

# Stan odżywienia chorych po transplatacji komórek krwiotwórczych

## Nutritional status in patients after hematopoietic cell transplantation

### Streszczenie

Niedożywienie jest istotnym problemem dotyczącym chorych poddanych transplatacji komórek krwiotwórczych (HCT). W okresie wczesnym po HCT, powikłania ze strony przewodu pokarmowego po postępowaniu przygotowawczym prowadzą do zmniejszonej podaży pokarmu i zaburzeń wchłaniania. Nasileniu niedożywienia sprzyja znacznie zwiększony katabolizm oraz rozwój choroby przeszczep przeciw gospodarzowi. Prowadzenie optymalnego leczenia żywieniowego pozostaje istotnym elementem opieki potransplatacyjnej. W pracy przedstawiono znaczenia regularnej oceny stanu odżywienia biorców HCT oraz omówiono dostępne metody leczenia żywieniowego. Żywnienie doustne, które należy kontynuować tak długo jak jest to możliwe, można uzupełnić o preparaty wysokobiałkowe i wysokokaloryczne. Jeżeli żywienie doustne nie jest możliwe lub nie pokrywa zapotrzebowanie białkowo-kaloryczne, można rozważyć żywienie dojelitowe, jednak w praktyce klinicznej najczęściej stosowane jest żywienie pozajelitowe. W leczeniu żywieniowym chorych po HCT zastosowanie mogą znaleźć składniki immunomodulujące, w tym glutamina i kwasy tłuszczowe omega-3, oraz prebiotyki i probiotyki, które mogą korzystnie wpłynąć na skład mikrobiomu jelit.

### Abstract

Malnutrition is a significant problem affecting patients undergoing hematopoietic cell transplantation (HCT). In the early period after HCT, gastrointestinal complications of the conditioning regimen lead to reduced food consumption and impaired food absorption. Malnutrition is additionally worsened by increased catabolism and development of graft-versus-host disease. Optimal nutrition remains an important element of post-transplantation care. In this paper, we show the importance of performing regular assessments of the nutritional status in HCT recipients and we present available methods of nutritional support. Oral nutrition should be maintained as long as possible, and it may be supplemented with high-protein and high-calorie formulations. If oral nutrition is not possible or does not cover protein-caloric demand, enteral nutrition may be considered, however parenteral nutrition is more commonly administered in routine clinical practice. Nutrition of HCT patients might be enhanced with immunomodulatory components, including glutamine and omega-3 fatty acids, as well as prebiotics or probiotics that might have a beneficial effect on the composition of the intestinal microbiome.

© 2019 Polish Society of Hematology and Transfusion Medicine, Institute of Hematology and Transfusion Medicine. All rights reserved.

### Słowa kluczowe:

niedożywienie, transplatacja komórek krwiotwórczych, leczenie żywieniowe

### Keywords:

malnutrition, hematopoietic cell transplantation, nutritional treatment

## Wprowadzenie

Według Europejskiego Towarzystwa Żywnienia Klinicznego i Metabolizmu (*European Society of Clinical Nutrition and Metabolism – ESPEN*), niedożywienie jest stanem wynikającym z braku wchłaniania lub spożycia substancji odżywczych. Jego konsekwencją jest nie tylko zmiana składu ciała, ale także upośledzenie fizycznej i mentalnej funkcji organizmu [1]. U chorych hospitalizowanych niedożywienie negatywnie wpływa na jakość ich życia, zwiększa koszty leczenia, wydłuża czas pobytu w szpitalu oraz jest przyczyną przedwczesnych zgonów [2, 3]. Chorzy po transplatacji komórek krwiotwórczych (*hematopoietic cell transplantation – HCT*) są szczególnie zagrożeni niedożywieniem [4]. Dlatego tak ważne jest określenie i monitorowanie stanu odżywienia biorców HCT. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie znaczenia prawidłowej i regularnej oceny stanu odżywienia chorych po HCT oraz omówienie dostępnych metod leczenia żywieniowego.

## Przyczyny rozwoju niedożywienia u chorych poddanych HCT

Niedożywienie u chorych przed HCT wynika z choroby podstawowej oraz ze skutków ubocznych stosowanego leczenia. Jego pogłę-

bieniu sprzyjają powikłania postępowania przygotowawczego, takie jak nudności, wymioty i biegunka oraz stan zapalny błon śluzowych. Skutkuje to zmniejszeniem lub wręcz niemożnością przyjmowania pokarmów drogą doustną [5, 6]. Nie zawsze uświadomianą przyczyną niedożywienia jest zwiększone zapotrzebowanie energetyczne w okresie okołotransplatacyjnym, wynikające ze znacznie podwyższonego katabolizmu [7]. Przykładowo zapotrzebowanie energetyczne 25-letniego chorego, mężczyzny o masie ciała 75 kg i wzroście 177 cm po HCT wynosi ok. 2800 kcal i jest zbliżone do zapotrzebowania energetycznego (3200 kcal) osoby zdrowej o zbliżonych parametrach, ale o wysokiej aktywności fizycznej. Z powyższych względów chorzy mają trudności z samodzielnym pokryciem zapotrzebowania na energię i składniki odżywcze drogą doustną [6]. Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (*oral mucositis – OM*) występuje u prawie 90% osób poddanych mieloablacyjnemu postępowaniu przygotowawczemu przed HCT. Obserwowane jest zwykle od 5. dnia po transplatacji i trwa średnio około 6 dni [8, 9]. W przebiegu OM występuje suchość i obrzęk błony śluzowej jamy ustnej, utrata smaku, a w cięższych postaciach dochodzi do występowania owrzodzeń. Obowiązuje 4-stopniowa skala oceny zaawansowania OM. Ciężka postać OM (stopień 3-4) objawia się bólem wymagającym stosowania narkotycznych leków przeciwbólowych i wymusza zastosowanie

### Article history:

Received: 02.08.2018

Accepted: 27.01.2019

Karolina Kaźmierczak-Siedlecka<sup>\*1</sup>, Agnieszka Piekarska<sup>\*2</sup>, Ewelina Lubieniecka-Archutowska<sup>3</sup>, Marcin Bicz<sup>3</sup>, Marcin Folwarski<sup>4</sup>, Wojciech Makarewicz<sup>1</sup>, Jan Maciej Zaucha<sup>2\*\*</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Hematologii

i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>3</sup> Apteka Szpitalna Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku

<sup>4</sup> Katedra Żywnienia Klinicznego i Dietetyki, Gdański Uniwersytet Medyczny

\* equally contributing authors

\*\* Corresponding author: Jan Maciej Zaucha, Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Department of Hematology and Transplantation, Medical University of Gdańsk, ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk, Polska, tel. +48 583492230; fax +48 583492233, email: [jzaucha@gumed.edu.pl](mailto:jzaucha@gumed.edu.pl)

innego dostępu żywieniowego [9]. Według ESPEN ciężkie zapalenie błon śluzowych jest jednym ze wskazań do zastosowania żywienia pozajelitowego [10]. W momencie ustępowania objawów OM może dojść do rozwoju ostrej postaci choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (*graft-versus-host disease* – GvHD). W przypadku zajęcia przewodu pokarmowego występują zwykle nudności, wymioty i uporczywa biegunka, a także jadłowstręt, dysfagia i bóle brzucha. W skrajnych przypadkach może dojść do rozwoju niedrożności lub perforacji jelit. W przebiegu ostrej postaci GvHD może dojść również do zajęcia wątroby, manifestującej się występowaniem żółtaczki, co dodatkowo nasila objawy ze strony przewodu pokarmowego. U części chorych ostra postać GvHD przechodzi w formę przewlekłą, w której dominują zaburzenia wchłaniania, a dodatkowo może dojść do zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki, co nasila niedożywienie [11]. W badaniu Jacobsohn i wsp. [12] obejmującym 93 chorych z przewlekłą GvHD wykazano, że 43% badanych jest niedożywionych (BMI – Body Mass Index < 21,9 kg/m<sup>2</sup>), a 14% ciężko niedożywionych (BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup>).

Dodatковым czynnikiem uszkadzającym przewód pokarmowy są infekcje. Do najczęstszych wirusów atakujących przewód pokarmowy należą adenowirusy oraz wirusy *Herpes*, w tym herpes simplex virus (HSV) i cytomegalowirus (CMV). Obraz kliniczny wirusowego zapalenia przewodu pokarmowego, w tym w szczególności o etiologii CMV, może imitować GvHD [13, 14]. Infekcje grzybicze są zwykle spowodowane przez grzyby z rodzaju *Candida* (w szczególności *C. albicans*), *Aspergillus* (*A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. flavus*), *Fusarium*, *Scedosporium* oraz *Zygomycetes* [15]. Wśród patogenów bakteryjnych najistotniejsze wydaje się zakażenie *Clostridium difficile* [16]. Wśród dodatkowych czynników, które mogą przyczyniać się do rozwoju niedożywienia u biorców HCT należy wymienić: niską jakość posiłków szpitalnych wynikającą z ograniczeń finansowych, indywidualne nawyki żywieniowe pacjentów, stan neutropenii wykluczający pewne pokarmy z diety, nietolerancje pokarmowe (np. laktozy lub glutenu) oraz dysbiozę jelitową.

## Wpływ stanu odżywienia na wyniki transplantacji

Niedożywienie może rozwinąć się już przed HCT i pogarsza wyniki transplantacji [10]. Przeprowadzono retrospektywne badanie obejmujące 12 050 chorych ≥ 18. r.ż. poddanych HCT w latach 2000-2010, w którym oceniono wpływ masy ciała chorego na całkowite przeżycie (*overall survival* – OS), śmiertelność niezwiązaną ze wznową (*non-relapse mortality* – NRM), częstość występowania GvHD oraz nawrotów choroby podstawowej [17]. Badani zostali podzieleni na cztery grupy w zależności od BMI: chorzy z niedowagą (BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup>), prawidłową masą ciała (18,5 ≤ BMI < 25), nadwagą (25 ≤ BMI < 30) i otyłością (BMI ≥ 30). Prawdopodobieństwo OS 2 lata po HCT było najniższe (49,4%) u chorych z niedowagą w porównaniu z chorymi z prawidłową masą ciała, co wynikało w dużej mierze z wyższej częstości nawrotów choroby podstawowej (35,6%). U pacjentów z nadwagą i otyłością prawdopodobieństwo wystąpienia NRM w ciągu 2 lat wynosiło odpowiednio 25,1% i 23%, czego przyczyną było częstsze występowanie ostrej GvHD w stopniu 2-4 (42,2%). Z powyższego badania wynika, że zarówno niedowaga, jak i nadmierna masa ciała przed procedurą HCT, mają negatywny wpływ na wyniki

końcowe transplantacji. W innym badaniu zaobserwowano, że u chorych ciężko niedożywionych (utrata masy ciała ≥ 10% w ciągu 3 miesięcy po przeszczepieniu) występuje zwiększona NRM (27,3%) oraz niższe OS (55,3%), w porównaniu z niedożywionymi (NRM 8,5%; OS 74,5%) oraz prawidłowo odżywionymi (NRM 3,8%, OS 73,2%) [18]. Jednym z elementów przygotowania chorego do HCT powinno więc być dążenie do normalizacji masy ciała, w szczególności u chorych z obniżonym BMI przed transplantacją.

W badaniu El-Ghammaz i wsp. [19] oceniono stan odżywienia 50 pacjentów po allogenicznym HCT (allo-HCT) za pomocą skali PG-SGA (*Patient Generated- Subjective Global Assessment*) w momencie przyjęcia do szpitala, a następnie w 30. oraz w 180. dniu po HCT. Przy przyjęciu tylko dwóch pacjentów (4%) było niedożywionych. Natomiast w 30. i 180. dniu, niedożywienie występowało u odpowiednio 72% i 48% badanych. Pacjenci, którzy byli prawidłowo odżywieni przy przyjęciu oraz w 180. dniu, mieli znacznie lepszy OS w porównaniu z osobami niedożywionymi (p = 0,012). Podobne wyniki uzyskano w prospektywnym badaniu, w którym stan odżywienia oceniano trzykrotnie za pomocą skali PG-SGA. Przy zakwalifikowaniu do HCT większość pacjentów była prawidłowo odżywiona (94,3%), natomiast przy wypisywaniu ze szpitala 59,7% biorców HCT było niedożywionych [20]. Powyższe badanie wskazuje na to, że stan odżywienia ulega znacznemu pogorszeniu po HCT. Dlatego tak ważna jest prawidłowa ocena stanu odżywienia oparta nie tylko na pomiarze masy ciała, ale uwzględniająca również zmiany w przyjmowaniu pokarmów, nudności, wymioty, biegunkę i obecność obrzęków.

## Ocena stanu odżywienia

Jednym z głównych celów oceny stanu odżywienia u chorych poddanych HCT jest identyfikacja osób zagrożonych niedożywieniem bądź niedożywionych [19]. Obniżenie masy ciała rozwija się stopniowo, osiągając swoje maksimum po około 40 dniach od przyjęcia do szpitala. W związku z tym, stan odżywienia pacjenta oceniany przy przyjęciu na oddział transplantacyjny, powinien być monitorowany w odstępach tygodniowych [10]. Prawidłowa ocena stanu odżywienia obejmuje badania antropometryczne i laboratoryjne oraz badania przesiewowe za pomocą przeznaczonych do tego skal, np. NRS 2002 (*Nutritional Risk Screening*) lub SGA (*Subjective Global Assessment*) [19]. Wśród badań antropometrycznych służących do oceny stanu odżywienia najczęściej wykorzystuje się wskaźnik BMI. Do innych metod należą pomiary: obwodu ramienia i łydki, grubości fałdu skórno-tłuszczowego nad mięśniami niedominującego ramienia za pomocą faldomierza, beztłuszczowej masy ciała (*fat free mass* – FFM) oraz zawartości tkanki tłuszczowej przy wykorzystaniu np. bioimpedancji elektrycznej lub tomografii komputerowej [10, 18]. Kryteria rozpoznania niedożywienia zaproponowane przez ESPEN to [22]:

1. BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup>
2. Utrata masy ciała > 10% w czasie nieokreślonym lub utrata masy ciała > 5% w ciągu ostatnich 3 miesięcy przy spełnieniu jednego z poniższych parametrów:
  - BMI < 20 kg/m<sup>2</sup> dla osób < 70. roku życia,
  - BMI < 22 kg/m<sup>2</sup> dla osób ≥ 70. roku życia,
  - FFMI (*Fat Free Mass Index*) < 15 kg/m<sup>2</sup> dla kobiet i FFMI < 17 kg/m<sup>2</sup> dla mężczyzn.

Wykorzystując BMI jako wskaźnik oceny stanu odżywienia, można również zidentyfikować osoby zagrożone niedożywieniem (BMI 18,5-20 kg/m<sup>2</sup>) [21]. Warto podkreślić, że wskaźnik BMI nie jest idealnym parametrem określającym stan odżywienia chorego. Uwzględnia on jedynie wzrost i masę ciała, która może wzrastać np. w stanach przewodnienia organizmu. Ponadto należy uwzględnić różne zakresy normy BMI zależne od wieku, np. u pacjentów > 60. roku życia prawidłowa wartość BMI wynosi nawet 27 kg/m<sup>2</sup>. W przypadku dzieci trzeba korzystać z siatek centylogowych.

Jedną z rutynowo stosowanych w szpitalach skal przesiewowych jest skala NRS 2002, która ocenia ryzyko związane ze stanem odżywienia, uwzględniając pogorszenie stanu odżywienia w ciągu ostatnich miesięcy oraz zwiększone zapotrzebowanie wynikające z nasilenia choroby zasadniczej lub chorób towarzyszących. Kolejną skalą jest subiektywna globalna ocena (SGA), podzielona na 3 części: wywiad, badanie fizykalne oraz końcową ocenę stanu odżywienia. Część pierwsza obejmuje m.in. wiek chorego, wzrost i masę ciała, wahania masy ciała w ciągu ostatnich 6 miesięcy oraz ostatnich 2 tygodni, zmiany w przyjmowaniu pokarmów, rodzaj stosowanej diety, objawy ze strony przewodu pokarmowego, wydolność fizyczną oraz wzrost zapotrzebowania metabolicznego wynikający z obecności choroby. W badaniu fizykalnym określa się stopień utraty podskórnej tkanki tłuszczowej nad mięśniami trójgłowym oraz na klatce piersiowej, zanik mięśni (naramienny, czworogłowy), obrzęk nad kością krzyżową i wokół kostek oraz wodobrzusze. Na podstawie zebranych informacji kwalifikuje się pacjenta do grupy z: prawidłowym stanem odżywienia, dużym ryzykiem lub podejrzeniem niedożywienia, niedożywieniem średniego stopnia lub wyniszczeniem. Ocenę stanu odżywienia za pomocą skali SGA przeprowadza lekarz we współpracy z dietetykiem, który powinien wchodzić w skład oddziałowego zespołu żywieniowego (*nutrition support team*). Zaletą użycia tej skali jest uwzględnienie nie tylko masy ciała, ale również m.in. zmian w przyjmowaniu pokarmów czy występowania obrzęków. Z tego względu skala SGA jest cennym narzędziem w ocenie stanu odżywienia chorych poddawanych HCT, u których często obserwuje się niedożywienie pomimo przyrostu masy ciała będącego konsekwencją retencji płynów.

W monitorowaniu niedożywienia należy uwzględnić nie tylko pomiary antropometryczne, ale również objętość posiłków spożywanych przez chorego [22]. Do parametrów laboratoryjnych wykorzystywanych do oceny stanu odżywienia należą m.in. stężenie transferyny, białka całkowitego oraz albuminy w surowicy krwi.

Zgodnie z wytycznymi ESPEN, jeżeli pacjent jest zagrożony niedożywieniem bądź niedożywiony, należy wprowadzić poradnictwo żywieniowe, doustne suplementy pokarmowe (*oral nutritional supplements* – ONS), żywienie dojelitowe lub pozajelitowe [10].

## Leczenie żywieniowe chorych poddanych HCT

Obecnie nie ma jednoznacznych wytycznych dotyczących optymalnego leczenia żywieniowego chorych poddawanych HCT. Poniżej omówiono metody żywienia drogą doustną, dojelitową i pozajelitową oraz przedstawiono potencjalne korzyści płynące z zastosowania wymienionych interwencji żywieniowych.

## Żywienie doustne

W ciągu pierwszych tygodni po HCT spożywanie pokarmów drogą doustną jest bardzo ograniczone bądź niemożliwe [21]. Żywienie doustne, które jest najbardziej fizjologiczną drogą przyjmowania pokarmu, powinno być zawsze wybierane w pierwszej kolejności. W prospektywnym badaniu kohortowym oceniono zastosowanie doustnej diety elementarnej u 73 chorych poddanych HCT (24), którzy zostali podzieleni na dwie grupy: 52 osoby otrzymujące dietę elementarną (*elemental diet group* – EG) oraz 21 osób, które jej nie otrzymywały (*non-elemental diet group* – NEG). Interwencja żywieniowa została wprowadzona od 8. do 4. dnia przed rozpoczęciem kondycjonowania, a następnie kontynuowana przez 28 dni po HCT. Produktem podawanym jako dieta elementarna był Elental® w założonej dziennej dawce 80 g. Całkowita ilość przyjmowanej diety elementarnej wynosiła średnio 1904 g (240-2960 g). Żywienie pozajelitowe (*parenteral nutrition* – PN) włączano jedynie wtedy, kiedy dieta elementarna nie pokrywała zapotrzebowania kalorycznego. W badaniu wykazano, że u pacjentów z EG odnotowano krótszy pobyt w szpitalu (EG 34 dni vs. NEG 50 dni,  $p = 0,007$ ) oraz niższą częstość występowania OM w stopniu 3-4 (EG 25% vs. NEG 48%,  $p = 0,06$ ). Dieta elementarna, która zawiera minimalną ilość tłuszczu oraz dużą ilość aminokwasów, łatwostrawnych węglowodanów, witaminy i składniki mineralne, sprzyjała regeneracji nabłonka jelitowego.

Podsumowując, we wczesnym okresie potransplantacyjnym, kiedy pacjent nadal może przyjmować pokarmy drogą doustną, ale nie pokrywa swojego zapotrzebowania białkowo-kalorycznego, należy uzupełnić dietę o preparaty wysokokaloryczne i wysokobiałkowe (tzw. dieta fortyfikowana). Dostępna jest szeroka gama ONS różniących się między sobą składem, postacią i zastosowaniem. Preparaty te mogą stanowić uzupełnienie diety (preparaty niekompletne) lub ją całkowicie zastąpić (preparaty kompletne). Wśród preparatów niekompletnych, u pacjentów po HCT znajdują zastosowanie preparaty zawierające tylko białko (np. Protifar, Resource Instant Protein, Fresubin Protein Powder). Większe znaczenie w utrzymaniu stanu odżywienia mają jednak preparaty kompletne, których skład obejmuje wszystkie makro- i mikroskładniki diety, dzięki czemu mogą całkowicie zastąpić dietę doustną. Różnią się one m.in. kalorycznością, zawartością białka, stopniem hydrolizy cząsteczki białkowej oraz dostosowaniem do określonych schorzeń, np. współistniejąca cukrzyca, niewydolność nerek, niewydolność wątroby [25]. Są też preparaty specjalnego przeznaczenia o działaniu immunomodulującym (np. Impact Oral, Modulen IBS). Większą podaż białka i kalorii można realizować u biorców HCT poprzez stosowanie płynnych preparatów ONS, które charakteryzują się stosunkowo niewielką objętością (125-200 ml). Wybór ONS musi opierać się na indywidualnych potrzebach pacjenta oraz kondycji układu pokarmowego. Należy także pamiętać, że preparaty te nie są pozbawione działań ubocznych, do których należą dolegliwości żołądkowo-jelitowe: nudności, wymioty, biegunka, wzdęcia [26]. Przykładowe preparaty przedstawiono w tabeli I.

**Tabela I. Porównanie wybranych wysokoenergetycznych i wysokobiałkowych kompletnych doustnych suplementów pokarmowych**  
**Table I. Comparison of selected high-calorie and high-protein oral nutritional supplements**

Nazwa preparatu	Nutridrink Protein	Supportan	Fresubin Protein Energy Drink	Nutricomp Drink Plus
ENERGIA [kcal/100 ml]	240	150	150	150
BIAŁKO [g/100 ml]	14,4	10	10	6
TŁUSZCZE [g/100 ml]	9,4	6,7	6,7	5
WĘGLOWODANY [g/100 ml]	24,4	11,6	12,1	20
BŁONNIK [g/100 ml]	0	1,5	0,5	0
OSMOLARNOŚĆ [mOsm/L]	570	435	390	470
OBJĘTOŚĆ [ml]	125	200	200	200

### Żywnienie dojelitowe drogą dostępu sztucznego

Żywnienie dojelitowe (*enteral nutrition* – EN) należy rozważyć, jeżeli stosowanie doustnych preparatów nadal nie pokrywa zapotrzebowania chorego na energię, składniki odżywcze i mineralne oraz witaminy. W praktyce klinicznej we wczesnym okresie po HCT bardzo rzadko stosuje się żywnienie dojelitowe ze względu na konieczność inwazyjnej procedury założenia sztucznego dostępu u chorego w stanie immunosupresji, z zapaleniem błony śluzowej przewodu pokarmowego. Dodatkowo występowanie dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego znacząco utrudnia tolerancję enteralnej podaży pokarmu [6]. Według wytycznych ESPEN dotyczących chorych po HCT, EN można stosować, gdy nie występują odporne na leczenie wymioty, ciężkie zapalenie błon śluzowych, przewlekła biegunka, zaburzenia wchłaniania oraz niedrożność jelit [10]. Taka sytuacja występuje jedynie u chorych po zredukowanym lub niemieloablacyjnym postępowaniu przygotowawczym. Żywnienie dojelitowe prowadzi się poprzez wytworzony sztuczny dostęp do przewodu pokarmowego (PEG, PEG-PEJ, zgłębniki nosowo-żołądkowe i nosowo-jelitowe lub jejunostomię odżywcza) [21]. W żywnieniu dojelitowym pacjentów z chorobą nowotworową stosuje się diety przemysłowe o zwiększonej ilości białka, które dostarczają również składniki immunomodulujące, takie jak np. kwasy tłuszczowe omega-3, glutaminę, argininę. Diety te pokrywają całkowite dzienne zapotrzebowanie na mikro- oraz makroskładniki, charakteryzują się wysoką zawartością pierwiastków śladowych oraz witamin i objęte są refundacją NFZ. Prospektywne badanie (wprawdzie bez randomizacji) obejmujące 45 chorych po allo-HCT, w którym 22 osoby otrzymywały EN, a 23 osoby PN [27] dostarcza dowody na korzyść żywnienia dojelitowego. W grupie chorych żywionych dojelitowo odnotowano mniejszą częstość występowania GvHD w stopniu 3-4 (18%) w porównaniu z osobami żywionymi pozajelitowo (35%). Wskaźnik śmiertelności w ciągu 100 pierwszych dni po przeszczepieniu był również niższy wśród osób żywionych dojelitowo [26]. Podobne wyniki uzyskali Guieze i wsp. [28], którzy przeprowadzili badanie na 56 chorych po allo-HCT wymagających leczenia żywieniowego: 28 osób otrzymywało EN i kolejne 28 osób PN. Zaobserwowano, że EN zmniejszało ryzyko występowania infekcji i nie zwiększało częstości występowania GvHD, w porównaniu do PN. Wskaźnik wczesnej śmiertelności (< 100 dni) był jednak podobny w obu grupach (14%). Z powyższych badań wynika, że u chorych po HCT, o ile nie ma przeciwwskazań, można spróbować wprowadzić dojelitową drogę podaży pokarmu.

Żywnienie dojelitowe może powodować powikłania, do których zalicza się m.in. wymioty, biegunki, wzdęcia, zakażenia okolicy

stomii oraz wrośnięcie PEG-a. Jest to jednak bardziej fizjologiczna metoda żywienia i może potencjalnie korzystniej wpłynąć na stan chorego w porównaniu z PN. Podawanie pokarmu drogą dojelitową pozwala na lepszą kontrolę glikemii, sprzyja utrzymaniu integracji śluzówki przewodu pokarmowego oraz utrzymaniu korzystnego składu mikrobiomu jelitowego, co w rezultacie może zmniejszyć ryzyko rozwoju GvHD.

### Żywnienie pozajelitowe

Nie ma jednoznacznych wytycznych mówiących o tym, kiedy należy wprowadzić żywnienie pozajelitowe. Klasycznie PN powinno być włączone, gdy żywnienie drogą przewodu pokarmowego jest niemożliwe lub nie pokrywa całkowitego zapotrzebowania białkowo-kalorycznego. Dlatego na oddziałach transplantacyjnych powinien pracować dietetyk oceniający codziennie stan odżywienia chorych. Uważa się, że u chorych poddanych HCT, nie należy opóźniać momentu włączenia PN i w przypadku znacznego niedożywienia konieczne jest to nawet w pierwszych dniach po przeszczepieniu. W niektórych ośrodkach, PN stosuje się, gdy pacjent drogą doustną przyjmuje mniej niż 60-70% zapotrzebowania energetycznego przez ponad 3 dni [22]. Ze względu na olbrzymie zapotrzebowanie energetyczne w okresie okołotransplantacyjnym u pacjentów ciężko niedożywionych istnieje ryzyko rozwoju „zespołu ponownego odżywienia” (*refeeding syndrome*). Jest to zagrażające życiu powikłanie metaboliczne zbyt intensywnie rozpoczętego żywienia [30, 31]. W celu zmniejszenia ryzyka, u osób, u których w ciągu ostatnich 5 dni obserwowano minimalne spożycie pokarmów drogą doustną, zaleca się stopniowe zwiększanie kaloryczności, nie przekraczając wyjściowo 50% dziennego zapotrzebowania kalorycznego przez pierwsze 2 dni leczenia żywieniowego [10]. U pacjentów ciężko niedożywionych należy rozpocząć od 5-10 kcal/kg masy ciała/dzień, a następnie podaż energii delikatnie zwiększać do pełnego zapotrzebowania kalorycznego w ciągu 4-7 dni. Przed włączeniem leczenia żywieniowego rekomendowane jest podanie dożylnie kroplówki zawierającej witaminy, pierwiastki śladowe oraz tiaminę (witaminę B1) w dawce 100-200 mg, których wlew należy zakończyć 30 minut przed podłączeniem PN. W pierwszych 2-3 dniach w mieszaninie żywieniowej należy podawać 200% dziennego zapotrzebowania na witaminy oraz 200-300 mg tiaminy. Aż do ustabilizowania stanu pacjenta należy ściśle monitorować glikemię, stężenia sodu, potasu, chlorków, fosforanów, wapnia, magnezu, mocznika, kreatyniny, trójglicerydów i wyrównywać zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej [10, 32].

Oczywistymi wskazaniami do włączenia PN jest ciężkie OM (w stopniu 3-4), odporne na leczenie wymioty, biegunka lub niedrożność jelit [22]. W początkowym okresie po HCT, pacjenci niedożywieni powinni otrzymywać dobowo 25-30 kcal/kg idealnej masy ciała (*ideal body weight* – IBW) [6]. Zaleca się, aby spożycie białka wynosiło powyżej 1 g/kg/dobę. Jeżeli to możliwe, jego ilość można zwiększyć do 1,5 g/kg/dobę [10]. Podaż glukozy nie powinna przekraczać 5 g/kg/dobę, natomiast proporcja tłuszczu w PN wynosi zazwyczaj 20-30% całkowitej podaży kalorii. U chorych ciężko niedożywionych kaloryczność diety należy zwiększyć do 35-45 kcal/kg IBW/dobę. Z kolei obliczając zapotrzebowanie energetyczne diety dziecka należy uwzględnić jego wiek np. 7-letnie dziecko o wadze 27 kg powinno przyjmować około 1800 kcal/dobę, czyli średnio 60 kcal/kg masy ciała/dobę [19]. Zgodnie z definicją Polskiego Towarzystwa Żywności i Metabolizmu (POLSPEN), mieszanina do PN jest mieszaniną substancji odżywczych o ściśle określonym składzie, przygotowywaną indywidualnie dla pacjenta. Sporządza się ją w warunkach aseptycznych apteki szpitalnej przy użyciu automatycznych mieszalników pracujących w oparciu o specjalistyczne systemy informatyczne lub w warunkach przemysłowych tzw. worki RTU (*ready to use*), które powinny być aktywowane i uzupełniane w aptece szpitalnej. W skład kompletnej mieszaniny do PN wchodzi aminokwasy stanowiące źródło białka, węglowodany i tłuszcze będące źródłem energii, elektrolity, pierwiastki śladowe, witaminy oraz woda [30, 32]. Wprowadzając PN należy wykorzystać tzw. metodę jednego worka (*all-in-one*) polegającą na zmieszaniu wszystkich substratów odżywczych w jednym pojemniku w odpowiednich proporcjach [19, 23, 33]. Ważnym elementem nadzoru nad chorym żywionym pozajelitowo jest zapobieganie hiperglikemii, która m.in. zwiększa ryzyko infekcji, nasila wydzielanie cytokin prozapalnych oraz działa prozakrzepowo, przez co wzrasta ryzyko powikłań u pacjentów po HCT. W celu utrzymania normoglikemii zalecane jest monitorowanie glikemii podczas wlewu PN i stosowanie odpowiedniej dawki insuliny. Ze względu na możliwość absorpcji insuliny na powierzchni worka może dojść do ograniczenia lub utraty jej aktywności, dlatego bezpieczniejsze wydaje się podanie insuliny w osobnej iniekcji dożylniej lub podskórnej [31, 32]. Nie ma wytycznych dotyczących optymalnego czasu zakończenia PN. Według niektórych danych, należy to rozważyć, gdy pacjent toleruje około 50% zapotrzebowania drogą doustną [22]. Nadal jednak chory powinien być bilansowany przez dietetyka, a w szczególności, gdy pojawiają się objawy GvHD. Codzienna kontrola wagi ciała jest obowiązkowa do czasu ustąpienia objawów uszkodzenia przewodu pokarmowego, dlatego sale chorych poddawanych HCT powinny być wyposażone w wagę, najlepiej zintegrowaną z łóżkiem. Podsumowując należy zaznaczyć, że nie ma wystarczających badań jednoznacznie wskazujących, która droga podaży pokarmu jest najbardziej optymalną metodą leczenia żywieniowego chorych po HCT. Zawsze w pierwszej kolejności należy wybierać żywienie doustne, uzupełnione o ONS. Jeżeli postępowanie to nadal nie pokrywa zapotrzebowania białkowo-kalorycznego można rozważyć EN, choć w praktyce najczęściej jednak wprowadzane jest wówczas częściowe lub całkowite PN. Szeroki wachlarz preparatów pozwala na stworzenie mieszaniny zgodnej z indywidualnym zapotrzebowaniem pacjenta, z zachowaniem zasad kompletności i proporcjonalności. Preparaty stosowane w żywieniu pozajelitowym przedstawiono w tabeli II.

## Aktywność fizyczna

Pacjenci poddawani HCT są zagrożeni zmniejszeniem masy ciała, w tym również tkanki mięśniowej. Redukcja masy mięśniowej oraz osłabienie jej siły wynika z obecności choroby podstawowej, terapii przygotowującej do HCT oraz skutków ubocznych przyjmowanych leków, np. glikokortykosteroidów. Zawartość tkanki mięśniowej można ocenić przy użyciu analizatora składu ciała, którego praca jest oparta na bioimpedancji elektrycznej. Według wytycznych ESPEN zaleca się, aby pacjenci utrzymywali aktywność fizyczną, zarówno przed, jak i po HCT. Ćwiczenia należy kontynuować po wypisaniu ze szpitala. Regularna aktywność fizyczna może przynieść korzystne efekty, takie jak mniejsze odczuwanie zmęczenia, czy poprawa samopoczucia [10].

## Specyficzne składniki odżywcze możliwe do zastosowania u chorych poddanych HCT

### Glutamina

Glutamina jest aminokwasem i ważnym składnikiem odżywczym m.in. dla enterocytów i limfocytów, przez co może chronić błonę śluzową jelit przed agresywnym działaniem radio- i chemioterapii, poprawia bilans azotowy oraz syntezę białek mięśniowych [10]. W randomizowanym badaniu Zieglera i wsp. [34] zaobserwowano, że stosowanie PN w połączeniu z suplementacją glutaminą (0,57 g/kg m.c./dobę) u chorych po HCT poprawia bilans azotowy, zmniejsza częstość występowania infekcji oraz skraca czas hospitalizacji. Crowther i wsp. [35] opublikowali meta-analizę 17 randomizowanych badań dotyczących zastosowania glutaminy u chorych po HCT, w której wykazali, że doustne podawanie glutaminy zmniejszało zapalenie błon śluzowych i częstość występowania GvHD. Glutamina podawana dożylnie zmniejszała częstość występowania infekcji, natomiast nie zaobserwowano wpływu glutaminy na śmiertelność po HCT. Nie ma jednak określonej optymalnej dawki glutaminy. Według niektórych badań, właściwa dawka może wynosić 0,6g/kg/dobę [29]. Należy zachować ostrożność w stosowaniu glutaminy u pacjentów po HCT z niewydolnością nerek. Jak na razie brakuje wystarczających dowodów na zasadność rutynowego stosowania glutaminy u chorych poddanych HCT, co znajduje odzwierciedlenie w zaleceniach ESPEN [10].

### Kwasy tłuszczowe omega-3

W leczeniu żywieniowym chorych po HCT zastosowanie mogą znaleźć kwasy tłuszczowe z grupy omega-3 posiadające właściwości przeciwzapalne [6]. Na małej grupie 16 biorców HCT przeprowadzono badanie, które miało ocenić korzyści płynące z suplementacji kwasu eikozapentaenowego (EPA) należącego do grupy omega-3 [36]. Jedynie 7 chorych otrzymywało doustnie 1,8 g/dobę EPA, od 3 tygodnia przed HCT do około 180. doby po przeszczepieniu. W grupie chorych otrzymujących EPA odnotowano mniejszy stopień nasilenia GvHD w porównaniu do pozostałych badanych [36]. W randomizowanym badaniu [37] z podwójną ślepą próbą, oceniono wpływ kwasów tłuszczowych omega-3 podawanych wraz z żywieniem pozajelitowym na odpowiedź immunologiczną. Do badania włączono 14 dzieci poddanych HCT. Badanych podzielono na 2 grupy: pierwsza

**Tabela II. Preparaty stosowane w żywieniu pozajelitowym**  
**Table II. Formulations used in parenteral nutrition**

AMINOKWASY		
STANDARDOWE	SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA	PEDIATRYCZNE
10% Aminoplasmal 10% i 12,5% Aminomel 14% i 18% Vamin Electrolyte-Free	10% Aminoplasmal Hepa 8% Aminosteril N-Hepa Nephroprotect Aminomel Nephro	10% Aminoven Infant 10% Primene 10% Aminoplasmal Paed Vaminolact
WĘGLOWODANY		
roztwory glukozy w stężeniu 5-70 % *		
EMULSJE TŁUSZCZOWE		
10% i 20% Intralipid – emulsja zawiera oczyszczony olej sojowy		
Lipofundin MCT/ LCT – emulsja zawiera trójglicerydy nasyconych kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha oraz oczyszczony olej sojowy		
20% LipiDem – emulsja zawiera trójglicerydy nasyconych kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha, oczyszczony olej sojowy, trójglicerydy kwasów $\Omega$ -3		
20% ClinOleic – emulsja zawiera oczyszczony olej sojowy, oczyszczony olej z oliwek		
20% Smoflipid – emulsja zawiera oczyszczony olej sojowy, trójglicerydy o średniej długości łańcucha, oczyszczony olej z oliwek, olej rybny bogaty w kwasy $\Omega$ -3		
PIERWIASTKI ŚLADOWE		
DLA DOROSŁYCH	PEDIATRYCZNE	
Supliven, Addamel N, Nutryelt, Tracutil	Peditrace, Nutryelt Pediatric	
WITAMINY		
ROZPUSZCZALNE W WODZIE	ROZPUSZCZALNE W TŁUSZCZACH	ROZPUSZCZALNE W WODZIE I TŁUSZCZACH
Soluvit N	Vitalipid N Adult/Infant	Cernevit (nie zawiera wit. K)
Tiamina (Witamina B1)		
PREPARATY IMMUNOMODULUJĄCE		
Dipeptiven		Omegaven
dwupeptyd N(2)-Lalanilo-L-glutaminy		emulsja tłuszczowa zawierająca długołańcuchowe kwasy tłuszczowe $\Omega$ -3
MIKROSKŁADNIKI		
FOSFORANY: Glycophos, Addiphos		

\*preparaty glukozy o stężeniu powyżej 40% nie są zarejestrowane w Polsce

otrzymywała olej rybi, a druga olej sojowy. Krew została pobrana przy włączeniu do badania oraz po 10 i ponad 21 dniach PN. Po 10 dniach PN nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w poziomie interleukin (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10) pomiędzy badanymi grupami. Natomiast u dzieci żywionych pozajelitowo powyżej 21 dni, poziom IL-10 i TNF- $\alpha$  był niższy w grupie otrzymującej olej rybi ( $P \leq 0,05$ ) w porównaniu z osobami przyjmującymi olej sojowy, z czego wynika że dłuższa suplementacja kwasami tłuszczowymi omega-3 może modulować odpowiedź układu immunologicznego [36]. Dołączenie kwasów omega-3 jako składnika żywienia pozajelitowego (np. preparat Omegaven) wydaje się szczególnie korzystne u pacjentów z jelitową postacią GVHD oraz u pacjentów z hipertrójglicerynią w celu utrzymania prawidłowej proporcji lipidów w PN [6].

### **Sposoby modyfikacji mikrobiomu jelit: prebiotyki, probiotyki i przeszczepianie mikroflory jelitowej**

U pacjentów poddanych HCT mogą wystąpić niekorzystne zmiany w składzie mikrobiomu jelit będące jednym ze skutków ubocznych leczenia farmakologicznego [38]. W ostatnim czasie zwrócono szczególną uwagę na potencjalnie korzystny wpływ prebiotyków i probiotyków na utrzymanie prawidłowego mikrobiomu jelit w tej grupie chorych.

Prebiotyki to nietrawione składniki żywności, które korzystnie wpływają na organizm człowieka poprzez wybiórcze stymulowanie wzrostu bądź aktywności bakterii bytujących w jelicie grubym. Zalicza się do nich nietrawione węglowodany wykorzystywane do produkcji krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (*short-*

*chain fatty acids* – SCFA), będących głównym źródłem energii dla kolonocytów [38]. Produkcja SCFA korzystnie wpływa na utrzymanie bariery jelitowej, jednak zbyt duża jego akumulacja może przyczynić się do wystąpienia martwiczego zapalenia jelit. Do grupy SCFA zaliczany jest kwas masłowy (maślan), który posiada właściwości przeciwzapalne oraz stymuluje procesy regeneracji i odnowy nabłonka błony śluzowej jelit. W badaniu Peng i wsp. [39] zaobserwowano, że niskie stężenie kwasu masłowego (2mM) korzystnie wpływa na prawidłowe funkcjonowanie bariery jelitowej. Natomiast wysokie jego stężenie (8mM) może indukować apoptozę komórek nabłonka jelitowego, przyczyniając się do zakłócenia bariery jelitowej.

Istnieje coraz więcej badań wskazujących na związek pomiędzy składem mikrobiomu jelit, a podatnością na biegunki i infekcje oraz częstością występowania GVHD u chorych po HCT [40, 41]. W badaniu Gerbitz i wsp. [42] na modelu mysim zaobserwowano, że doustne podawanie probiotyku *Lactobacillus rhamnosus* GG poprawiło przeżycie po HCT, zmniejszyło translokację bakterii jelitowych oraz częstość występowania GvHD. Do kolejnego badania włączono 80 osób poddanych HCT, które podzielono na dwie grupy: 30 osób otrzymywało probiotyk *Lactobacillus* GG, a pozostali (50 osób) nie otrzymywali probiotyku. Chorych oceniono w 3., 6. i 12. miesiącu po HCT. Zauważono, że podawanie probiotyku było bezpieczne, zmniejszyło ryzyko rozwoju GvHD 3. i 4. stopnia, ale nie wpłynęło na zmniejszenie ogólnej częstości GvHD po HCT [41]. Z kolei inne randomizowane badanie Gorshein i wsp. [43] zostało przedwcześnie zakończone z powodu braku wpływu probiotyku *Lactobacillus rhamnosus* GG na skład mikrobiomu jelit u chorych po HCT oraz występowanie GvHD. Obecnie nie ma również wytycznych dotyczących zastosowania probiotyków u osób z ciężką neutropenią. Podsumowując, istnieje potrzeba przeprowadzenia kolejnych badań randomizowanych oceniających wpływ probiotyków na częstość występowania GvHD i inne powikłania potransplantacyjne.

U pacjentów poddanych HCT często obserwuje się nawracające infekcje o etiologii *Clostridium difficile* (*Clostridium difficile* infection – CDI) oraz kolonizację bakteriami wielolekoopornymi. Jedną z metod leczenia CDI jest przeszczepienie mikroflory jelitowej (*fecal microbiota transplantation* – FMT). W badaniu Webb i wsp. obejmującym 7 chorych poddanych HCT wykazano, że FMT jest bezpieczną i skuteczną metodą leczenia CDI [44]. FMT u osób z chorobami układu krwiotwórczego może zapewnić również eradykację szczepów wielolekoopornych, co jest pożądane przed procedurą HCT [45]. W innej publikacji grupę badaną stanowiły 3 osoby z ciężką postacią jelitową GvHD, u których powtarzano FMT od 1 do 6 razy, z korzystnym efektem, co wstępnie pozwala wnioskować, że modyfikacja mikrobiomu za pomocą FMT może stanowić nowoczesną metodę uzupełniającego leczenia GvHD [46]. Obecnie w Europie trwa wielośrodkowe

badanie mające na celu ocenę skuteczności FMT w leczeniu opornej na sterydy GvHD z zajęciem przewodu pokarmowego (ClinicalTrials.gov identyfikator NCT03359980). Prowadzone jest również badanie z wykorzystaniem autologicznego FMT zebranego przed allo-HCT podawanego w przypadku rozwoju GvHD z zajęciem przewodu pokarmowego (ClinicalTrials.gov identyfikator NCT03492502) [47].

Podsumowanie Chorzy poddani transplantacji komórek krwiotwórczych są w grupie osób o wysokim ryzyku wystąpienia niedożywienia. Nieprawidłowy stan odżywienia może rozwinąć się już przed transplantacją i według wielu badań negatywnie wpływa on na wyniki leczenia po HCT. Kluczową i najtrudniejszą kwestią jest jednak utrzymanie adekwatnego stanu odżywienia w okresie potransplantacyjnym. W okresie wczesnym po HCT próbuje się prowadzić jak najdłużej żywienie doustne, jednak często trzeba sięgnąć po żywienie pozajelitowe. Istnieją badania, które wskazują, że żywienie dojelitowe zmniejsza częstość występowania infekcji oraz GvHD. W leczeniu żywieniowym zastosowanie mogą znaleźć składniki immunomodulujące, takie jak glutamina czy też kwasy tłuszczowe omega-3, jednak ich postulowany korzystny wpływ na błonę śluzową jelit, częstość infekcji oraz GvHD wymaga przeprowadzenia randomizowanych badań na większej grupie pacjentów. W ostatnim czasie zwrócono również uwagę na związek pomiędzy składem mikrobiomu jelit u chorych poddanych HCT a częstością występowania GvHD oraz podatnością na biegunki i infekcje. Korzystny efekt może przynieść modyfikacja mikroflory jelit za pomocą jej przeszczepiania, prebiotyków bądź probiotyków.

#### **Wkład autorów/ Authors' contributions**

Według kolejności umieszczonej w pracy.

#### **Konflikt interesu/ Conflict of interest**

Nie ma konfliktu interesów.

#### **Finansowanie/ Financial support**

Brak finansowania.

#### **Etyka/Ethics**

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

## Piśmiennictwo/References

- [1] Lochs H, Allison SP, Meier R, et al. Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, Definitions and General Topics. *Clin Nutr* 2006;25(2):180–6.
- [2] So EJ, Lee JS, Kim JY. Nutritional Intake and Nutritional Status by the Type of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Nutr Res* 2012;1(1):3.
- [3] Akbulut G. New perspective for nutritional support of cancer patients: Enteral/parenteral nutrition. *Exp Ther Med* 2011;2(4):675–84.
- [4] Martin-Salces M, de Paz R, Canales MA, Mesejo A, Hernandez-Navarro F. Nutritional recommendations in hematopoietic stem cell transplantation. *Nutrition* 2008;24(7–8):769–75.
- [5] Ferreira ÉE, Guerra DC, Baluz K, de Resende Furtado W, da Silva Bouzas LF. Nutritional status of patients submitted to transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells: a retrospective study. *Rev Bras Hematol E Hemoter* 2014;36(6):414–9.
- [6] Fuji S, Einsele H, Savani BN, Kapp M. Systematic Nutritional Support in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(10):1707–13.
- [7] Lemal R, Cabrespine A, Pereira B, Combal C, Ravinet A, Hermet E, et al. Could enteral nutrition improve the outcome of patients with haematological malignancies undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation? A study protocol for a randomized controlled trial (the NEPHA study). *Trials* 2015;16:136.
- [8] Cawley MM, Benson LM. Current trends in managing oral mucositis. *Clin J Oncol Nurs*. 2005;9(5):584–92.
- [9] Nasiłowska-Adamska B. Profilaktyka i leczenie zaburzeń przewodu pokarmowego towarzyszące chemioterapii i radioterapii. *Hematologia* 2011;2(2):149–61.
- [10] Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* 2017;36(1):11–48.
- [11] Zaucha J, Dytfeld D, Rokicka M, et al. Nowe kryteria rozpoznania i klasyfikacji przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi – raport z Warsztatów Transplantologicznych Warszawa 2006. *Acta Haematol Pol* 2007;38:91–105.
- [12] Jacobsohn DA, Margolis J, Doherty J, Anders V, Vogelsang GB. Weight loss and malnutrition in patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2002;29(3):231–6.
- [13] Lin R, Liu Q. Diagnosis and treatment of viral diseases in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Hematol Oncol* 2013;6:94.
- [14] Nappalli D, Lingappa A. Oral manifestations in transplant patients. *Dent Res J* 2015;12(3):199–208.
- [15] Marr KA. Fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Med Mycol* 2008;46(4):293–302.
- [16] Alonso CD, Marr K. *Clostridium difficile* infection among hematopoietic stem cell transplant recipients: beyond colitis. *Curr Opin Infect Dis* 2013;26(4):326–31.
- [17] Fuji S, Takano K, Mori T, Eto T, Taniguchi S, Ohashi K, et al. Impact of pretransplant body mass index on the clinical outcome after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(12):1505–12.
- [18] Fuji S, Mori T, Khattry N, et al. Severe weight loss in 3 months after allogeneic hematopoietic SCT was associated with an increased risk of subsequent non-relapse mortality. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(1):100–5.
- [19] El-Ghazzam AMS, Ben Matoug R, Elzimaity M, Mostafa N. Nutritional status of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: influencing risk factors and impact on survival. *Support Care Cancer* 2017;25(10):3085–93.
- [20] Barritta de Defranchi RL, Bordalejo A, Cañueto I, Villar A, Navarro E. Evolution of nutritional status in patients with autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Support Care Cancer* 2015;23(5):1341–7.
- [21] Kłęk S, Jankowski M, Kruszewski WJ, et al. Standardy leczenia żywieniowego w onkologii. *Nowotw J Oncol* 2015;65(4):320–37.
- [22] Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, et al. Diagnostic criteria for malnutrition – An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr* 2015;34(3):335–40.
- [23] Akbulut G. Medical Nutritional Therapy in Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). *Int J Hematol Oncol* 2013;23(1):55–65.
- [24] Morishita T, Tsuchita N, Imai K, et al. The Efficacy of an Oral Elemental Diet in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Intern Med* 2016;55(24):3561–9.
- [25] Kapala A. *Praktyczny przewodnik po ONS*. Wyd. I. Kraków: Krakowskie Wydawnictwo Scientifica; 2015.
- [26] Rafałowska M, Małgorzewicz S, Gruchała M. Suplementacja doustna – nowe możliwości. *Postępy Żywienia Klin* 2017;13(4).
- [27] Seguy D, Berthon C, Micol J-B, Darré S, Dalle J-H, Neuville S, et al. Enteral feeding and early outcomes of patients undergoing allogeneic stem cell transplantation following myeloablative conditioning. *Transplantation* 2006;82(6):835–9.
- [28] Guièze R, Lemal R, Cabrespine A, Hermet E, Tournilhac O, Combal C, et al. Enteral versus parenteral nutritional support in allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Clin Nutr* 2014;33(3):533–8.
- [29] Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, Muscaritoli M, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2009;28(4):445–54.
- [30] Standardy żywienia dojelitowego i pozajelitowego. *Polskie Towarzystwo Żywienia Pozajelitowego, Dojelitowego i Metabolizmu*. Kraków: Krakowskie Wydawnictwo Scientifica; 2014, s. 11.
- [31] Sobotka L (red.). *Podstawy żywienia klinicznego*. Wyd. II pol. Kraków: Krakowskie Wydawnictwo Scientifica; 2013.
- [32] Szczepanek K. Nie za dużo i nie za wcześnie – bezpieczne włączenie żywienia pozajelitowego. 2014;1(10): 24–26.
- [33] Ciszewska-Jędrasik M. Żywienie pozajelitowe. Część III. Zasady sporządzania i stabilność mieszanin odżywczych. *Farmacja Polska* 2008;64(24):1081–9.
- [34] 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 Intern Med* 1992;116(10):821–8.
- [35] Crowther M, Avenell A, Culligan DJ. Systematic review and meta-analyses of studies of glutamine supplementation in haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2009;44(7):413–25.



- [36] Takatsuka, H, Takemoto Y, Iwata N, et al. Oral eicosapentaenoic acid for complications of bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28(8):769–74.
- [37] Baena-Gómez MA, de la Torre-Aguilar MJ, Aguilera-García CM, Olza J, Pérez-Navero JL, Gil-Campos M. Inflammatory Response Using Different Lipid Parenteral Nutrition Formulas in Children After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Nutr Cancer* 2016;68(5):804–10.
- [38] Raghunathan VM, Sheng I, Lim SH. Intestinal dysbiosis and allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation. *J Transl Med* 2016;14(1):335.
- [39] Peng L, He Z, Chen W, Holzman IR, Lin J. Effects of Butyrate on Intestinal Barrier Function in a Caco-2 Cell Monolayer Model of Intestinal Barrier. *Pediatr Res* 2007;61(1):37–41.
- [40] Ladas EJ, Bhatia M, Chen L, Sandler E, Petrovic A, Berman DM, et al. The safety and feasibility of probiotics in children and adolescents undergoing hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016 51(2):262–6.
- [41] Gorshein E, Ambrosy S, Budney S, et al. Probiotic Enteric Regimen for Easing the Complications of Transplant. *Blood* 2014;124(21):5877.
- [42] Gerbitz A, Schultz M, Wilke A, et al. Probiotic effects on experimental graft-versus-host disease: let them eat yogurt. *Blood* 2004;103(11):4365–7.
- [43] Gorshein E, Wei C, Ambrosy S, et al. Lactobacillus rhamnosus GG probiotic enteric regimen does not appreciably alter the gut microbiome or provide protection against GVHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant* 2017;31(5).
- [44] Webb BJ, Brunner A, Ford CD, Gazdik MA, Petersen FB, Hoda D. Fecal microbiota transplantation for recurrent Clostridium difficile infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2016;18(4):628–33.
- [45] Bilinski J, Grzesiowski P, Sorensen N, et al. Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Blood Disorders Inhibits Gut Colonization With Antibiotic-Resistant Bacteria: Results of a Prospective, Single-Center Study. *Clin Infect Dis* 2017;65(3):364–70.
- [46] Spindelboeck W, Schulz E, Uhl B, et al. Repeated fecal microbiota transplantations attenuate diarrhea and lead to sustained changes in the fecal microbiota in acute, refractory gastrointestinal graft-versus-host-disease. *Haematologica* 2017;102(5):e210–3.
- [47] DeFilipp Z, Hohmann E, Jenq R, Chen Y. Fecal Microbiota Transplantation: Restoring the Injured Microbiome after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25(1):17–22.