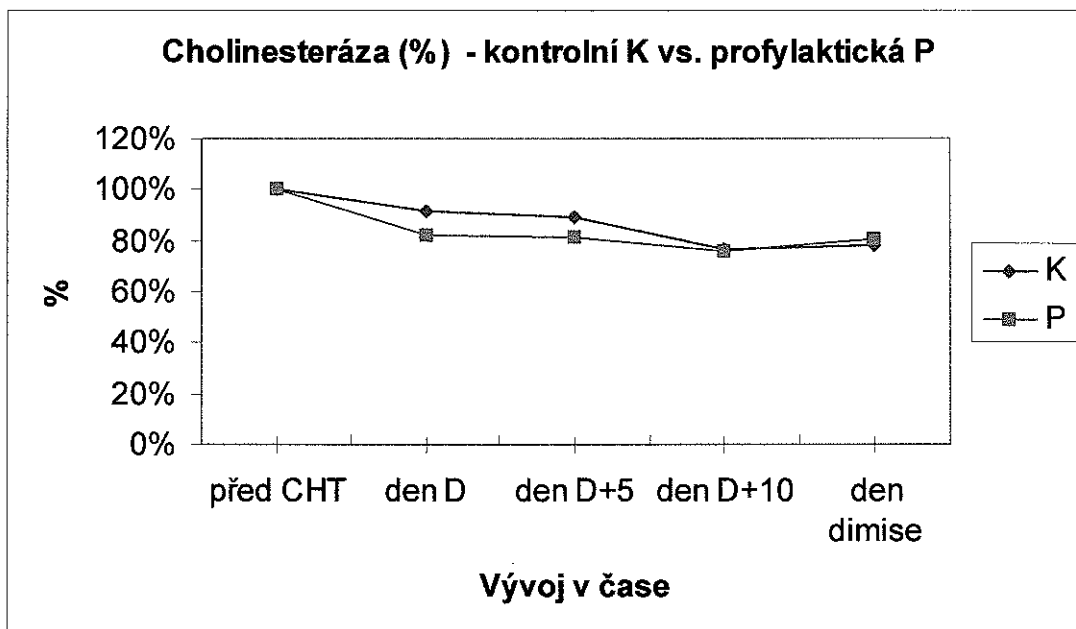
Transferin: Pokles transferinu na konci hospitalizace oproti vstupní hodnotě byl v obou skupinách statisticky významný. Největší pokles byl zaznamenán v obou skupinách v den D+10 – viz graf č. 5. V kontrolní a profylaktické skupině se data v dané dny měření mezi sebou signifikantně lišila (Friedmannův test, $p < 0,001$ v obou skupinách) (pouze v profylaktické skupině P ne v den před CHT vs. den D a D+10 vs. dimise, v kontrolní skupině K ne D+5 vs. dimise, vs. D+10, den D+10 vs. den dimise. Mezi skupinami nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl dat v dané dny měření (Mann – Whitneyho test, před CHT – $p = 0,99$, den D $p = 0,95$, D+5 $p = 0,99$, D+10 $p = 0,58$, den dimise $p = 0,91$).

Graf 5 Vývoj hodnot transferinu v kontrolní K a profylaktické P skupině



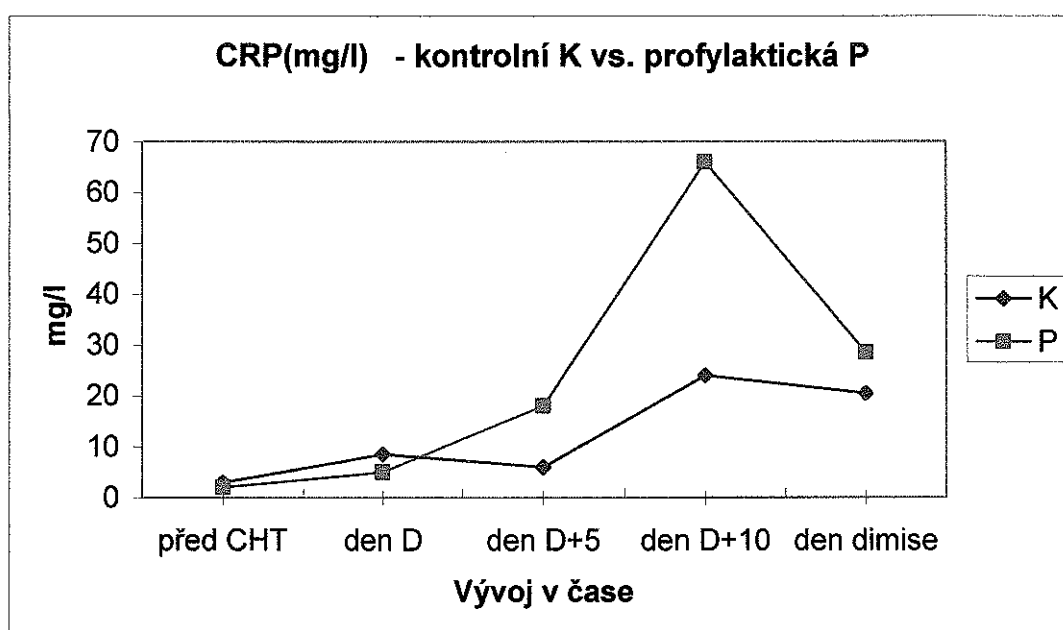
Cholinesteráza: Pokles cholinesterázy na konci hospitalizace oproti vstupní hodnotě byl v obou skupinách statisticky významný. Největší pokles byl zaznamenán v obou skupinách v den D+10 – viz graf č. 6. V obou skupinách se data v dané dny měření mezi sebou signifikantně lišila (Friedmannův test, $p < 0,001$ v obou skupinách) (v kontrolní skupině K ve všech porovnávaných dnech mezi sebou s výjimkou v den D+10 vs. den dimise, v profylaktické skupině P byl rozdíl v den před CHT vs. D, vs. D+5, vs. D+10, vs. den dimise). Mezi skupinami nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl dat v dané dny měření (Mann – Whitneyho test, před CHT – $p = 0,65$, den D $p = 0,34$, D+5 $p = 0,27$, D+10 $p = 0,53$, den dimise $p = 0,97$).

Graf 6 Vývoj hodnot cholinesterázy v kontrolní K a profylaktické P skupině



CRP: Medián vstupní hodnoty CRP byl v kontrolní skupině K 3 mg/l (1.Q, 3.Q 5) a v profylaktické skupině P 2 mg/l (1.Q 0, 3.Q 5). Největší vzestup byl pozorován v den D+10 (medián 24 mg/l ve skupině K, 66 mg/l ve skupině P) - viz graf č. 7. Mezi skupinami nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl dat v dané dny měření.

Graf 7 Vývoj CRP v kontrolní K a profylaktické P skupině



BMI: Medián vstupní hodnoty BMI byl v kontrolní skupině K 26,7 kg/m² (1.Q 24,7, 3.Q 29,6), v profylaktické skupině P 23,6 kg/m² (1.Q 22,3, 3.Q 27,5). Pouze 3 nemocní měli hodnotu BMI < 20 kg/m² (rozmezí 18,7-19,8).

2.4.1.1.4 Ekonomická analýza

Spotřeba antibiotik: Z 22 nemocných kontrolní skupiny K (1 nemocná vyřazena pro velmi atypický průběh hospitalizace) si vyžádalo 14 nemocných aplikaci i.v. antibiotik, v profylaktické skupině P dostávalo antibiotika 19 z 21 nemocných ($p=0,07$). V profylaktické skupině P měli nemocní více febrilních dnů, a tudíž jejich celková spotřeba antibiotik byla vyšší - viz tabulka č. 18. Profylaktická skupina P spotřebovala antibiotika na 1 nemocného průměrně o 8 941 Kč/hospitalizaci více než kontrolní skupina K. Nemocní v profylaktické skupině P spotřebovali antibiotika asi za dvojnásobek financí ve srovnání s kontrolní skupinou K.

Tabulka 18 Finanční náklady na antibiotika v kontrolní K a profylaktické P skupině

Skupina	Celková cena antibiotik /Kč	Průměrná cena antibiotik/ 1 hospitalizaci/Kč
Kontrolní K	190 228 Kč	8 646 Kč
Profylaktická P	369 345 Kč	17 587 Kč

Profylakticky podávaná PV oproti PV podávané dle potřeby:

Během hospitalizace 48% nemocných kontrolní skupiny K si vyžádalo podávání PV. Průměrná cena PV byla 1 600 Kč/den/1 osobu (bez glutaminu). Průměrná cena parenterálního glutaminu činila 3 570 Kč/den/1 osobu.

Kontrolní skupina K měla poloviční finanční náklady na PV oproti profylaktické skupině P - viz tabulka č. 19.

Tabulka 19 Finanční náklady na parenterální výživu v kontrolní K a profylaktické P skupině

Skupina	Celková cena PV/Kč	Průměrná cena PV/ 1 hospitalizaci/Kč
Kontrolní K	709 500 Kč	30 800 Kč
Profylaktická P	1 333 000 Kč	63 500 Kč

Spotřeba krevních derivátů:

Erytrocytární transfuzní přípravky (transfuze): 11 pacientů z kontrolní skupiny K a 14 pacientů z profylaktické skupiny P si vyžádalo podání transfuzí. Finanční náklady na 1 transfuzi byly 1 758 Kč. Finanční náklady na transfuze v obou skupinách ukazuje tabulka č. 20.

Tabulka 20 Finanční náklady na transfuze v kontrolní K a profylaktické P skupině

Skupina	Celková cena transfuzí/Kč	Průměrná cena transfuzí/ 1 hospitalizaci/Kč
Kontrolní K	130 092 Kč	5 656 Kč
Profylaktická P	170 526 Kč	8 120 Kč

Trombocyty z aferézy: 16 pacientů z kontrolní skupiny K a 17 pacientů z profylaktické skupiny P si vyžádalo podání trombokonztrátu. Finanční náklady na 1 trombokonztrát byly 9 948 Kč. Náklady na trombokonztráty v obou skupinách ukazuje tabulka č. 21.

Tabulka 21 Finanční náklady na trombokonztráty v kontrolní K a profylaktické P skupině

Skupina	Celková cena trombokonztrátů/Kč	Průměrná cena trombokonztrátů/ 1 hospitalizaci/Kč
Kontrolní K	616 700 Kč	26 816 Kč
Profylaktická P	775 900 Kč	36 900 Kč

2.4.1.2 Hodnocení dlouhodobého efektu

Bezprostředně po provedení autologní TPKB dosáhlo v kontrolní skupině K 16 pacientů kompletní remise, 2 pacienti nejasné KR, 4 pacienti parciální remise onemocnění a u 1 pacienta byla zaznamenána stabilizace onemocnění. V profylaktické skupině P 12 pacientů dosáhlo kompletní remise, 7 pacientů parciální remise onemocnění a u 2 pacientů se stav nezměnil (stabilizace onemocnění).

Hodnocení dlouhodobého efektu ukazuje tabulka č. 22.

Tabulka 22 Léčebná odpověď v kontrolní K a profylaktické P skupině po 3 letech sledování

Přežití	Kontrolní K	Profylaktická P	p-hodnota
Celkové přežití	15/23 (65%)	17/21 (81%)	p= 0,32
Přežití bez známek onemocnění	10/18 (56%)	6/12 (50%)	p=1
Přežití bez nežádoucí události	10/22 (45%)	10/19 (53%)	p=0,76

2.4.1.3 Celkové přežití

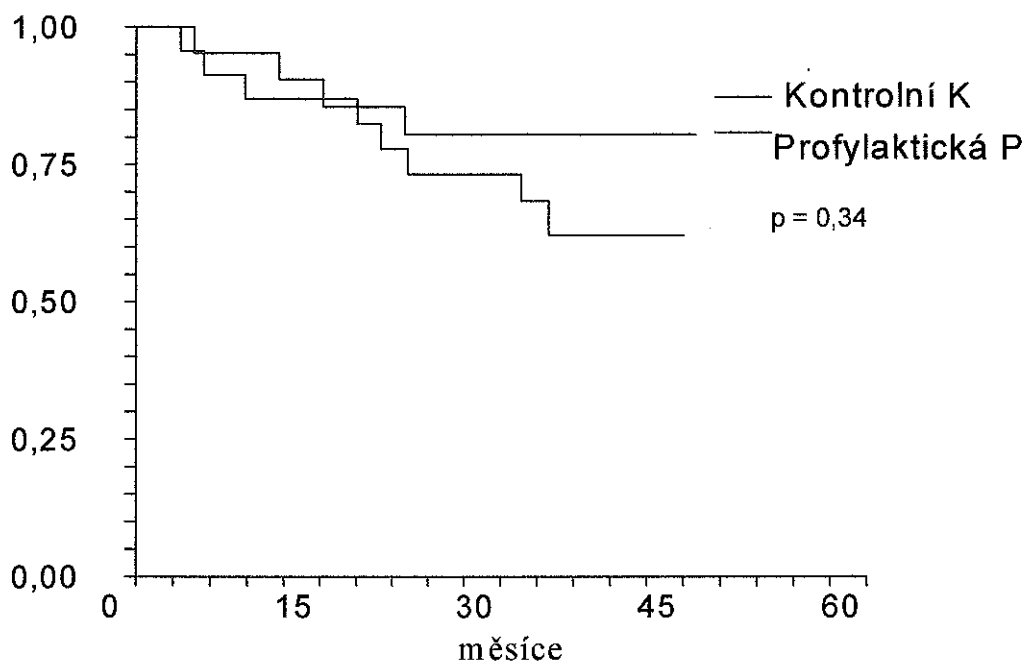
V průběhu sledování zemřelo 12 (27%) pacientů (1 pacient během hospitalizace, 11 dalších po propuštění) - viz tabulka č. 22. Příčinou úmrtí nemocné s AL během hospitalizace v kontrolní skupině K byla aktivita základního onemocnění společně s infekční komplikací po transplantaci. V posthospitalizační fázi zemřeli 2 pacienti z kontrolní skupiny K na progresi základního onemocnění (1xMM, 1xNHL). 2 pacienti zemřeli bez známek aktivity hematoonkologického onemocnění na infekční komplikaci (1xAL, 1xNHL). 3 pacienti zemřeli na komplikace spojené s relapsem onemocnění (1xMM, 1xNHL, 1xHL).

V profylaktické skupině P 3 pacienti zemřeli na progresi onemocnění (2xMM, 1xNHL), 1 pacient na relaps AL.

K červnu roku 2004 přežívá celkem 73% pacientů. 3 – leté celkové přežití je 65% v kontrolní skupině K a 81% v profylaktické skupině P (Fisherův přesný test, $p=0,32$) - viz tabulka č. 22). Průběh pravděpodobností celkového přežití je znázorněn v grafu č. 8 (logrank test, $p=0,34$).

Graf 8 Celkové přežití v kontrolní K vs. v profylaktické P skupině

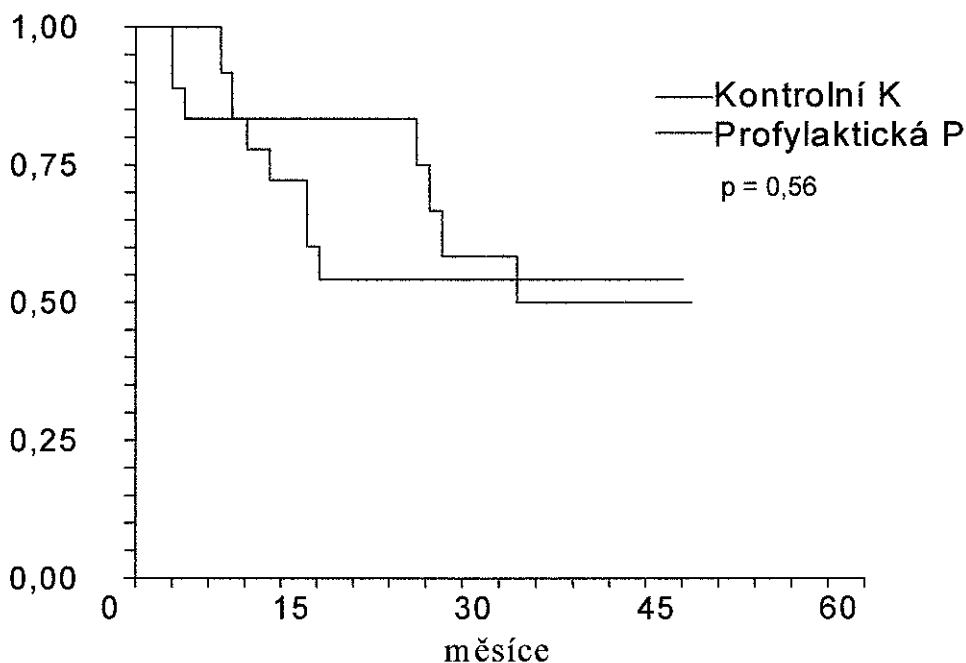
(dle metody Kaplan-Meiera, p – hodnota dle logrank testu)



2.4.1.3.1 Přežití bez známek onemocnění

30 (68%) pacientů dosáhlo po 1. transplantaci KR onemocnění. V souboru bylo zaznamenáno celkem 14 relapsů (47%). 3 – leté přežití bez známek onemocnění je 56% v kontrolní skupině K a 50% v profylaktické skupině P (Fisherův přesný test, $p=1$) - viz tabulka č. 22. Průběh pravděpodobností přežití bez známek onemocnění je znázorněn v grafu č. 9 (logrank test, $p=0,56$).

Graf 9 Přežití bez známek onemocnění v kontrolní K a v profylaktické P skupině (dle metody Kaplan-Meiera, p – hodnota dle logrank testu)

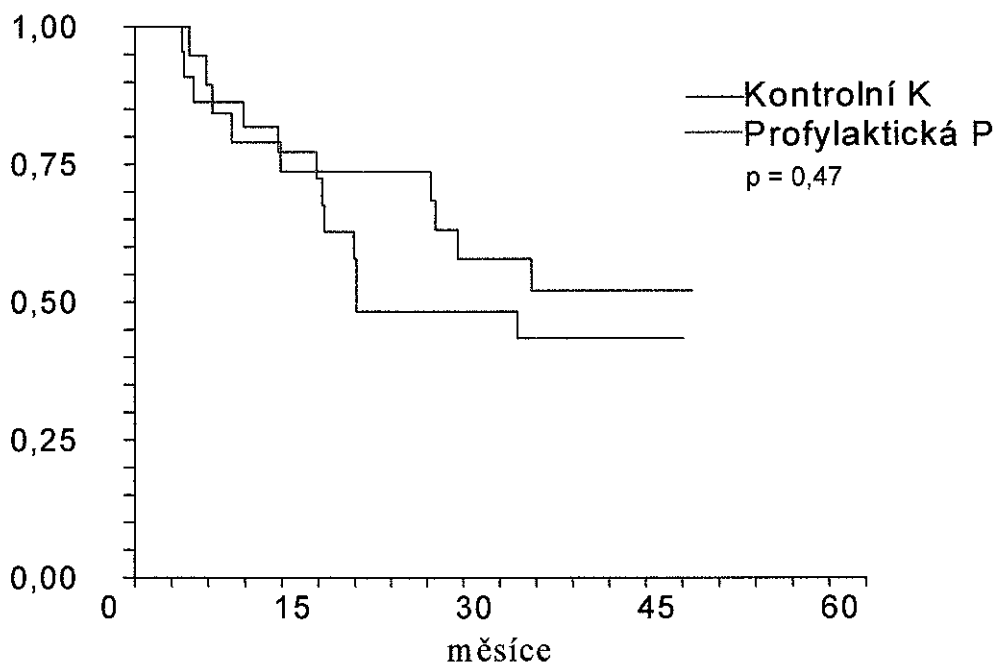


2.4.1.3.2 Přežití bez nežádoucí události

V celém souboru selhala léčba nebo došlo k úmrtí z jakékoliv příčiny po transplantaci u 21 pacientů. V kontrolní skupině K se jednalo o 12 nemocných (3 úmrtí, 7 relapsů onemocnění a 2 progrese onemocnění), v profylaktické skupině P o 9 nemocných (6 relapsů onemocnění, 3 progrese onemocnění).

3 – leté přežití bez nežádoucí události je 45% v kontrolní skupině K a 53% v profylaktické P skupině (Fisherův přesný test, $p=0,76$) - viz tabulka č. 22. Průběh pravděpodobností přežití bez nežádoucí události je znázorněn v grafu č. 10 (logrank test, $p=0,47$).

Graf 10 Přežití bez nežádoucí události v kontrolní K vs. v profylaktické P skupině (dle metody Kaplan-Meiera, p – hodnota dle logrank testu)



2.4.2 Skupina s výživou a glutaminem A vs. skupina s výživou a bez glutaminu B

2.4.2.1 Hospitalizační fáze

2.4.2.1.1 Hodnocení klinických parametrů

Hodnocení klinických parametrů - délky hospitalizace, délky pobytu od transplantace, spotřeby antibiotik, počtu febrilních dnů mezi skupinami s výživou a glutaminem A a s výživou bez glutaminu B ukazuje tabulka č. 23.

Tabulka 23 Souhrn výsledků klinických a hematologických parametrů ve skupině s výživou a glutaminem A a s výživou bez glutaminu B

	S glutaminem A (n=24) M (1. Q – 3. Q)	Bez glutaminu B (n=20) M (1.Q – 3 .Q)	p – hodnota
Doba celého pobytu (d)	20,5 (17,8-22,3)	19 (16-21,5)	NS
Pobytu od transplantace (d)	14 (13-15)	13 (12,8-17)	NS
Febrilie > 38 °C (d)	1 (0-3)	1 (1-2)	NS
Antibiotické dny (d)	12 (3,5-20,5)	11,5 (6,8-14,5)	NS
Přihojení leukocytů (d)	12 (11-13)	12,5 (11-14)	NS
Spotřena G – CSF (d)	7 (6-7,3)	7 (5-8,3)	NS
Trombokoncetráty (j)	1 (1-2)	1,5 (0-2)	NS
Krevní transfuze (j)	0,5 (0-4)	2 (0-2,3)	NS

Pozn.: n – počet, M – medián, Q – kvartil, d – dny, j – jednotka, NS – not significant, p – hodnota je stanovena pomocí testu Mann-Whitney (pokud lze, pomocí t- testu)

Délka podávání PV: Medián doby aplikace PV ve skupině s výživou a glutaminem A byl 15 dnů (1.Q 4,5, 3.Q 19), ve skupině s výživou bez glutaminu B 9 dnů (1.Q 0, 3.Q 17) (p =0,27).

Febrilní stavy: 17 nemocných ze skupiny s výživou a glutaminem A a 12 nemocných ze skupiny s výživou bez glutaminu B mělo alespoň 1 febrilní špičku (teplota > 38°C) během hospitalizace (p=0,53). V tabulkách 24 a 25 jsou shrnuta data febrilních stavů a kultivačních záchytů z hemokultur.

Tabulka 24 Charakteristika febrilních stavů ve skupinách s výživou a glutaminem A a s výživou bez glutaminu B

	S glutaminem A	Bez glutaminu B	p – hodnota
Febrilie > 38 st. C (n)	17	12	NS
Pozitivní hemokultury (n)	7	7	NS
Pozitivní kultivace z kanyly (n)	2	4	NS

Pozn.: n – počet, NS – not significant, p- hodnota je stanovena pomocí Fisherova přesného testu

Tabulka 25 Kultivace z hemokultury – skupina s výživou a glutaminem A vs. s výživou bez glutaminu B

Název patogena z kultivace hemokultury	Počet hemokultur (n=14)	
	S glutaminem A (n=8)	Bez glutaminu B (n=10)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5	5
<i>Streptococcus alfa hemolyticus</i>	2	0
<i>Escherichia coli</i>	1	2
<i>Enterococcus</i>	0	1
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriae</i>	0	1
<i>Bacillus species</i>	0	1

Pozn.: n – počet, z některé hemokultury byly získány 2 patogeny

2.4.2.1.2 Hodnocení hematologických parametrů

V tabulce č. 23 jsou shrnuty i výsledky sledování hematologických parametrů (engraftment leukocytů, spotřeba G – CSF, hemosubstituce). Mezi skupinami nebyly statisticky signifikantní rozdíly.

2.4.2.1.3 Hodnocení metabolických parametrů

Souhrn výsledků metabolických parametrů před léčbou a po ní ukazuje tabulka č. 26.

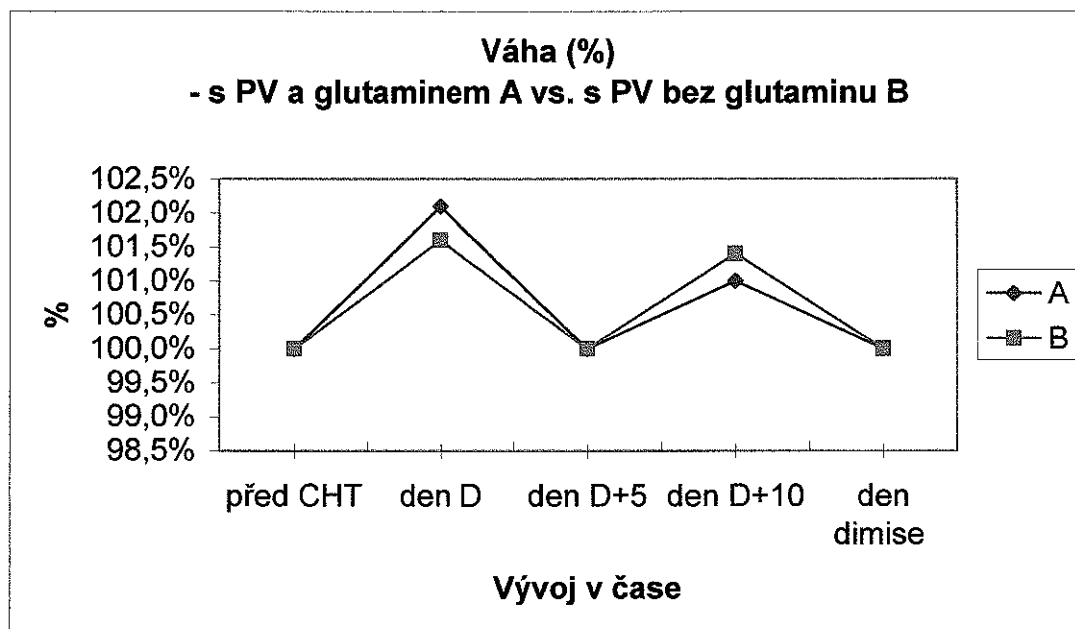
Tabulka 26 Výsledky metabolických parametrů ve skupinách s výživou a glutaminem A a s výživou bez glutaminu B

Parametry	S glutaminem A M, (1.Q, 3.Q)		p	Bez glutaminu B M, (1.Q, 3.Q)		p	A vs. B P
	Před CHT	Den dimise		Před CHT	Den dimise		
Váha (kg)	74 (68,5; 87)	74 (68;87,3)	NS	71 (61,8; 83,6)	70 (63,8;82,5)	NS	NS
Celková bílkovina (g/l)	64,4 (60,9;69,5)	59,2 (57,3;63,1)	p<0,001	61,4 (57,2;70)	58,6 (56,3;64,1)	p=0,008	NS
Albumin (g/l)	39,7 (38,2;41,5)	36,5 (33,3;38,3)	p<0,001	38,3 (36,4;40,5)	35,5 (32,5;36,6)	p<0,001	NS
Prealbumin (g/l)	0,25 (0,22;0,29)	0,21 (0,18;0,24)	NS	0,26 (0,20;0,30)	0,19 (0,18;0,24)	0,009	NS
Transferin (g/l)	2,1 (1,8;2,4)	1,9 (1,6;2)	p=0,005	2,2 (2;2,4)	1,6 (1,5;1,8)	p<0,001	NS
Cholinesteráza (ukat/l)	153,2 (129;162)	109,8 (92;122)	p<0,001	152,6 (118;175)	121,8 (101;142)	p<0,001	NS

Pozn.: M – medián, Q – kvartil, p – p-hodnota, před (CHT) chemoterapii - vstupní hodnota, den dimise – výstupní hodnota, NS – not significant, p- hodnota je stanovena pomocí Wilcoxonova testu (skupina A a B) a Mann Whitneyho testu (skupina A vs. B)

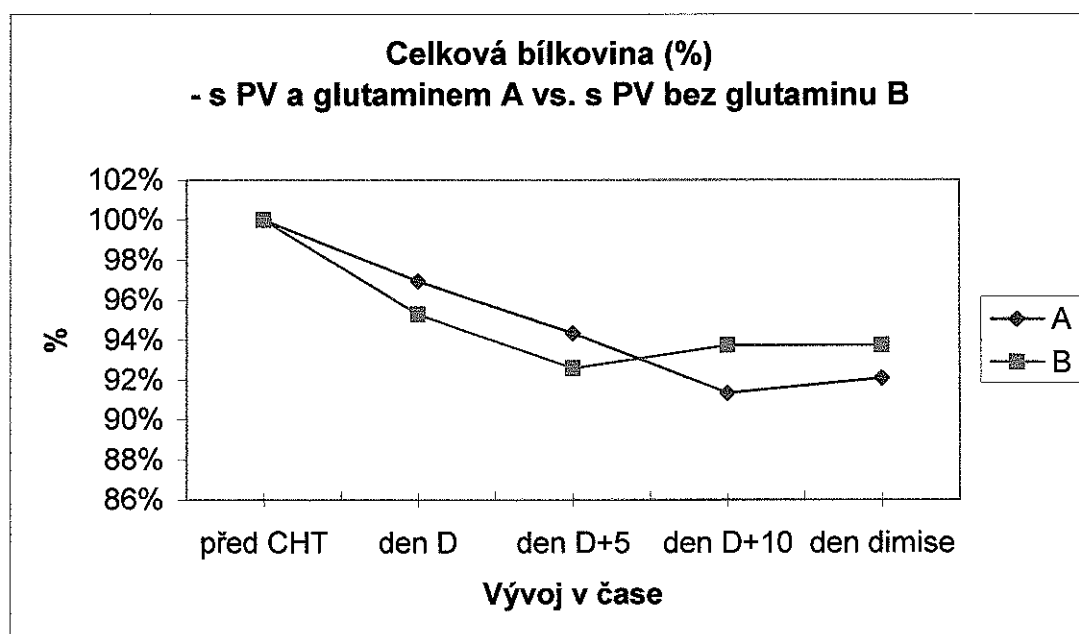
Váha: Během hospitalizace ve skupině s výživou a glutaminem A došlo ke 2 vzestupům váhy – v den D a v den D+10. Do propuštění se váha v obou skupinách znormalizovala - viz graf č. 11. Ve skupině s výživou a glutaminem A i s výživou bez glutaminu B se data v jednotlivé dny měření mezi sebou signifikantně lišila (Friedmannův test, $p < 0,001$ v A, $p = 0,002$ v B). Hodnoty váhy se lišily v den D vs. před CHT, vs. D+5, vs. D+10, vs. den dimise ve skupině s výživou a glutaminem A i s výživou bez glutaminu B. Mezi oběma skupinami nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl dat v žádný den měření (Mann – Whitneyho test, před CHT – $p = 0,25$, den D $p = 0,33$, D+5 $p = 0,40$, D+10 $p = 0,34$, den dimise $p = 0,31$).

Graf 11 Vývoj váhy ve skupině s výživou a glutaminem A a s výživou bez glutaminu B



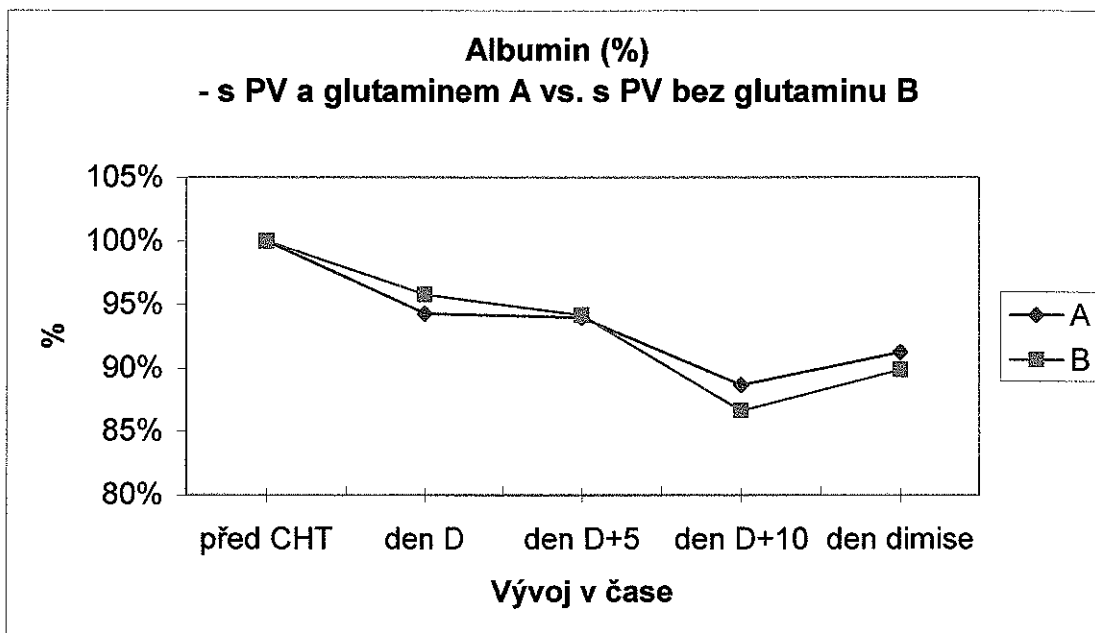
Celková bílkovina: Pokles celkové bílkoviny na konci hospitalizace oproti vstupní hodnotě byl v obou skupinách statisticky významný. Ve skupině s výživou a glutaminem A hodnota celkové bílkoviny postupně klesala do dne D+10, ve skupině s výživou bez glutaminu B do dne D+5 - viz graf č. 12). V obou skupinách se data mezi sebou signifikantně lišila (Friedmannův test, $p < 0,05$ v obou skupinách). Hodnoty bílkoviny se lišily (ve skupině s výživou a glutaminem A před CHT vs. D, vs. D+5, vs. D+10, vs. den dimise, ve skupině s výživou bez glutaminu B před CHT vs. D+10, vs. den dimise). Mezi oběma skupinami nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl dat v dané dny měření (Mann – Whitneyho test, před CHT – $p = 0,34$, den D $p = 0,46$, D+5 $p = 0,38$, D+10 $p = 0,77$, den dimise $p = 0,73$).

Graf 12 Vývoj hodnot celkové bílkoviny ve skupině s výživou a glutaminem A a s výživou bez glutaminu B



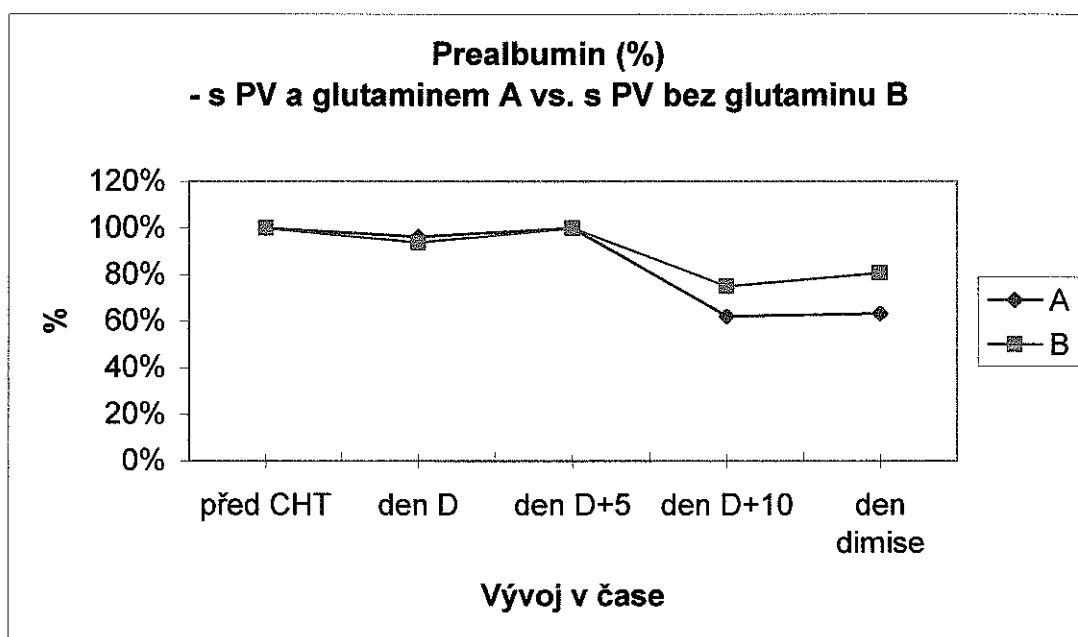
Albumin: Pokles albuminu na konci hospitalizace oproti vstupní hodnotě byl v obou skupinách statisticky významný. Ve skupině s výživou a glutaminem A i s výživou bez glutaminu B hodnota klesala do dne D+10 - viz graf č. 13. V obou skupinách se data v jednotlivé dny měření mezi sebou signifikantně lišila (Friedmannův test, $p=0,003$ v A, $p < 0,001$ v B). Hodnoty albuminu před CHT se lišily vs. D, D+5, D+10, den dimise ve skupině s výživou a glutaminem A, ve skupině s výživou bez glutaminu B před CHT vs. D+5, vs. D+10, vs. den dimise, den D vs. D+10, vs. den dimise, den D+5 vs. D+10, vs. den dimise. Mezi skupinami nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl dat v dané dny měření (Mann – Whitneyho test, před CHT – $p=0,29$, den D $p=0,84$, D+5 $p= 0,31$, D+10 $p=0,97$, den dimise $p=0,17$).

Graf 13 Vývoj hodnot albuminu ve skupině s výživou a glutaminem A a s výživou bez glutaminu B



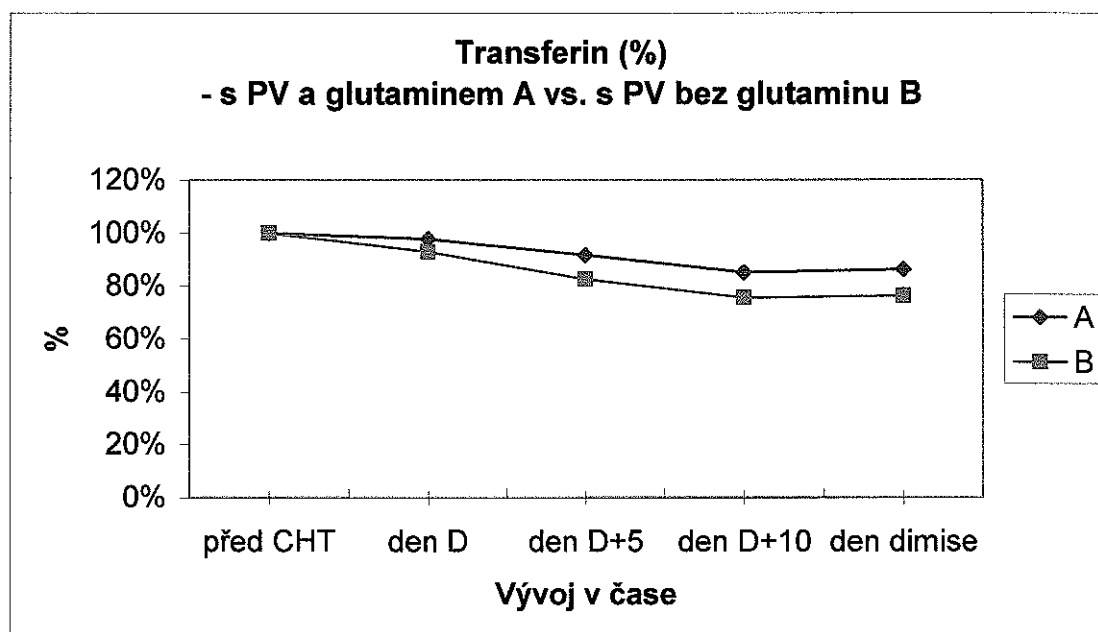
Prealbumin: Pokles prealbuminu na konci hospitalizace oproti vstupní hodnotě byl statisticky významný ve skupině s výživou bez glutaminu B. Ve skupině s výživou a glutaminem A hodnota do dne D+5 oscillovala okolo 100% vstupní hodnoty, poté došlo k markantnímu poklesu, který trval až do dimise. Největší pokles byl zjištěn v obou skupinách v den D+10 - viz graf č. 14. V obou skupinách se data v dané dny měření mezi sebou signifikantně lišila (Friedmannův test, $p < 0,003$ v obou skupinách). Hodnoty se lišily ve skupině s výživou a glutaminem A v den před CHT vs. D+10, vs. den dimise, den D+5 vs. D+10, vs. den dimise, den D vs. D+10, vs. den dimise, ve skupině s výživou bez glutaminu B před CHT vs. D+10, vs. den dimise, den D+5 vs. den dimise, vs. D+10, den D vs. den dimise, vs. D+10. Mezi skupinami nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl dat v dané dny měření (Mann – Whitneyho test, před CHT – $p=0,88$, den D $p=0,46$, D+5 $p=0,53$, D+10 $p=0,54$, den dimise $p=0,70$).

Graf 14 Vývoj hodnot prealbuminu ve skupině s výživou a glutaminem A a s výživou bez glutaminu B



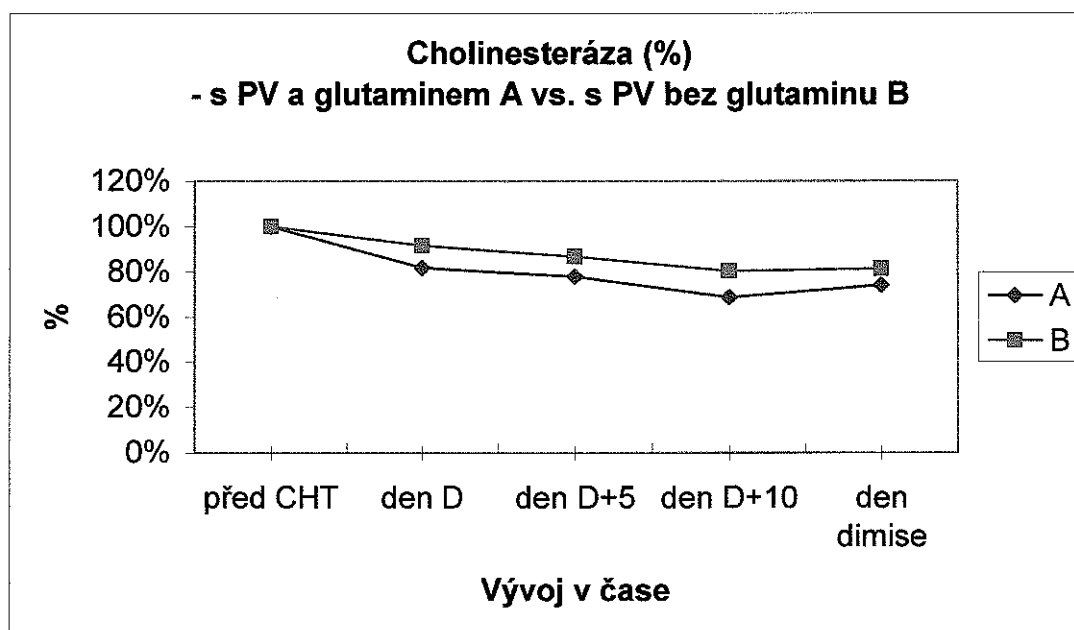
Transferin: Ve skupinách došlo celkově během hospitalizace k signifikantnímu poklesu s nejnižší hodnotou v den D+10 a v den dimise - viz graf č. 15. Ve skupině s výživou a glutaminem A a s výživou bez glutaminu B se data v dané dny měření mezi sebou signifikantně lišila (Friedmannův test, $p < 0,05$ v obou skupinách). Hodnoty se lišily ve skupině s výživou a glutaminem A navzájem v den před CHT vs. D+5, vs. D+10, vs. den dimise, v den D vs. D+5, vs. D+10, vs. den dimise, ve skupině s výživou bez glutaminu B navzájem ve všech dnech měření kromě dne D+10 vs. den dimise. Mezi skupinami nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl dat v dané dny měření (Mann – Whitneyho test, před CHT – $p=0,48$, den D $p=0,28$, D+5 $p=0,45$, D+10 $p=0,30$, den dimise $p=0,15$).

Graf 15 Vývoj hodnot transferinu ve skupině s výživou a glutaminem A a s výživou bez glutaminu B



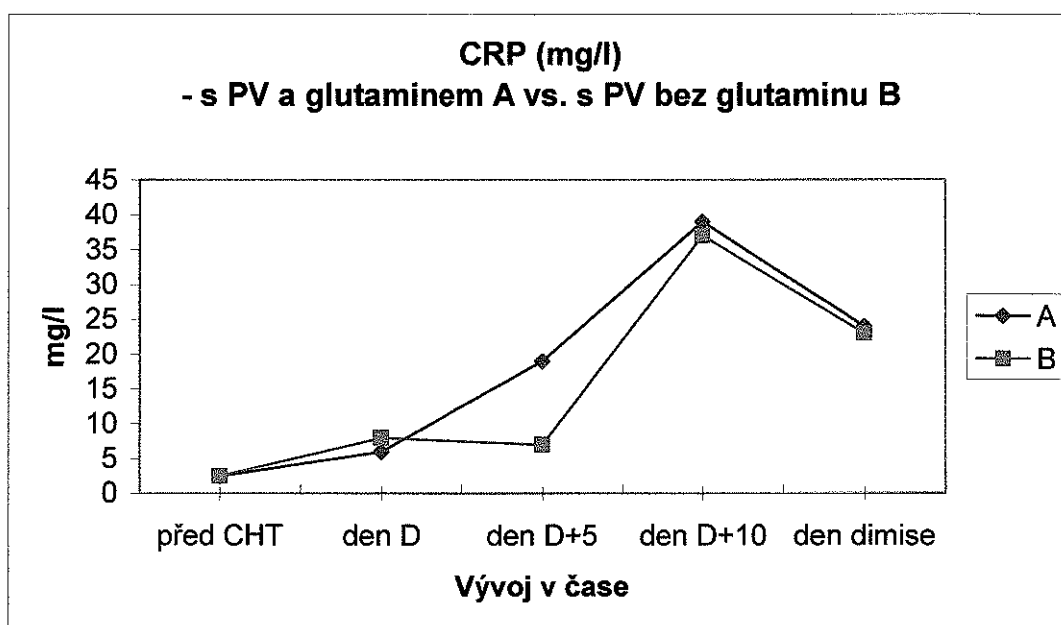
Cholinesteráza: Pokles cholinesterázy na konci hospitalizace oproti vstupní hodnotě byl v obou skupinách statisticky významný. V obou skupinách došlo k poklesu hodnoty až do dne D+10 - viz graf č. 16. Ve skupině s výživou a glutaminem A a s výživou bez glutaminu B se data v dané dny měření mezi sebou signifikantně lišila (Friedmannův test, $p < 0,001$ v obou skupinách). Ve skupině s výživou a glutaminem A se hodnoty lišily ve všech porovnávaných dnech mezi sebou s výjimkou dne D vs. D+5 a dne D+10 vs. den dimise, ve skupině s výživou bez glutaminu B byl rozdíl ve všech srovnávaných dnech kromě dne D+10 vs. den dimise. Mezi skupinami nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl dat v dané dny měření (Mann – Whitneyho test, před CHT – $p=0,80$, den D $p=0,28$, D+5 $p=0,35$, D+10 $p=0,14$, propuštění $p=0,28$).

Graf 16 Vývoj hodnot cholinesterázy ve skupině s výživou a glutaminem A a s výživou bez glutaminu B



CRP: Medián vstupní hodnoty CRP byl ve skupině s výživou a glutaminem A 2,5 mg/l (1.Q 1, 3.Q 6) a ve skupině s výživou bez glutaminu B 2,5 mg/l (1.Q 0, 3.Q 5). Největší vzestup byl pozorován v den D+10. Při dimisi došlo v obou skupinách k poklesu hodnot – viz graf č. 17). Mezi skupinami nebyl signifikantní rozdíl.

Graf 17 Vývoj CRP ve skupině s výživou a glutaminem A a s výživou bez glutaminu B



Analýza BMI: Medián vstupní hodnoty BMI byl ve skupině s výživou a glutaminem A 26,2 kg/m² (1.Q 23,5, 3.Q 24,5), ve skupině s výživou bez glutaminu B 25,9 kg/m² (1.Q 22,1, 3.Q 29,4).

2.4.2.1.4 Ekonomická analýza

Ekonomická analýza PV ve skupině s glutaminem A oproti PV bez glutaminu B

Gln v dávce 3,7 ml/kg.den = 0,5 g/kg.den byl podáván 24 pacientům z celého souboru. Průměrná denní dávka glutaminu v této skupině činila 287 ml glutaminu/1 osobu/den, tj. 40 g glutaminu/1 osobu/den s průměrnou cenou glutaminu 3 570 Kč/1 osobu/den. Finanční náklady na PV ve skupině s glutaminem A byly cca 5x vyšší než ve skupině bez glutaminu B - viz tabulka č. 27.

Tabulka 27 Finanční náklady na parenterální výživu s glutaminem ve skupině A a bez glutaminu ve skupině B

Skupina	Celková cena PV /Kč	Průměrná cena PV/ 1 hospitalizaci/Kč
S glutaminem A	1 736 800 Kč	72 400 Kč
Bez glutaminu B	305 600 Kč	15 300 Kč

Pozn.: PV – parenterální výživa

Ekonomická analýza spotřeby krevních derivátů

Erytrocytární transfuzní přípravky: 12 nemocných si vyžádalo podání transfuzí ve skupině s výživou a glutaminem A, 13 nemocných ve skupině s výživou bez glutaminu B. Finanční náklady na transfuze v obou skupinách ukazuje tabulka č. 28.

Tabulka 28 Finanční náklady na transfuze ve skupině s výživou a glutaminem A a s výživou bez glutaminu B

Skupina	Celková cena transfuzí/Kč	Průměrná cena transfuzí/ 1 hospitalizaci/ Kč
S glutaminem A	237 300 Kč	9 900 Kč
Bez glutaminu B	63 300	3 200 Kč

Trombocyty z aferézy: 19 nemocných si vyžádalo podání trombokoncentrátu ve skupině s výživou a glutaminem A, 14 nemocných ve skupině s výživou bez glutaminu B. Finanční náklady na trombokoncentráty v obou skupinách ukazuje tabulka č. 29.

Tabulka 29 Finanční náklady na trombokoncentráty ve skupině s výživou a glutaminem A a s výživou bez glutaminu B

Skupina	Celková cena trombokoncentrátů/Kč	Průměrná cena trombokoncentrátů/ 1 hospitalizaci/ Kč
S glutaminem A	1 134 072 Kč	47 300 Kč
Bez glutaminu B	258 800 Kč	13 000 Kč

(Pozn.: Markantní rozdíly v nákladech na hemosubtituci mezi skupinami jsou způsobeny zařazením kalkulací transfuzí a trombokoncentrátů u 2 nemocných skupiny s výživou a glutaminem A, které měly jejich enormní spotřebu 34 a 50 trombokoncentrátů/hospitalizaci ; 46 a 50 transfuzí/hospitalizaci).

2.4.2.2 Hodnocení dlouhodobého efektu

Bezprostředně po autologní TPKB dosáhlo ve skupině s výživou a glutaminem A 16 pacientů kompletní remise, 1 pacient nejasné kompletní remise, 4 pacienti parciální remise onemocnění a u 3 nemocných byla zaznamenána stabilizace onemocnění. Ve skupině s výživou bez glutaminu B 12 pacientů dosáhlo kompletní remise, 1 pacient nejasné kompletní remise a 7 pacientů parciální remise onemocnění.

Hodnocení dlouhodobého efektu ukazuje tabulka č. 30.

Tabulka 30 Léčebná odpověď ve skupinách s výživou a glutaminem A a s výživou bez glutaminu B po 3 letech sledování

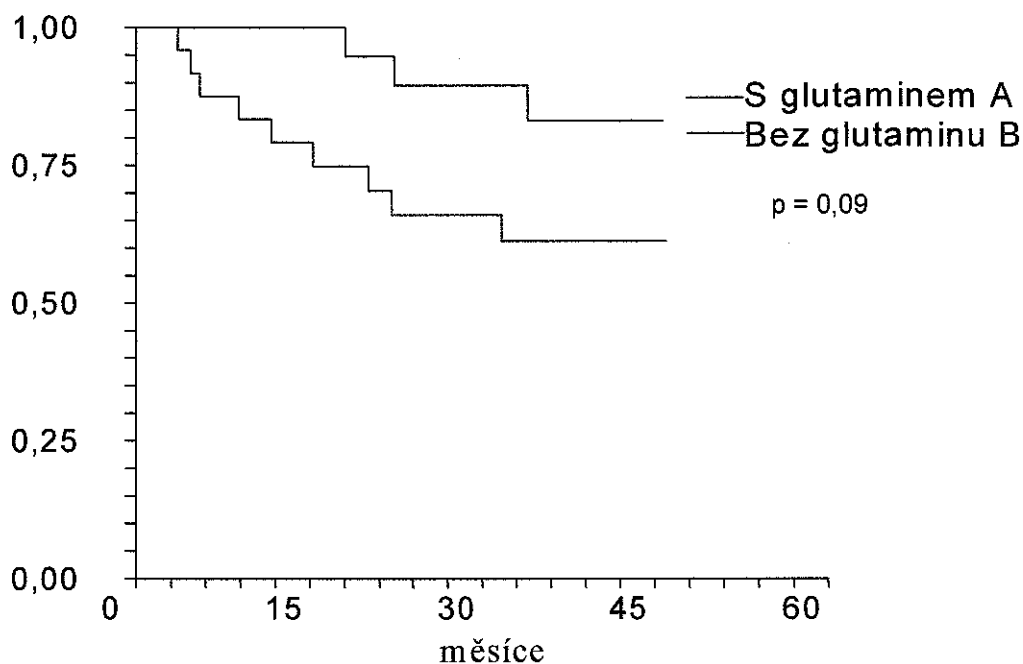
Přežití	S glutaminem A	Bez glutaminu B	p-hodnota
Celkové přežití	15/24 (63%)	17/20 (85%)	p=0,17
Přežití bez známek onemocnění	6/17 (35%)	10/13 (77%)	p=0,03
Přežití bez nežádoucí události	7/21 (33%)	13/20 (65%)	p=0,06

Pozn.: p – hodnota je stanovena pomocí Fisherova přesného testu

2.4.2.2.1 Celkové přežití

V průběhu sledování zemřelo 9 pacientů ze skupiny s výživou a glutaminem A a 3 pacienti ze skupiny s výživou bez glutaminu B - viz tabulka č. 30. Příčinou úmrtí nemocné s AL během hospitalizace ve skupině A byla aktivita onemocnění a infekce. V posthospitalizační fázi 4 pacienti ze skupiny A zemřeli na progresi onemocnění (3xMM, 1xNHL), 3 pacienti na komplikace v souvislosti s relapsem onemocnění (1xALL, 1xMM, 1xNHL) a 1 pacient s ALL v KR na infekci (1xALL). Ve skupině B 1 pacient s NHL zemřel na progresi onemocnění, další pacient s NHL na infekci v KR onemocnění a 1 pacient s HL na relaps onemocnění. 3 – leté celkové přežití je 63% ve skupině s výživou a glutaminem A a 85% ve skupině s výživou bez glutaminu B (Fisherův přesný test, $p=0,17$) - tabulka č. 30. Průběh pravděpodobností celkového přežití ukazuje graf č. 18 (logrank test, $p=0,09$).

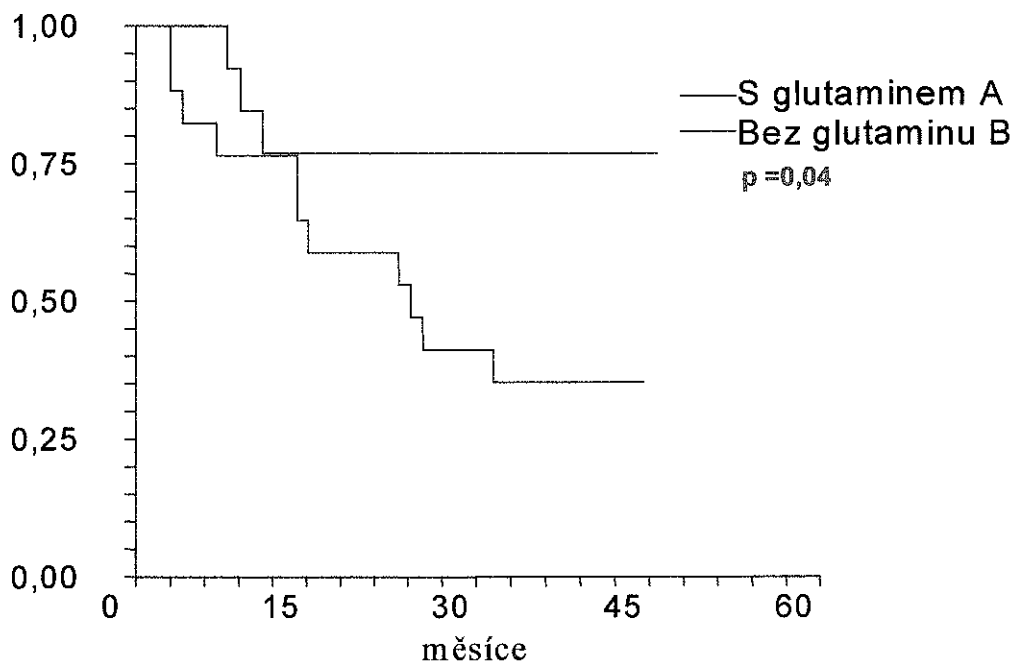
Graf 18 Celkové přežití ve skupině s výživou a glutaminem A vs. s výživou bez glutaminu B (dle metody Kaplan-Meiera, p – hodnota dle logrank testu)



2.4.2.2.2 Přežití bez známek onemocnění

K relapsu došlo u 11 pacientů ze skupiny s výživou a glutaminem A a 3 pacientů ze skupiny s výživou bez glutaminu B. 3 – leté přežití bez známek onemocnění je 35% ve skupině s výživou a glutaminem A a 77% ve skupině s výživou bez glutaminu B (Fisherův přesný test, $p=0,03$) - viz tabulka č. 30. Průběh pravděpodobností přežití bez známek onemocnění je znázorněn v grafu č. 19 (logrank test, $p=0,04$).

Graf 19 Přežití bez známek onemocnění ve skupině s výživou a glutaminem A vs. s výživou bez glutaminu B (dle metody Kaplan-Meiera, p – hodnota dle logrank testu)

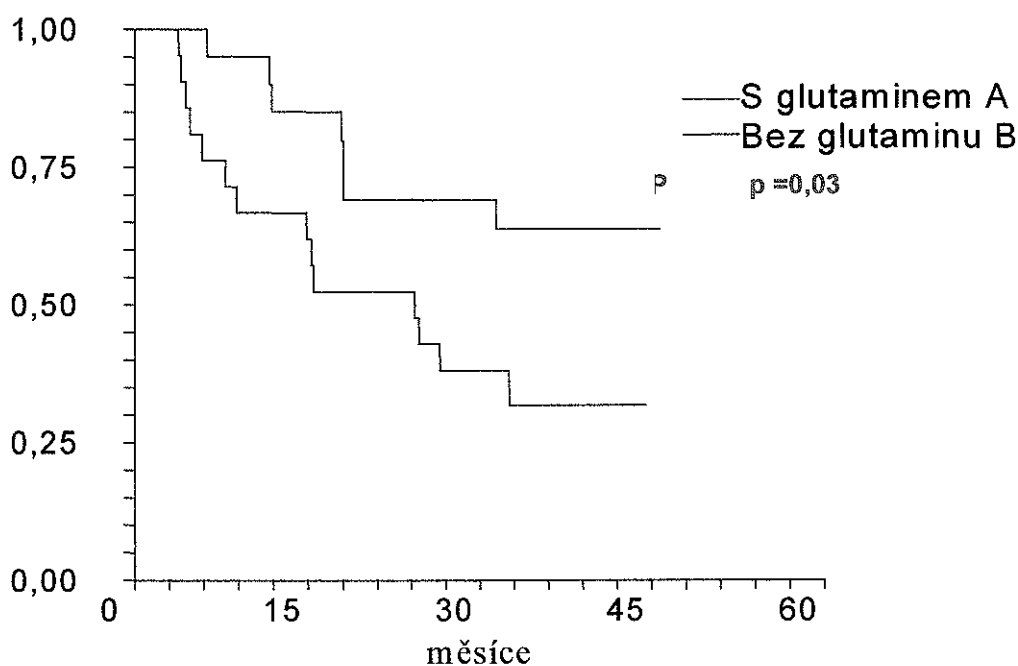


2.4.2.2.3 Přežití bez nežádoucí události

Nežádoucí událost byla pozorována u 14 pacientů ve skupině s výživou a glutaminem A (2 úmrtí, 10 relapsů, 2 progrese onemocnění) a 7 pacientů ve skupině s výživou bez glutaminu B (1 úmrtí, 3 relapsy a 3 progrese onemocnění).

3 – leté přežití bez nežádoucí události je 33% ve skupině s výživou a glutaminem A a 65% ve skupině s výživou bez glutaminu B (Fisherův přesný test, $p=0,06$) - viz tabulka č. 30. Průběh pravděpodobností přežití bez nežádoucí události je znázorněn v grafu č. 20 (logrank test, $p=0,01$).

Graf 20 Přežití bez nežádoucí události ve skupině s výživou a glutaminem A vs. s výživou bez glutaminu B (dle metody Kaplan-Meiera, p – hodnota dle logrank testu)



2.4.2.3 Separátní analýza - skupina s parenterální výživou a glutaminem A1 vs. skupina s parenterální výživou a bez glutaminu B1

2.4.2.3.1 Hospitalizační fáze

2.4.2.3.1.1 Hodnocení klinických parametrů

Hodnocení klinických parametrů - délky hospitalizace, délky pobytu od transplantace, spotřeby antibiotik, počtu febrilních dnů mezi skupinami A1 (s výživou a glutaminem) a B1 (s výživou a bez glutaminu) ukazuje tabulka č. 31.

Tabulka 31 Souhrn výsledků klinických a hematologických parametrů ve skupině s výživou a glutaminem A1 a s výživou bez glutaminu B1

	S výživou a glutaminem A1 (n=18) M (1. Q – 3. Q)	S výživou a bez glutaminu B1 (n=14) M (1.Q – 3 .Q)	p – hodnota
Doba celého pobytu (d)	21 (19-23)	19 (16,5-23,8)	NS
Pobytu od transplantace (d)	14,5 (14-15)	14 (12,3-17)	NS
Febrilie > 38 °C (d)	2,5 (1-4,5)	1,5 (0,3-2)	NS
ATB (d)	16 (10-30)	13 (10,3-15,5)	NS
Přihojení leukocytů (d)	12 (11-13)	12,5 (11-18)	NS
Spotřena G – CSF (d)	7 (6-7,8)	7 (4,5-10)	NS
Trombokoncetráty (j)	2 (1-2)	2 (0,3-2)	NS
Krevní transfuze (j)	2,5 (0-4)	2 (0,5-2)	NS

Pozn.: n – počet, M – medián, Q – kvartil, d – dny, j – jednotka, NS – not significant, p – hodnota je stanovena pomocí testu Mann-Whitney (pokud lze, pomocí t- testu)

Délka podávání PV: Medián doby aplikace PV ve skupině s výživou a glutaminem A1 byl 17 dnů (1.Q 14,3, 3.Q 20,8), ve skupině s výživou bez glutaminu B1 14,5 dnů (1.Q 9, 3.Q 19,3) (p =0,17).

Febrilní stavy: 15 nemocných ze skupiny s výživou a glutaminem A1 a 10 nemocných ze skupiny s výživou bez glutaminu B1 mělo alespoň 1 febrilní špičku (teplota > 38°C) během hospitalizace (p=0,67). V tabulce č. 32 jsou shrnuta data febrilních stavů.

Tabulka 32 Charakteristika febrilních stavů ve skupině s výživou a glutaminem A1 a s výživou bez glutaminu B1

	S výživou a glutaminem A1	S výživou a bez glutaminu B1	p – hodnota
Febrilie > 38 st. C (n)	15	10	NS
Pozitivní hemokultura (n)	4	5	NS
Pozitivní kultivace z kanyly (n)	2	3	NS

Pozn.: n – počet, NS – not significant, p- hodnota je stanovena pomocí Fisherova přesného testu

2.4.2.3.1.2 Hodnocení hematologických parametrů

V tabulce č. 31 jsou shrnuty i výsledky sledování hematologických parametrů (engraftment leukocytů, spotřeba G – CSF, hemosubstituce). Mezi skupinami nebyly signifikantní rozdíly.

2.4.2.3.1.3 Hodnocení metabolických parametrů

Souhrn výsledků metabolických parametrů před léčbou a po ní ukazuje tabulka č. 33.

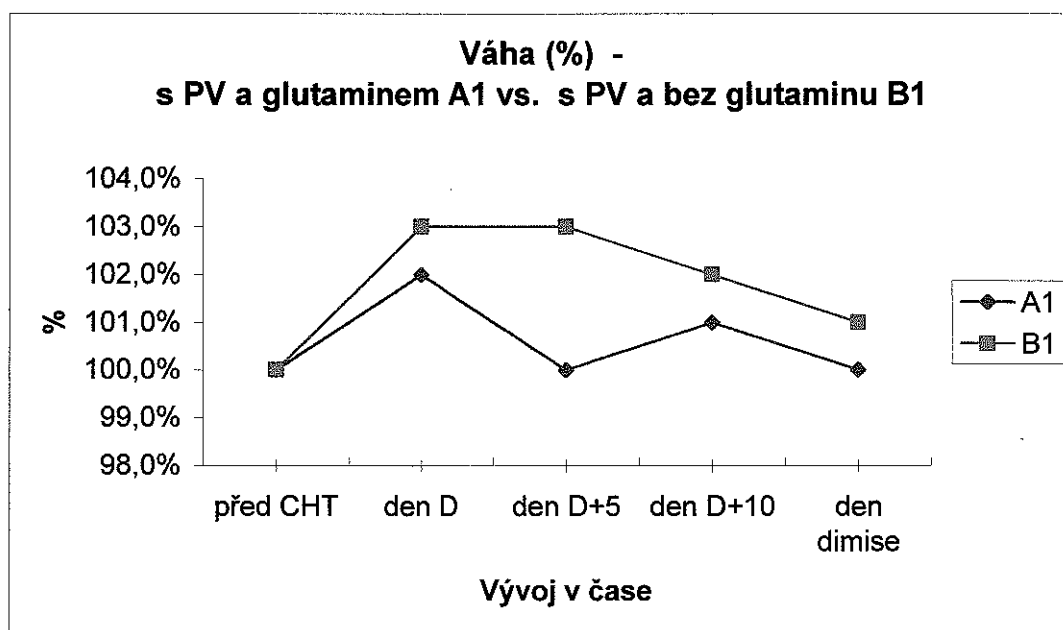
Tabulka 33 Výsledky metabolických parametrů ve skupině s výživou a glutaminem A1 a s výživou bez glutaminu B1

Parametry	S výživou a glutaminem A1 M, (1.Q, 3.Q)		p	S výživou a bez glutaminu B1 M, (1.Q, 3.Q)		p	A1 vs. B1 p
	Před CHT	Den dimise		Před CHT	Den dimise		
Váha (kg)	74 (67; 88)	74 (68;88,5)	NS	64,5 (60,3; 77,3)	65,5 (61,5;77,5)	NS	NS
Celková bílkovina (g/l)	64,5 (61,3;69,5)	58,9 (57,7;62,5)	p=0,009	63,4 (57,2;71,6)	58,1 (56,2;64,5)	p=0,037	NS
Albumin (g/l)	40 (38,3;41,4)	36 (33,1;38,1)	p=0,002	38,6 (36,4;40,9)	35,4 (32,5;36,2)	p<0,001	NS
Prealbumin (g/l)	0,26 (0,22;0,30)	0,19 (0,17;0,21)	p=0,020	0,21 (0,19;0,29)	0,20 (0,17;0,23)	p=0,040	NS
Transferin (g/l)	2,1 (1,8;2,3)	1,67 (1,5;2)	p=0,002	2,2 (1,9;2,5)	1,7 (1,4;1,8)	p<0,001	NS
Cholinesteráza (ukat/l)	155,3 (129;165)	107,9 (88;122)	p<0,001	142,8 (118;179)	116,3 (96;146)	p<0,001	NS

Pozn.: M – medián, Q – kvartil, před CHT (chemoterapií) - vstupní hodnota, den dimise – výstupní hodnota, p – p-hodnota, NS – not significant, p- hodnota je stanovena pomocí Wilcoxonova testu (skupina A a B) a Mann Whitneyho testu (skupina A vs. B)

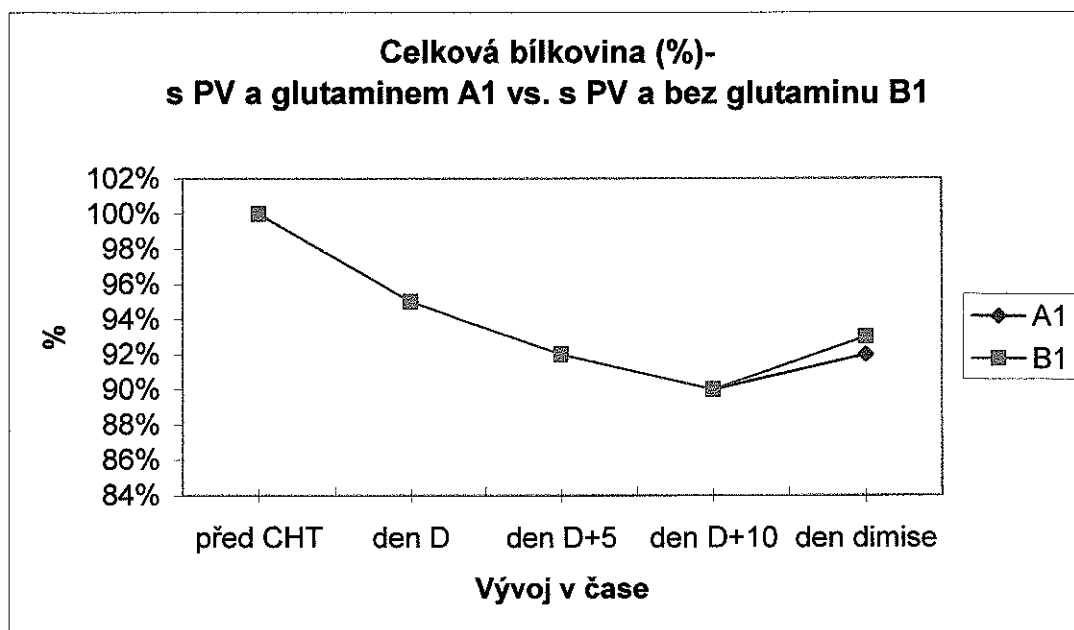
Váha: Během hospitalizace ve skupině s výživou a glutaminem A1 došlo ke 2 vzestupům váhy – v den D a v den D+10. Do propuštění se zde váha znormalizovala. Ve skupině s výživou a bez glutaminu B1 byl největší vzestup váhy do dne D+5 - viz graf č. 21. Mezi oběma skupinami nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl dat v žádný den měření (Mann – Whitneyho test, před CHT – $p=0,06$, den D $p=0,08$, D+5 $p=0,08$, D+10 $p=0,08$, D+10 $p=0,054$, den dimise $p=0,053$).

Graf 21 Vývoj váhy u skupiny s výživou a glutaminem A1 a s výživou bez glutaminu B1



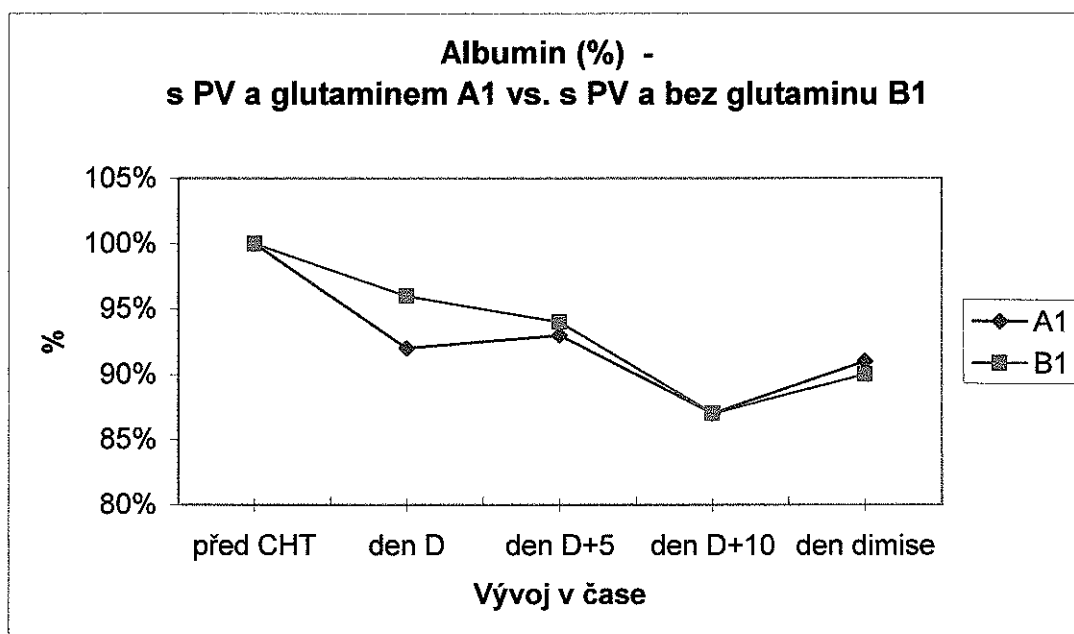
Celková bílkovina : Pokles celkové bílkoviny na konci hospitalizace oproti vstupní hodnotě byl v obou skupinách statisticky významný. V obou skupinách hodnota celkové bílkoviny postupně klesala do dne D+10 - viz graf č. 22. Mezi oběma skupinami nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl dat v dané dny měření (Mann – Whitneyho test, před CHT – $p=0,76$, den D $p=0,88$, D+5 $p=0,76$, D+10 $p=0,41$, den dimise $p=0,90$).

Graf 22 Vývoj celkové bílkoviny u skupiny s výživou a glutaminem A1 a s výživou bez glutaminu B1



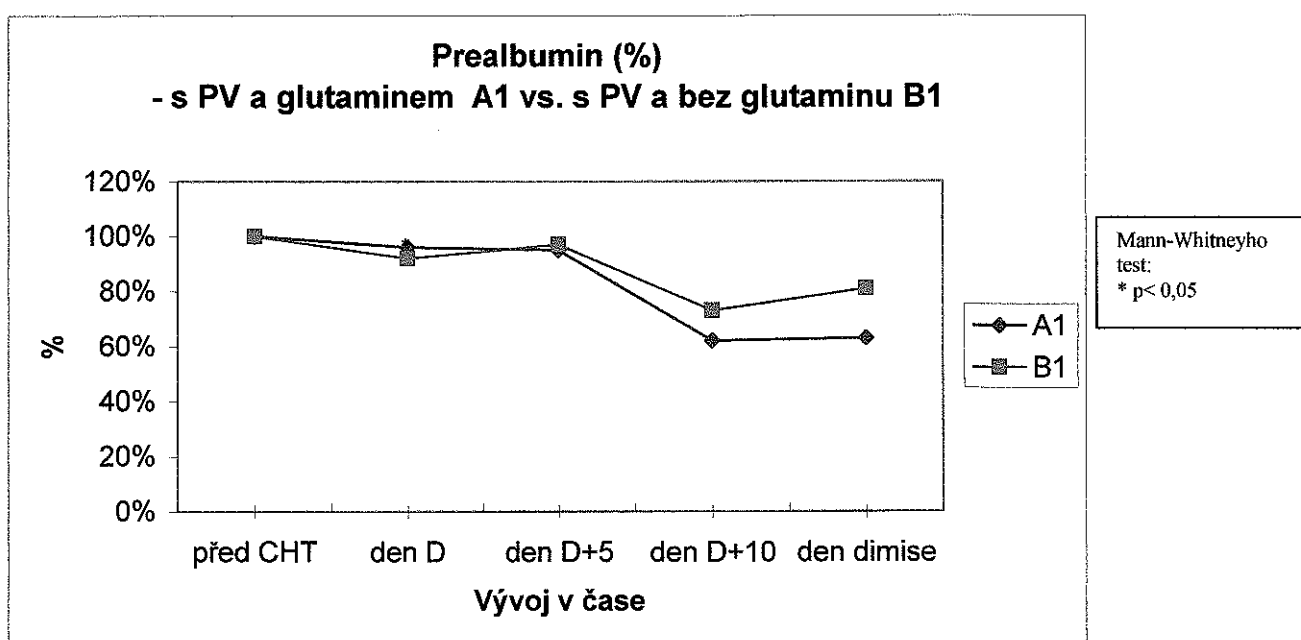
Albumin: Pokles albuminu na konci hospitalizace oproti vstupní hodnotě byl v obou skupinách statisticky významný. Největší pokles byl zaznamenán v obou skupinách v den D+10 - viz graf č. 23. Mezi skupinami nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl dat v dané dny měření (Mann – Whitneyho test, před CHT – $p=0,32$, den D $p=0,68$, D+5 $p=0,60$, D+10 $p=0,50$, den dimise $p=0,52$).

Graf 23 Vývoj albuminu u skupiny s výživou a glutaminem A1 a s výživou bez glutaminu B1



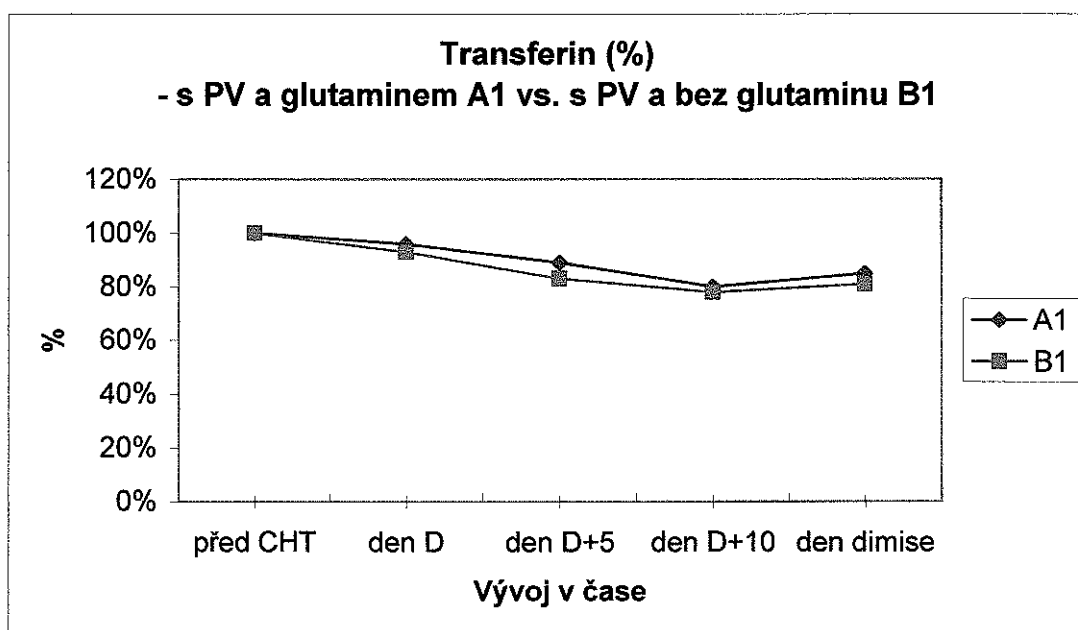
Prealbumin: Pokles prealbuminu na konci hospitalizace oproti vstupní hodnotě byl statisticky významný v obou skupinách. Ve skupinách hodnota do dne D+5 oscilovala kolem 100% vstupní hodnoty, poté došlo k poklesu, který trval až do dimise. Největší pokles byl zjištěn ve skupině s výživou a glutaminem A1 i ve skupině s výživou bez glutaminu B1 v den D+10 - viz graf č. 24. Mezi skupinami nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl dat v dané dny měření (Mann – Whitneyho test, před CHT – $p=0,27$, den D $p=0,09$, D+5 $p=0,88$, D+10 $p=0,93$, den dimise $p=0,70$).

Graf 24 Vývoj prealbuminu u skupiny s výživou a glutaminem A1 a s výživou bez glutaminu B1



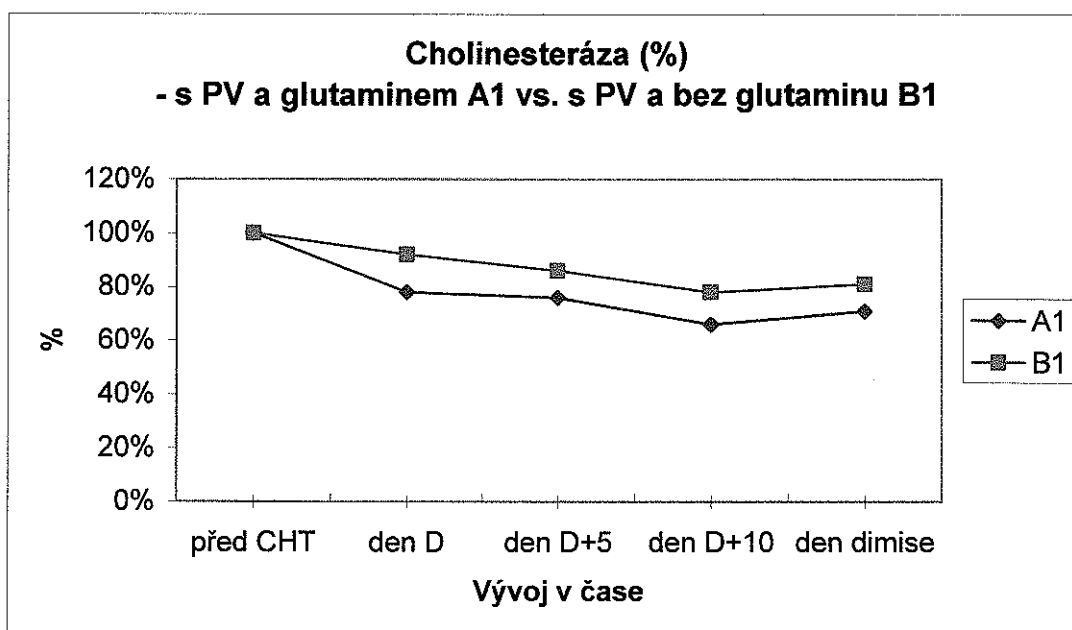
Transferin: Pokles transferinu na konci hospitalizace oproti vstupní hodnotě byl statisticky významný v obou skupinách. Ve skupinách došlo celkově během hospitalizace k signifikantnímu poklesu s nejnižší hodnotou v den D+10 - viz graf č. 25. Mezi skupinami nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl dat v dané dny měření (Mann – Whitneyho test, před CHT – $p=0,28$, den D $p=0,94$, D+5 $p=0,82$, D+10 $p=0,96$, den dimise $p=0,73$).

Graf 25 Vývoj transferinu u skupiny s výživou a glutaminem A1 a s výživou bez glutaminu B1



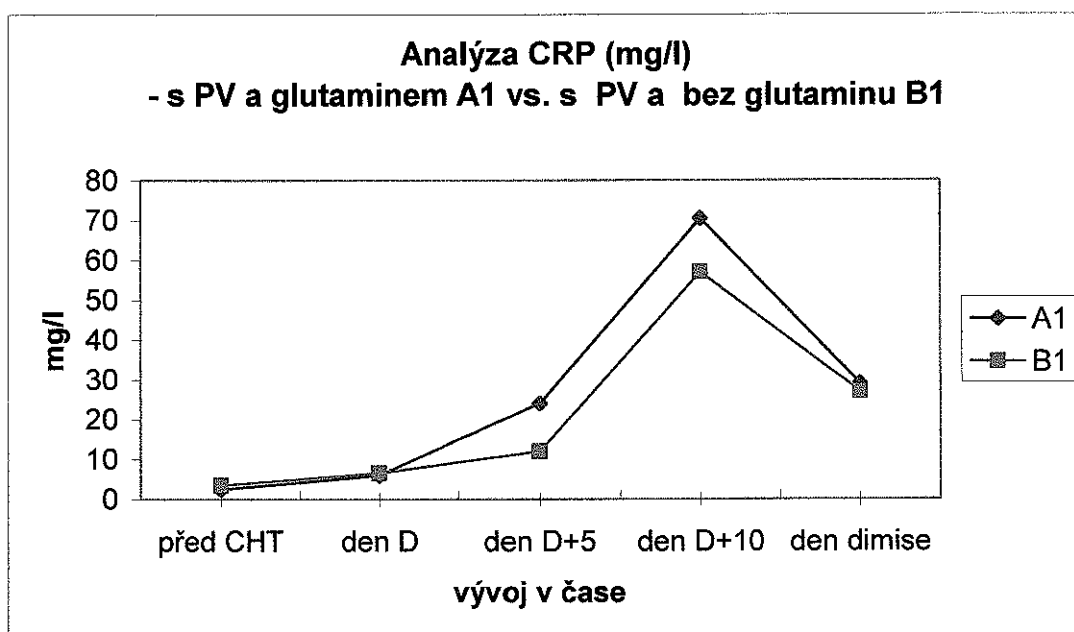
Cholinesteráza: Pokles cholinesterázy na konci hospitalizace oproti vstupní hodnotě byl v obou skupinách statisticky významný. V obou skupinách došlo k poklesu hodnoty až do dne D+10 - viz graf č. 26). Mezi skupinami nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl dat v dané dny měření (Mann – Whitneyho test, před CHT – $p=0,74$, den D $p=0,55$, D+5 $p=0,50$, D+10 $p=0,25$, den dimise $p=0,46$).

Graf 26 Vývoj cholinesterázy u skupiny s výživou a glutaminem A1 a s výživou bez glutaminu B1



CRP: Medián vstupní hodnoty CRP byl ve skupině s výživou a glutaminem A1 2,5 mg/l (1.Q 1, 3.Q 4,8), ve skupině s výživou a bez glutaminu B1 3,5 mg/l (1.Q 0, 3.Q 5,8). Největší vzestup byl pozorován v den D+10 (medián 70,5 mg/l ve skupině s výživou a glutaminem A1, 57 mg/l ve skupině s výživou a bez glutaminu B1) – viz graf č. 27.

Graf 27 Vývoj CRP u skupiny s výživou a glutaminem A1 a s výživou bez glutaminu B1



BMI: Medián vstupní hodnoty BMI byl ve skupině s výživou a glutaminem A1 26,13 kg/m² (1.Q 23,19, 3.Q 27,5), ve skupině s výživou bez glutaminu B1 22,69 kg/m² (1.Q 20,95, 3.Q 28,26).

2.4.2.3.2 Hodnocení dlouhodobého efektu

2.4.2.3.2.1 Celkové přežití

V průběhu sledování zemřelo 7 pacientů ze skupiny s výživou a glutaminem A1 a 1 pacient ze skupiny s výživou bez glutaminu B1. Příčinou úmrtí nemocné s AL během hospitalizace ve skupině s výživou a glutaminem A1 byla aktivita onemocnění a infekce. V posthospitalizační fázi 1 pacient s ALL zemřel v KR na infekci, 2 pacienti zemřeli na komplikace relapsu (1xALL, 1xNHL), další 3 pacienti na progresi onemocnění (2xMM, 1xNHL). Ve skupině s výživou bez glutaminu B1 zemřel 1 pacient s HL na komplikace relapsu onemocnění. 3 – leté celkové přežití je 61% ve skupině s výživou a glutaminem A1 a 93% ve skupině s výživou a bez glutaminu B1 (Fisherův přesný test, $p=0,053$) - viz tabulka č. 34.

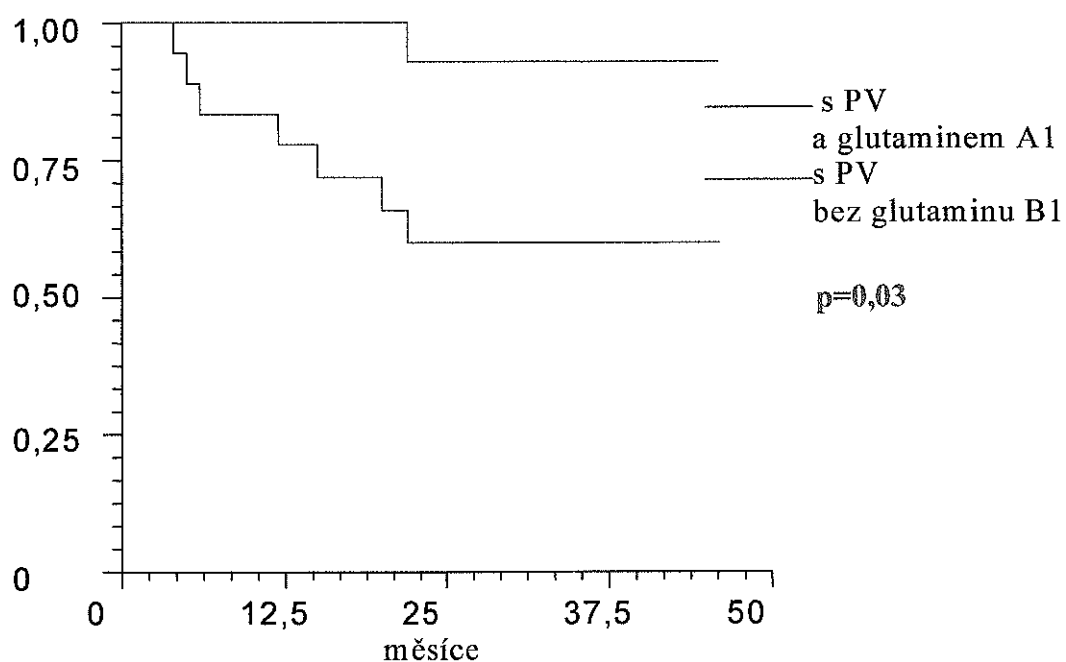
Tabulka 34 Léčebná odpověď ve skupině s výživou a glutaminem A1 a ve skupině s výživou bez glutaminu B1 po 3 letech sledování

Přežití	S výživou a glutaminem A1	S výživou bez glutaminu B1	p-hodnota
Celkové přežití	11/18 (61%)	13/14 (93%)	$p=0,053$
Přežití bez známek onemocnění	4/12 (33%)	6/9 (66%)	$p=0,19$
Přežití bez nežádoucí události	5/16(31%)	10/14 (71%)	$p=0,06$

Pozn.: p – hodnota je stanovena pomocí Fisherova přesného testu

Průběh pravděpodobností celkového přežití ukazuje graf č. 28 (logrank test, $p=0,03$).

Graf 28 Celkové přežití skupiny s výživou a glutaminem A1 vs. s výživou bez glutaminu B1 (dle metody Kaplan – Meiera, p – hodnota dle logrank testu)



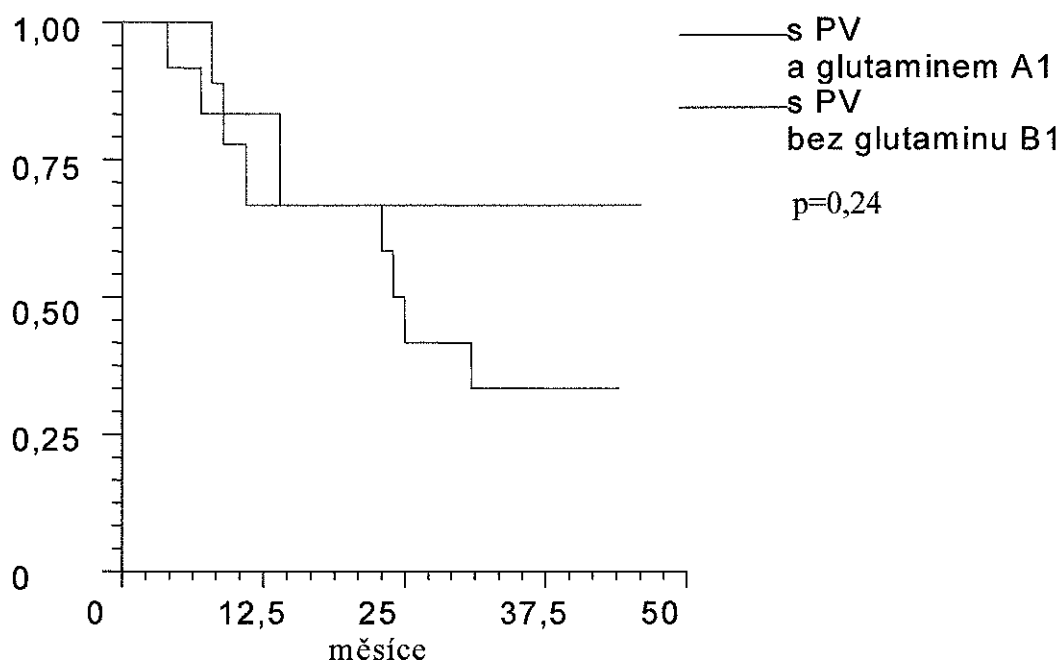
2.4.2.3.2.2 Přežití bez známek onemocnění

K relapsu došlo u 8 pacientů ze skupiny s výživou a glutaminem A1 a 3 pacientů ze skupiny s výživou bez glutaminu B1. 3 – leté přežití bez známek onemocnění je 33% ve skupině s výživou a glutaminem A1 a 66% ve skupině s výživou bez glutaminu B1 (Fisherův přesný test, $p=0,19$) - viz tabulka č. 34.

Průběh pravděpodobností přežití bez známek onemocnění ukazuje graf č. 29 (logrank test, $p=0,24$).

Graf 29 Přežití bez známek onemocnění skupiny s výživou a glutaminem A1 vs. s výživou bez glutaminu B1 (dle metody Kaplan – Meiera,

p – hodnota dle logrank testu)



2.4.2.3.2.3 Přežití bez nežádoucí události

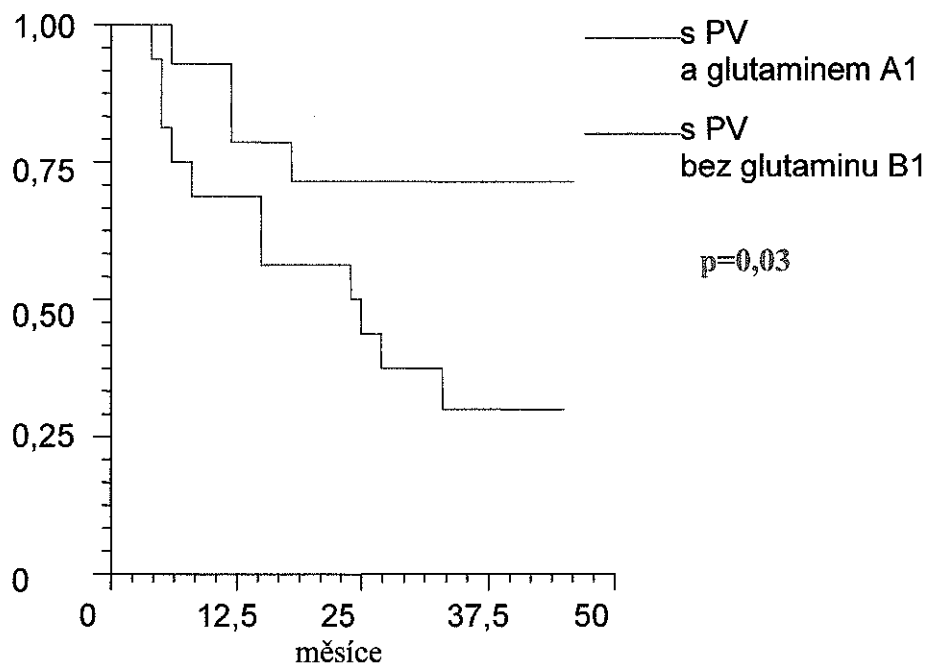
Nežádoucí událost byla pozorována u 11 pacientů ve skupině s výživou a glutaminem A1 (1 úmrtí, 8 relapsů onemocnění, 2 progrese onemocnění) a 4 pacientů ve skupině s výživou bez glutaminu B1 (3 relapsy a 1 progrese onemocnění).

3 – leté přežití bez nežádoucí události je 31% ve skupině s výživou a glutaminem A1 a 71% ve skupině s výživou bez glutaminu B1 (Fisherův přesný test, $p=0,06$) - viz tabulka č. 34.

Průběh pravděpodobností přežití bez nežádoucí události je znázorněn v grafu č. 30 (logrank test, $p=0,03$).

Graf 30 Přežití bez nežádoucí události skupiny s výživou a glutaminem A1 vs. s výživou bez glutaminu B1 (dle metody Kaplan – Meiera,

p – hodnota dle logrank testu)



2.5 Diskuse

2.5.1 Kontrolní K vs. profylaktická P skupina

Naše výsledky nepodporují užití profylakticky podávané PV u nemocných s hematologickými malignitami během autologní TPKB (54, 55). Srovnáme – li naši studii s prací Weisdorfové, soubor našich pacientů byl početně menší (44 vs. 137 pacientů), věkově odlišnější (dospělí vs. dospělí a děti), homogennější (autologní transplantace PKB a kostní dřeně vs. autologní a alogenní transplantace PKB a kostní dřeně) se zařazením nemocných s jinými diagnózami (hematologické malignity v naší studii vs. hematologické malignity, solidní tumory, nenádorová onemocnění ve studii Weisdorfové). Při analýze podskupiny autologně transplantovaných nemocných však Weisdorfová též neshledala signifikantní rozdíl v délce přežití mezi skupinami (83, 84).

Analýza hodnot nutričních sérových markerů a výpočet BMI ukazují, že do naší studie byli zařazeni nemocní, kteří byli v dobrém nutričním stavu, nejednalo se tedy o nemocné v malnutrici. Obecně lze říci, že k transplantační proceduře jsou na naši kliniku přijímáni nemocní v dobrém nutričním stavu, a proto z této studie nelze posoudit, jaký efekt by mohla mít profylakticky podávaná PV u malnutričních nemocných.

Podání PV si vyžádalo 11 nemocných (48 %) z kontrolní skupiny K, což není ani polovina nemocných.

U sledovaných klinických a hematologických parametrů - délka hospitalizace, délka pobytu od transplantace, počet febrilních dnů,

engraftment leukocytů, spotřeba G – CSF, hemosubstituce - nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi skupinou kontrolní K a profylaktickou P. Naopak v profylaktické skupině P byla zaznamenána signifikantně ($p < 0,05$) vyšší spotřeba antibiotik (medián 16 vs. 8,5 antibiotických dnů v kontrolní skupině K).

Co se týče hodnocení délky hospitalizace, neměla by být ovlivněna délkou předtransplantačního režimu, neboť zastoupení nemocných s mnohočetným myelomem (1 denní režim) a lymfomem (6 denní režim), kde byly rozdíly délek přípravných režimů největší, je srovnatelné v obou skupinách.

V počtu febrilních dnů nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi skupinami, ale více pozitivních kultivací z hemokultur bylo zjištěno v profylaktické skupině P společně s vyšším zachytem pozitivních kultivací z kanyly (bez statistické signifikance). Přesto lze usuzovat, že častější manipulace s infuzními sety, odběry krve z katetru s častým rozpojováním infuzní linky a samotné dlouhodobější podávání výživy (profylaktická skupina P) při použití jednocestné nebo dvoucestné kanyly může být rizikovým faktorem pro přenos infekce u nemocných, kteří mají porušené imunitní obranné mechanismy (vyšší spotřeba antibiotik v profylaktické skupině P).

Téměř u všech sledovaných metabolických parametrů byl shledán statisticky významný rozdíl mezi jejich vstupní a výstupní hodnotou ve smyslu poklesu v obou skupinách.

Maximální nárůst hmotnosti v obou skupinách v den transplantace (den D), tedy po dokončení přípravného režimu, souvisel s parenterálním podáváním velké tekutinové nálože nemocným, která má minimalizovat vedlejší toxické projevy cytostatik. V den D došlo současně se vzestupem

váhy k poklesu sérové koncentrace celkové bílkoviny i albuminu, což podporuje zvýšenou retenci tekutin v této fázi.

Ode dne D v profylaktické skupině P váha lehce klesala na konečný celkový přírůstek + 1,4% (medián relativních hodnot). Naopak v kontrolní skupině K došlo celkově během pobytu k poklesu váhy.

Interpretace výsledků retence tekutin a s tím souvisejícího vývoje hmotnosti, hodnot celkové bílkoviny, albuminu dále během hospitalizace není jednoznačná, protože u nemocných po transplantaci dochází v souvislosti s větší propustností kapilár k úniku intravaskulární tekutiny do intersticia, a tak dochází i k úniku bílkovin do tohoto prostoru.

Přesto se domníváme, že konečný přírůstek váhy v profylaktické skupině P byl způsoben retencí tekutin. Myšlenku podporuje to, že aplikace PV s celkovým obsahem cca 3 l/den po celou dobu hospitalizace představuje velkou zátěž tekutinami. Navíc v PV jsou podávány cukry, které na sebe vážou v tkáních organismu tekutiny (jaterní glykogen). To, že k maximálnímu poklesu nutričních parametrů (prealbumin, transferin, cholinesteráza) došlo v den D+10 za současného trvajících vzestupu váhy a že k pozvolnému poklesu hmotnosti během hospitalizace došlo až při vzestupu nutričních markerů v době propuštění, nesvědčí pro významně zvýšenou proteosyntézu. Větší pokles hodnot albuminu a celkové bílkoviny během hospitalizace v profylaktické skupině P svědčí pro obtížnější mobilizaci tekutin z intersticiálního prostoru a s tím související déletrvajícím vzestup hmotnosti v této skupině.

Konečný pokles váhy v kontrolní skupině K lze interpretovat jako možný nástup projevů malnutrice (došlo k poklesu nutričních markerů s krátkým poločasem během hospitalizace, ale nedošlo k výraznému vzestupu CRP jako ukazatelů přednosti syntézy proteinů

akutní fáze před syntézou nutričních parametrů). Jak bylo řečeno výše, pouze 48% z kontrolní skupiny K si vyžádalo podávání parenterální nutrice a pokles váhy nejspíše souvisel s úbytkem metabolicky aktivní hmoty.

Nelze opomenout, že dynamika nutričních markerů s krátkým poločasem není v úvahách o stavu nutrice rozhodující. Pokles jejich hladin nesignalizuje pouze nutriční stav, ale může být odrazem stimulace jaterní syntézy proteinů akutní fáze na úkor proteinů viscerálních (např. při infekci). To může být i případ našeho souboru, kdy k největšímu poklesu prealbuminu, transferinu, cholinesterázy, ale i celkové bílkoviny a albuminu došlo v den D+10, což bylo v obou skupinách v době největšího vzestupu CRP (v kontrolní skupině K medián 24 mg/l, v profylaktické skupině P 66 mg/l) souvisejícího s infekčními komplikacemi v této fázi. I signifikantní pokles hodnoty prealbuminu v profylaktické skupině P oproti kontrolní skupině K v den D+10 ($p=0,04$) by mohl souviset s jeho sníženou syntézou při febrilních stavech, které byly v této skupině mnohem častější. Přednost syntézy proteinů akutní fáze před viscerálními bílkovinami po transplantaci podporuje i to, že k nepatrnému vzestupu nutričních markerů došlo v době propuštění, kdy hodnota CRP v obou skupinách klesala.

S ohledem na analýzu ukazatelů nutrice, dynamiky markerů zánětu a dobu projevu katabolismu lze období kolem 10. dne po transplantaci považovat za nejkritičtější fázi peritransplantačního období.

Na rozdíl od Weisdorfové (83) ani dlouhodobé sledování (3 roky) neprokázalo signifikantně lepší výsledky ve skupině nemocných s profylakticky podávanou PV. Více úmrtí, relapsů, progresí

i nežádoucích událostí bylo zaznamenáno sice v kontrolní skupině K, ale výsledky nebyly statisticky signifikantní.

Závěrem lze říci, že vyšší finanční náklady v naší práci v profylaktické skupině P nebyly kompenzovány lepšími výsledky během hospitalizační fáze ani při dlouhodobějším sledování ve srovnání s kontrolní skupinou K. (Finanční náklady na antibiotika tvořily v profylaktické skupině P téměř dvojnásobnou částku ve srovnání s kontrolní skupinou K /369 345 vs. 190 228 Kč ve skupině K/. Celkové náklady na výživu v profylaktické skupině P byly téměř 2x vyšší než v kontrolní skupině K /1 333 000 vs. 709 500 Kč/. Celkové finanční náklady na transfuze byly téměř o 40 000 Kč a na trombocyty z aferézy téměř o 160 000 Kč vyšší v profylaktické skupině P).

2.5.1.1 Shrnutí diskuse

Přístup k nutriční podpoře by se měl lišit v závislosti na typu transplantace. Přínos profylaktické PV nelze vyvrátit u alogenně transplantovaných, kde by mohla mít své místo (83). K tomu by bylo však zapotřebí vytvořit v současné době multicentrickou randomizovanou studii, neboť od roku 1987 došlo k výraznému pokroku v podpůrné péči transplantovaných nemocných. Je možné, že rozvoj speciálních metod podpůrné léčby by mohl v současnosti maskovat eventuální přínos profylakticky podávané PV z dřívější studie z 80. let, kdy taková kvalita podpůrné péče ještě nebyla dostupná.

V případě autologně transplantovaných nemocných podobný důkaz o prospěšnosti profylakticky podávané PV v současné době nemáme. Pro nutriční podpůrnou péči u autologně transplantovaných hematoonkologicky nemocných lze obecně shrnout, že je nezbytné

monitorovat vstupní nutriční stav a dostatečnost perorálního příjmu během pobytu a až při jeho neadekvátnosti indikovat po 3-4 dnech podpůrnou parenterální nutriční.

2.5.2 Skupina s výživou a glutaminem A vs. skupina s výživou bez glutaminu B

Publikací se samotnou problematikou glutaminu u hematologických malignit při transplantaci krvetvorných buněk je minim. Většina prací sleduje vliv glutaminu na hospitalizační fázi, pouze ojedinělé studie hodnotí dlouhodobý vliv glutaminu na výsledky přežití – viz tabulky 3, 4 a 5.

V naší studii u glutaminem suplementovaných nemocných nebyly zjištěny lepší výsledky testovaných klinických a hematologických parametrů během hospitalizace.

Nezaznamenali jsme ani pokles počtu infekčních komplikací ve skupině s výživou a glutaminem A, naopak jsme pozorovali o něco více nemocných s febriliemi v této skupině (bez statistické signifikance).

Téměř u všech sledovaných metabolických parametrů (až na hodnotu prealbuminu ve skupině s výživou a glutaminem A) byl shledán statisticky významný rozdíl mezi jejich vstupní a výstupní hodnotou ve smyslu poklesu v obou skupinách. Nejistili jsme statisticky významné rozdíly v hodnotách parametrů proteosyntézy (celková bílkovina, albumin, prealbumin, transferin, cholinesteráza) mezi skupinou s výživou a glutaminem A a s výživou bez glutaminu B. Největší pokles těchto bílkovin byl opět v den D+10.

Rozdíl váhy mezi vstupní a výstupní hodnotou nebyl zaznamenán ani v jedné skupině. Největší váhový přírůstek byl pozorován v obou skupinách v den D a v den D+10. V den D byl větší přírůstek ve skupině s výživou a glutaminem A, v den D+10 ve skupině s výživou bez glutaminu B. S přihlédnutím k tomu, že do dne D jsou nemocní nadměrně hydratováni a v den D byl zaznamenán i pokles sérových bílkovin včetně nutričních markerů v obou skupinách, jednalo se opět nejspíše o přírůstek hmotnosti v souvislosti s retencí tekutin. U dobře živených nemocných je tak rychlý vznik malnutrice (pokles nutričních parametrů) nepravděpodobný. Ke dni D+5 došlo asi k počínající mobilizaci tekutin, což již z hladin sérových bílkovin nelze jednoznačně odvodit (viz diskuse u skupiny kontrolní K a profylaktické P). Další vzestup hmotnosti v den D+10 lze dát do souvislosti s možnými infekčními komplikacemi (maximální vzestup CRP v den D+10 v obou skupinách) a opět zvýšenou hydratací nemocných – nyní jako prevence vývoje septického šoku.

Dlouhodobé sledování nezlepšilo výsledky přežívání ve skupině s glutaminem A a naopak zde bylo horší. Zaznamenali jsme více úmrtí, relapsů, progresí i nežádoucích událostí v této skupině.

Při hodnocení přežití na konci sledování bylo zaznamenáno statisticky významně více relapsů ve skupině s glutaminem A (Fisherův přesný test, $p=0,03$). Při statistickém hodnocení průběhu pravděpodobností přežití bylo zjištěno signifikantně kratší přežití bez známek onemocnění (logrank test, $p=0,04$) a přežití bez nežádoucí události (logrank test, $p=0,03$) ve skupině s glutaminem A.

Separátní analýzou skupin s výživou a glutaminem A1 a s výživou bez glutaminu B1 jsme nezískali pozitivnější výsledky pro skupinu A1. Naopak při statistickém hodnocení průběhu pravděpodobností křivek

přežití bylo zjištěno signifikantně kratší celkové přežití (logrank test, $p=0,03$) a přežití bez nežádoucích událostí (logrank test, $p=0,03$) ve skupině s výživou a glutaminem A1.

Nejblíže naší práci jsou 2 studie – 1 česká (56) a 1 zahraniční (51), kde autoři podávali glutamin také parenterálně a do souboru zahrnuli pouze autologně transplantované nemocné. Bohužel jejich soubor není úplně homogenní, protože kromě hematologických nemocných Picirillo (51) zahrnul do studie i onkologicky nemocného a Pytlík (56) i neurologicky a onkologicky nemocné.

Práce Picirilla et al. prokázala přínos glutaminu ve smyslu lehčího stupně a kratšího trvání mukositivity a dále ve vlivu na dílčí imunitní funkce, kdy došlo k rychlejší reparační T – lymfocytů po ATPKB. Dlouhodobější sledování souboru však nebylo hodnoceno.

V práci Pytlíka et al. byl hodnocen jak efekt glutaminu na dobu hospitalizace, tak i jeho efekt na vliv přežití při dlouhodobějším sledování. Naše výsledky jsou ve shodě s prací Pytlíka. Ani díky větší homogenitě našeho souboru se zařazením pouze hematologických malignit a vyšší dávce glutaminu, která byla téměř dvakrát vyšší než v práci Pytlíka a srovnatelná s dávkou v práci Zieglera et al. 1992, jsme nedošli k přesvědčivějším výsledkům práce.

2.5.2.1 Shrnutí diskuse

Z literárních údajů lze říci, že benefit glutaminu byl prokázán spíše u alogenních transplantací PKB, kdy je hospitalizace ve srovnání s autologní procedurou mnohem delší a riziko závažnějšího narušení stavu výživy spojeného s těžkou imunosupresí, hyperkatabolismem a porušenou střevní bariérou častější.

V některých studiích hrála úlohu v přínosu parenterální suplementace glutaminem především velikost podané dávky, která při prokázaném benefitu byla často vyšší (na horní hranici maximální doporučené dávky tj. 0,57 g/kg.den) (44, 64, 66, 98, 99) než při výsledcích nepříznivých (56, 79). Toto tvrzení však naše studie nepotvrdila.

Pokud byl benefit glutaminu prokázán u autologně transplantovaných nemocných, tak se jednalo hlavně o přínos v méně závažných klinických parametrech, jako je vliv na mukositidu, dílčí imunitní funkce, eventuálně na spotřebu opiátů během hospitalizace.

Podpůrné složky léčby v hematoonkologii a onkologii (růstové faktory, nová antiemetika, antibiotika atd.) všeobecně zkrátily dobu hospitalizace, snížily počet akutních komplikací a zlepšily dlouhodobější výstup (vliv na přežití). Ačkoliv nutriční složka podpůrné péče vliv na tyto klinické parametry nemá, tak má stále při autologní transplantaci PKB své místo.

V současnosti nemá smysl vytvářet další randomizované prospektivní studie zkoumající přínos glutaminu u autologně transplantovaných, když v recentních domácích studiích přínos prokázán nebyl a v zahraničních studiích se jedná o tak minimální benefit, který jistě nemůže být důvodem k zařazení glutaminu jako standardně používané aminokyseliny do podpůrné nutriční péče.

Vhodné by však bylo zamyslet se nad randomizovanou multicentrickou studií u alogenně transplantovaných se souborem hematoonkologicky nemocných s podobnou dlouhodobou prognózou onemocnění. Jen tak lze ověřit eventuální klinickou významnost glutaminu a získat objektivnější závěry.

2.6 Závěr

Profylaktické podávání PV ani použití glutaminu nelze v žádném případě zařadit mezi standardní postupy při nutriční podpoře autologně transplantovaných hematologicky nemocných, neboť vyšší finanční náklady nebyly v profylaktické skupině ani ve skupině s glutaminem kompenzovány lepšími výsledky ve srovnání s kontrolními skupinami.

2.7 Seznam literatury

1. Anderson PM, Ramsay NRC, Shu XO *et al.* Effect of low-dose oral glutamine on painful stomatitis during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transpl* 1998; 22: 339-344.
2. Beneš P: Základy umělé výživy. Maxdorf, 1999: 30-39.
3. Blade J, Samson D, Reece D *et al.* Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. *Brit J Haematol* 1998; 102: 1115-1123.
4. Brann DW. Glutamate: a major excitatory transmitter in neuroendocrine regulation. *Neuroendocrinology* 1995; 61: 213-225.
5. Brodanová M, Anděl M. Infuzní terapie, parenterální a enterální výživa. 1. vydání. Praha: Grada, 1994: 88-145.
6. Brown SA, Goringe A, Fegan C. Parenteral glutamine protects hepatic function during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transpl* 1998; 22: 281-284.
7. Buchman AL. Glutamine: commercially essential or conditionally essential? A critical appraisal of the human data. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 25-32.
8. Burke DJ, Alverdy JC, Aoye E *et al.* Glutamine – supplemented total parenteral nutrition improves gut immune function. *Arch Surg* 1989;124: 1396-9.
9. Calder PC, Newsholme EA. Glutamine promotes interleukin – 2 production by concanavalin A – stimulated lymphocytes. *Proc Nutr Soc* 1992; 51: 105A (abs.)

10. Canovas G, Leon-Sanz M, Gomez P. Oral glutamine supplements in autologous hematopoietic transplant: impact on gastrointestinal toxicity and plasma protein levels. *Haematologica* 2000; 85: 1229-1230.
11. Cao Y, Feng Z, Hoos A *et al.* Glutamine enhances gut glutathione production. *J Parent Ent Nutr* 1998; 22: 224.
12. Cheson B, Horning SJ, Coiffier B *et al.* Report of an international workshop to standardize response criteria for non – Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1244-1253.
13. Cockerham MB, Weinberg BB, Lerchie SB. Oral glutamine for the prevention of oral mucositis associated with high-dose paclitaxel and melphalan for autologous bone marrow transplantation. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 300-3.
14. Coghlin Dickson TM, Wong RM, Negrin RS *et al.* Effect of oral glutamine supplementation during bone marrow transplantation. *J Parent Ent Nutr* 2000; 24: 61-66.
15. Druml W, Heinzl G, Kleinberger G. Amino acid kinetics in patients with sepsis. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 908-913.
16. Duška F, Anděl M. Glutamin: biochemie, patobiochemie a jeho užití v umělé výživě. Časopis pro postgraduální vzdělávání – *Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa* 2002; 1: 27-31.
17. Erickson R, Ross D, Medina J. Effects of glutamine on head and neck squamous cell cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 121: 348-54.
18. Forslund AH, Hambræus L, Beurden H, Holmback U *et al.* Inverse relationship between protein intake and plasma free amino acids

- in healthy men at physical exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 278: E857-E867.
19. Fox AD, Kripke SA, De Paula J *et al.* Effect of a glutamine-supplemented enteral diet on methotrexate-induced enterocolitis. *J Parent Ent Nutr* 1988; 12: 325-331.
20. Fresenius Kabi: Vademecum, 2000.
21. Graham TE, Sgro V, Friars D, Gibala MJ. Glutamate ingestion: the plasma and muscle free amino acid pools of resting humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 278: E83-E89.
22. Graham TE, MacLean DA. Ammonia and amino acid metabolism in skeletal muscle: human, rodent, canine models. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30: 34-46.
23. Graham TE, Turcotte LP, Kiens B, Richter EA. Effect of endurance training on ammonia and amino acid metabolism in humans. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29: 646-653.
24. Griffiths RD, Jones C, Palmer TEA. Six – month outcome of critically ill patients given glutamine – supplemented parenteral nutrition. *Nutrition* 1997; 13: 295-302.
25. Gruetter R, Seaquist ER, Ugurbil K. A mathematical model of compartmentalized neurotransmitter metabolism in the human brain. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281: E100-E112.
26. Hammarqvist F, Wernerman J, Ali R *et al.* Addition of glutamine to total parenteral nutrition after elective abdominal surgery spares free glutamine in muscle, counteracts the fall in muscle protein synthesis, and improves nitrogen balance. *Ann Surg* 1989; 209: 455-61.

27. Heberer M, Babst R, Juretic A *et al.* Role of glutamine in the immune response in critical illness. *Nutrition* 1996;12 (suppl.): S71-2.
28. Hediger MA, Welbourne TC. Introduction: Glutamate transport, metabolism, and physiological responses. *Am J Physiol* 1999; 277: F477-F480.
29. Herskowitz K, Bode BP, Block ER, Souba WW. Characterization of L – glutamine transport by pulmonary artery endothelial cells. *Am J Physiol* 1991; 260: L241-6.
30. Horáček J, Bureš J, Pidrman V. Parenterální výživa v klinické praxi, 1. část - indikace a základní schéma. *Lék Zpr LF UK Hradec Králové* 1994; 39: 35-43.
31. Horáček J, Bureš J, Pidrman V. Parenterální výživa v klinické praxi, 2. část - speciální situace, komplikace, perspektivy. *Lék Zpr LF UK Hradec Králové* 1994; 39: 90-99.
32. Horáček J. Poruchy vodní, minerálové a acidobazické rovnováhy. In: Bureš J, Horáček J (Eds.). *Základy vnitřního lékařství*. 1. vydání. Praha: Galén, 2003: 639-654.
33. Iestra J.A. Parenteral nutrition following intensive cytotoxic therapy: an exploratory study on the need for parenteral nutrition after various treatment approaches for haematological malignancies. *Bone Marrow Transpl* 1999; 23: 933-939.
34. Jabaudon D, Scanziani M, Gahwiller BH, Gerber U. Acute decrease in net glutamate uptake during energy deprivation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 5610-5615.
35. Jebb SA, Marcus R, Elia M. A pilot study of oral glutamine supplementation in patients receiving bone marrow transplants. *Clin Nutr* 1995; 14: 162-165.

36. Jensen JC, Schaefer R, Nwokedi E *et al.* Prevention of chronic radiation enteropathy by dietary glutamine. *Ann Surg Oncol* 1994; 1: 157-163
37. Klener P, Abrahámová J, Fait V *et al.* *Klinická onkologie*. Praha: Galén, 2002: 231-237, 291-298, 304-306.
38. Klener P, Vorlíček J, Adam Z *et al.* *Podpůrná léčba v onkologii*, Galén, 1998.
39. Klimberg VS, Salloum RM, Kasper M *et al.* Oral glutamine accelerates healing of the small intestine and improves outcome after whole abdominal radiation. *Arch Surg* 1990; 125: 1040-1045.
40. Klimberg VS, Souba WW, Salloum RM *et al.* Glutamine-enriched diets support muscle glutamine metabolism without stimulation of tumor growth. *J Surg Res* 1990; 48: 319-323.
41. Kudsk KA, Li J, Renegar KB. Loss of upper respiratory tract immunity with parenteral feeding. *Ann Surg* 1996; 223: 629-38.
42. Kudsk KA, Wu Y, Fukatsu K *et al.* Glutamine – enriched total parenteral nutrition maintains intestinal interleukin – 4 and mucosal immunoglobulin A levels. *J Parent Ent Nutr* 2000; 24: 270-274.
43. Luo JL, Hammarqvist F, Andersson K, Wernerman J. Surgical trauma decreases glutathione synthetic capacity in human skeletal muscle tissue. *Am J Physiol* 1998: E359-E365.
44. McBurney M, Young LS, Ziegler TR *et al.* A cost-evaluation of glutamine-supplemented parenteral nutrition in adult bone marrow transplantation. *J Am Diet Assoc* 1994; 94: 1263-66.
45. Naka S, Saito H, Hashiguchi Y *et al.* Alanyl-glutamine – supplemented total parenteral nutrition improves survival and protein

- metabolism in rat protracted bacterial peritonitis model. *J Parent Ent Nutr* 1996; 20: 417-423.
46. Neu J, DeMarco V, Li Nan. Glutamine: clinical applications and mechanism of action. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 69-75.
47. Neu J, Potsic BJ, DeMarco V. Glutamine deprivation: effects on the small intestinal barrier. *FASEB J* 2001;15: A294.
48. Newsholme P. Why is L – glutamine metabolism important to cells of the immune system in health, postinjury, surgery or infection? *Am Soc Nutr Sci* 2001: 2515S-2522S.
49. Nissim I. Newer aspects of glutamine/glutamate metabolism: the role of acute pH changes. *Am J Physiol* 1999; 277: F493-F497.
50. O’Riordain MG, Fearon KCH, Ross JA *et al.* Glutamine – supplemented total parenteral nutrition enhances T – lymphocyte response in surgical patients. *Nutrition* 1996;12: S82-4.
51. Piccirillo N, Matteis S, Laurenti L *et al.* Glutamine – enriched parenteral nutrition after autologous peripheral blood stem cell transplantation: effects on immune reconstitution and mucositis. *Haematologica* 2003; 88: 192-200.
52. Powell – Tuck J, Jamieson CP, Bettanz GEA *et al.* A double blind, randomised, controlled trial of glutamine supplementation in parenteral nutrition. *Gut* 1999; 45: 82-88.
53. Poynton C. Glycyl L – glutamine reduces gut toxicity in bone marrow transplantation. *Blood* 1995; 86, 586 (abstr.).
54. Poznarova A, Horacek J, Zak P *et al.* A randomized, double blind comparative study of parenteral nutritional support with or without glutamine in autologous stem cell transplantation for hematologic

- malignancies. *Bone Marrow Transpl* 2003; 31 (Suppl. 1):S219 (abstr. 750).
- 55.Poznarova A, Horacek J, Zak P *et al.* A randomized, double blind comparative study of parenteral nutritional support with or without glutamine in autologous stem cell transplantation for non – Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma. *Hematol J* 2003; 4 (Suppl. 2): 82 (abstr. 0251) .
- 56.Pytlik R, Benes P, Patorkova 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 Transpl* 2002; 30: 953-61.
- 57.Pytlik R, Gregora E, Benes P, Kozak T. Effect of parenteral glutamine on restoration, of lymphocyte subpopulations after high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation:data from a double-blind randomized study. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2002; 51: 152-5.
- 58.Quan J, Fitch D, Fleming SE. Rate at which glutamine enters TCA cycle influences carbon atom fate in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol* 1998;275: G1299-G1308.
- 59.Reeds PJ, Burrin DG, Stoll B. Intestinal glutamate metabolism. *J Nutr* 2000; 130: 978S-982S.
- 60.Reeds PJ, Burrin DG, Stoll B. Enteral glutamate is the preferential source for mucosal glutathione synthesis in fed piglets. *Am J Physiol* 1997; 273: E408-E415.
- 61.Reeds PJ, Burrin DG. Glutamine and the bowel. *J Nutr* 2001; 131: 2505S-2508S.

- 62.Rennie MJ. Influence of exercise on protein and amino acid metabolism. In: Section 12: Exercise: Regulation and integration of multiple systems, ed. Terjung R. New York: Oxford University Press 1996: 995-1035.
- 63.Rhoads M. Session III: Physiological aspects of glutamine metabolism II – discussion summary. *J Nutr* 2001;131: 2532S-2534S.
- 64.Scheltinga MR, Young LS, Benfell K *et al.* Glutamine enriched intravenous feedings attenuate extracellular fluid expansion after surgical stress. *Ann Surg* 1991; 214: 385-393.
- 65.Schloerb PR, Skikne BS. Oral and parenteral glutamine in bone marrow transplantation: a randomized, double-blind study. *J Parent Ent Nutr* 1999; 23: 117-122.
- 66.Schloerb PR, Amare M. Total parenteral nutrition with glutamine in bone marrow transplantation and other clinical applications (a randomized double-blind study). *J Parent Ent Nutr* 1993; 17: 407-413.
- 67.Schuldt S, Carter P, Welbourne T. Glutamate transport asymmetry and metabolism in the functioning kidney. *Am J Physiol* 1999: E439-E446.
- 68.Sobotka L, Soeters PB, Pertkiewicz M *et al.* Basics in clinical nutrition. 1. vydání. Praha: Galén, 1999: 94-164.
- 69.Souba WW, Plumley DA, Salloum RM. Lung glutamine metabolism. *J Parent Ent Nutr* 1990. 14: 68S-70S
- 70.Stehle P, Zander J, Mertes N *et al.* Effect of parenteral glutamine peptide supplements on muscle glutamine loss and nitrogen balance after major surgery. *Lancet* 1989;1: 231-3.

71. Sýkorová A, Horáček J. Malnutrice a podpůrná metabolická péče u transplantace periferních kmenových buněk. *Lék Zpr* 2004; 49 (3-4): 87-98.
72. Sýkorová A., Horáček J. Úloha glutaminu u transplantace periferních kmenových buněk a kostní dřeně. *Lék Zpr* 2004, 49 (7-8): 283-294.
73. Sýkorová A, Horáček J. Úloha glutaminu u kriticky nemocných. *Lék Zpr* 2004, 49 (7-8):269-282.
74. Szeluga DJ. Nutritional support of bone marrow transplant recipients: a prospective, randomized clinical trial comparing total parenteral nutrition to an enteral feeding program. *Cancer Res* 1987; 47: 3309-3316.
75. Tomáška M, Klener P. Metabolické komplikace u nádorových onemocnění. In Klener P, Vorlíček J, Adam Z et al. Podpůrná léčba v onkologii. 1. vydání. Praha: Galén, 1998: 109-118.
76. Tomáška M. Nutriční problémy onkologicky nemocných. In: Klener P, Vorlíček J, Adam Z et al. Podpůrná léčba v onkologii. 1. vydání. Praha: Galén, 1998: 31-42.
77. Tremel H, Kienle B, Weilemann LS *et al.* Glutamine dipeptide – supplemented parenteral nutrition maintains intestinal function in the critically ill. *Gastroenterology* 1994;107: 15-60195
78. Van der Hulst RRWJ. Glutamine, an essential nutrient for the gut. *Lancet* 1993; 341.
79. Van Zaanen HCT, Van Der Lelie H, Timmer JG *et al.* Parenteral glutamine dipeptide supplementation does not ameliorate chemotherapy - induced toxicity. *Cancer* 1994; 74: 2879-84.
80. Vaňásek J, Starý J, Kavan P *et al.* Transplantace kostní dřeně. 1.vydání. Praha: Galén, 1996: 18-44.

81. Watford M. Session III: Physiological aspects of glutamine metabolism II – discussion summary. *J Nutr* 2001; 131: 2523S-2524S.
82. Watford M. Glutamine and glutamate metabolism across the liver sinusoid. *J Nutr* 2000; 130: 983S-987S.
83. 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.
84. Weisdorf SA. Nutritional support of hematopoietic cell recipients. In: Thomas' Hematopoietic cell transplantation (3rd ed.). Blackwelle, Malden, 2004, pp: 883-893.
85. Welbourne TC, Nissim I. Regulation of mitochondrial glutamine/glutamate metabolism by glutamate transport: studies with ¹⁵N. *Am J Physiol* 2001; 280: C1151-C1159.
86. Welbourne TC, Matthews JC. Glutamate transport and renal function. *Am J Physiol* 1999; 277: F501-F505.
87. Wetzler M, Byrd JC, Bloomfield CD. Acute and chronic myeloid leukemia. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds.). Harrison's principles of internal medicine (15th ed.). McGraw-Hill: New York 2001, pp: 706-714.
88. Wilmore DW *et al.* Glutamine in the support of patients following bone marrow transplantation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2: 323 – 327.
89. Wilmore DW. Symposium on Glutamine. *J Nutr* 2001; 139: 2596S-2602S
90. Windmueller HG, Spaeth AE. Intestinal metabolism of glutamine and glutamate from the lumen as compared to glutamine from blood. *Arch Biochem Biophys* 1975; 71 662-672.

91. Windmueller HG, Spaeth AE. Uptake and metabolism of plasma glutamine by the small intestine. *J Biol Chem* 1974; 249: 5070-5079.
92. Windmueller HG, Spaeth AE. Identification of ketone bodies and glutamine as the major respiratory fuels in vivo for postabsorptive rat small intestine. *J Biol Chem* 1978; 253: 69-76.
93. Wolfe RR. Session II – Physiological aspects of glutamine metabolism I – discussion summary. *J Nutr* 2001; 131: 2496S-2497S.
94. Yang D., Brunengraber H. Glutamate, a window on liver intermediary metabolism. *J Nutr* 2000; 130: 991S-994S.
95. Yaqoob P, Calder PC. Glutamine requirement of proliferating T – lymphocytes. *J Nutr* 1997; 13: 646-651.
96. Zadák Z, Sobotka L, Teplan V *et al.* Vybrané kapitoly z metabolismu a výživy. 1. vydání. Praha: Karolinum, 1997: 31-70.
97. Zadák Z. Výživa v intenzivní péči. 1. vydání. Praha: Grada, 2002: 97-124, 195-313, 425-431.
98. Ziegler TR, Bye RL, Persinger RL *et al.* Effects of glutamine supplementation in circulating lymphocytes after bone marrow transplantation: a pilot study. *Am J Med Sci* 1998; 315: 4-10.
99. 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 Int Med* 1992; 116: 821-28.
100. Ziegler TR. Glutamine supplementation in cancer patients receiving bone marrow transplantation and high dose chemotherapy. *J Nutr* 2001; 131: 2578S-2584S.

101. Ziegler TR, Benfell K, Smith RJ *et al.* Safety and metabolic effects of L – glutamine administration in humans. *J Parent Ent Nutr* 1990; 14: 137S-146S.

2.8 Seznam zkratek

ANC- absolute neutrophil count (absolutní počet neutrofilů)
AL – akutní leukemie (AML – akutní myeloidní, ALL – akutní lymfoblastická)
ALT – alaninaminotransferáza
ALP – alkalická fosfatáza
ARA-C – cytosinarabinosid
AST - aspartátaminotransferáza
ATP – adenosintrifosfát
BCNU – karmustin
BEAM - BCNU, Etoposid, Ara-C, Melfalan
BMI – body mass index (antropometrická metoda)
BMR – basal metabolic rate (basální energetický výdej)
BUCY – BU - busulfan, CY - cyklofosamid
CNS – centrální nervový systém
KR – kompletní remise
CRP – C-reaktivní protein
g - gram
GIT – gastrointestinální trakt
G-CSF – granulocyte-colony stimulating factor (růstový faktor granulocytů)
ECV – efektivní cirkulující volem
EV – enterální výživa
GABA – gamma aminobutyric acid (kyselina aminomáselná)
GLN – glutamin
GMT – gama-glutamyltransferáza
GSH – redukovaný glutathion (gama-glutamylcysteinylglycin)
GVHD – graft versus host disease (reakce štěpu proti hostitelii)
HCl – kyselina chlorovodíková
HL – Hodgkinův lymfom
I.V. - intravenózně
K – kontrolní skupina, draslík
KD – kostní dřeň
M - medián
MEL – melfalan
MM – mnohočetný myelom
MODS - multiple organ dysfunction syndrome (multiorgánové selhání)
n – počet
N - dusík
NHL – ne-Hodgkinův lymfom
NK-buňky – natural killers (buňky - přirození zabijáci)
NS – not significant
P– profylaktický, progres
PKB – periferní kmenové buňky
P.O. – perorálně
PP- paraprotein
PR – parciální remise
Publ. – publikace
PV – parenterální výživa
Q - kvartil
R – relaps

SO – stabilní stav onemocnění

TAG – triacylglyceroly

CTO – celotělové ozáření

TK – tlak krevní

TNF – tumor necrosis factor (faktor nekrotizující tumor)

VOD – veno-occlusive disease (venookluzivní nemoc jater)

Poděkování:

Ráda bych tímto poděkovala doc. MUDr. Jiřímu Horáčkovi, CSc., vedoucímu integrovaného oddělení onkologické péče na Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky, za trpělivost a především množství cenných rad, kterými mě prováděl úskalími mé první vědecké práce. Zodpověděl řadu mých otázek a především díky němu jsem byla schopna dotáhnout tento nelehký úkol ke zdárnému konci.

Mé poděkování též patří MUDr. Pavlu Žákovi, PhD., vedoucímu oddělení hematologické intenzivní péče na Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky, a MUDr. Miloslavu Kmoníčkoví, PhD., vedoucímu jednotky transplantační péče na Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky, za spolupráci při výběru pacientů a za toleranci. Za vstřícnost děkuji střednímu zdravotnickému personálu na obou těchto odděleních.

Paní Jaroslavě Kohoutové, nutriční terapeutce Fakultní nemocnice, děkuji za obětavost a pečlivost při monitorování perorálního příjmu u zařazených pacientů do studie, ing. Josefu Bukačovi z Lékařské fakulty děkuji za statistické zpracování dat.

Současně děkuji profesoru MUDr. Luboši Sobotkovi, CSc., přednostovi Kliniky gerontologické a metabolické, za podnětné připomínky k této práci. S velkou pečlivostí se věnoval tomuto textu a pomohl mi najít způsob, jak výsledky mé práce zformovat do srozumitelného odborného textu.

Profesoru MUDr. Jaroslavu Malému, CSc., přednostovi II. interní kliniky, děkuji za podporu a poskytnutí prostoru pro mé postgraduální studium.