

Reprint

Nový immunosupponovaný Remune – výsledky multicentrické cross-over studie v ČR

MUDr. Viktor Maňásek

MUDr. Štěpán Tuček

MUDr. Petra Holečková

prof. MUDr. Samuel Vokurka, Ph.D.

MUDr. Petr Beneš

Nový imunossipping Remune – výsledky multicentrické cross-over studie v ČR

Pracovní skupina nutriční péče v onkologii (PSNPO):

MUDr. Viktor Maňásek Onkologické oddělení Nemocnice Nový Jičín

MUDr. Štěpán Tuček Masarykův onkologický ústav, Brno

MUDr. Petra Holečková Ústav radiační onkologie Nemocnice Na Bulovce, Praha

prof. MUDr. Samuel Vokurka, Ph.D. Onkologická a radioterapeutická klinika LF UK a FN Plzeň

MUDr. Petr Beneš Interní oddělení Nemocnice Na Homolce, Praha

Souhrn: Byla hodnocena reálná compliance ambulantních onkologických nemocných k dosažení maximální dávky omega-3 mastných kyselin ve formě doplňkového imunossippingu. Aktuálně dostupné přípravky byly porovnány formou multicentrické, prospektivní, cross-over studie proti novému přípravku Remune, založenému na 86% ovocného koncentrátu. Studie trvala 2x 2 týdny a zúčastnilo se jí 55 nemocných (průměrný věk 65 roků, BMI 23,5 kg/m²) s vysokým nutričním rizikem (80 % se vzdálenými metastázami, 61 % s nádory GIT) a poměrně pokročilou malnutricí (průměrný vstupní váhový úbytek 12 % obvyklé hmotnosti za 6 měsíců). Přípravek Remune prokázal proti konkurentům lepší palatabilitu, dobrou gastrointestinální toleranci a v souhrnu vyšší požití množství proti ordinované dávce, takže reálně přijatá denní dávka omega-3 mastných kyselin EPA + DHA u něj byla statisticky významně vyšší – 3,5 g, zatímco u srovnávaných přípravků to bylo jen mezi 2,0–2,5 g/den (p = 0,001). Statisticky významný rozdíl se potvrdil i při srovnání s jednotlivými přípravky: Prosure (p = 0,001), Forticare (p = 0,017) a Supportan (p = 0,009). Remune se jeví být nejefektivnější formou omega-3 suplementace pro onkologické nemocné.

Klíčová slova: nádor, kachexie, malnutrice, enterální výživa, imunonutrice, omega-3

Jedním z významných úskalí efektivity enterální nutriční podpory je nepoměr mezi předepsanou a reálně podanou dávkou. Zatímco v rovině makroživin lze alespoň předpokládat přímou úměru mezi aplikovanou dávkou kalorií a bílkovin a efektem, je v oblasti farmakonutrientů situace svízelnější. Například u omega-3 mastných kyselin je ve většině studií efekt pozorován až od 2–3 gramů EPA + DHA denně výše. Nezřídka pak vede nedodržení potřebné dávky ke zdání neefektivity imunonutrice jako takové, ačkoli ti nemocní, kteří design studie, a tedy cílovou dávku splní, z ní i v klinicky relevantních výstupech profitují zcela jasně [1].

Proto je vítána jakákoli inovace, která by mohla u onkologických pacientů compliance k požití cílové dávky omega-3 mastných kyselin ve formě doplňkového sippingu zvýšit. V této studii jsme se zaměřili na porovnání dostupných imunossippingů s nově formulovaným přípravkem Remune, založeným na 86 % ovocného koncentrátu.

Materiál a metody

Do multicentrické, prospektivní, cross-over studie byli zařazeni onkologičtí nemocní s jakýmkoli maligním nádorem (s výjimkou nádorů kůže) a probíhající onkologickou léčbou bez ohledu na její typ a bez ohledu na TNM klasifikaci. Po stránce nutriční měli vykazovat nejméně stadium prekachexie (nejméně 5% váhový úbytek za poledních 6 měsíců), případně již rozvinuté malnutrice tak, aby u nich byl sipping indikován. Cílem bylo zařadit nemocné s odhadovaným přežitím nejméně 1 rok. Vyloučeni byli naopak jedinci, u nichž byly v době probíhající studie plánovány chirurgické řešení nebo hospitalizace, a pochopitelně také ti, u nichž by bylo podávání sippingu nevhodné (riziko aspirace, těžší forma malabsorpce atp.).

Nemocní byli sledováni po dobu dvakrát 2 týdnů a náhodně rozděleni do dvou větví. V první větvi jim bylo doporučeno užívat 2 týdny 2 kusy přípravku Remune denně a po ambulantní kontrole opět po dobu 2 týdnů jiný konkrétní omega-3 sipping ve

Tabulka 1 Porovnání vlastností jednotlivých přípravků užitých ve studii.

Text	Prosure	Forticare	Supportan	Remune
Objem 1 ks [ml]	220	125	200	200
Dávek/den [ks]	2	3	2	2
Objem/den [ml]	440	375	400	400
Energet.hustota [kcal/ml]	1,27	1,6	1,5	1,1
Energie/den ([kcal]	560	600	600	444
Bílkovin/den [g]	29	33	40	19
EPA + DHA/den [g]	2,9	3,4	2,8	4,0
Využití přípravků ve studii [%]	58 %	15 %	25 %	(100 %)

výrobce doporučené dávce (Forticare 3 ks, Prosure 2 ks, Supportan 2 ks). Ve větvi kontrolní bylo schéma stejné, jen pořadí přípravků opačně, tedy nejprve kontrolní přípravek a následně Remune. Srovnání obsahu živin v jednotlivých použitých přípravcích a jejich relativní využití ve studii shrnuje tab. 1.

Hlavním sledovaným parametrem byl reálný výsledný perorální příjem předepsané dávky omega-3 mastných kyselin. Vedlejšími parametry byly apetit, celkový perorální příjem stravy, hmotnost, palatibilita a gastrointestinální tolerance sippingu.

Statistickou metodou pro hodnocení výsledků byl Wilcoxonův test.

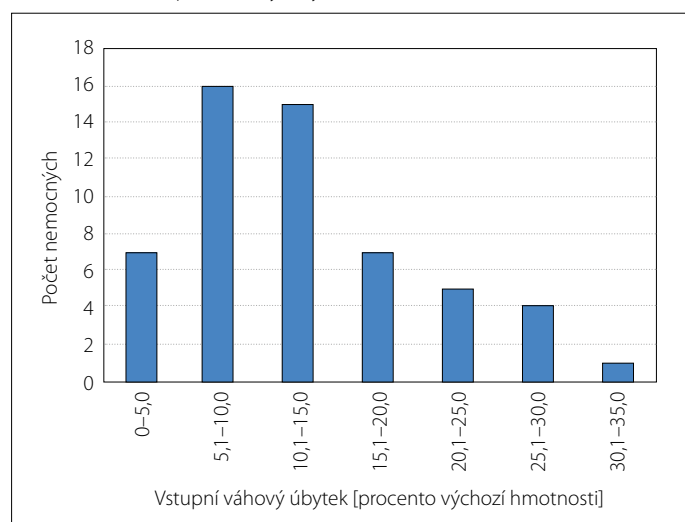
Výsledky

Studie proběhla ve čtyřech velkých onkologických centrech: Onkologickém oddělení Nemocnice Nový Jičín (40 % nemocných), Masarykově onkologickém ústavu v Brně (36 %), Ústavu radiační onkologie Nemocnice Na Bulovce v Praze (20 %) a na Onkologické a radioterapeutické klinice FN Plzeň (4 %) u celkem 55 nemocných, jejichž základní charakteristiky jsou uvedeny v tab. 2 a 3. Na obr. 1 je uveden překvapivě vysoký podíl těžce malnutričních nemocných (hodnoceno podle vstupního váhového úbytku před započítáním studie).

Zda nemocní zahájili studii kontrolním přípravkem (v 44 % případů), nebo přípravkem Remune (v 56 %), nemělo na výsledky žádný vliv (Mannův-Whitneyův test). Ze základních sledovaných parametrů prokázal Remune proti konkurentům lepší palatibilitu, stejně dobrou gastrointestinální toleranci a v souhrnu vyšší požitě množství proti ordinované dávce (tab. 4). Při hodnocení vedlejších parametrů nebyly významné rozdíly v apetitu nemocných, příjmu stravy ani hmotnostním trendu, jen subjektivní pocit energie pacientů byl s Remunem nevýznamně vyšší (tab. 5). Výchozí nižší obsah kalorií i proteinu v Remune byl částečně kompenzován vyšší denní požitou dávkou, zvláště při srovnání s přípravkem Forticare (tab. 6).

Stěžejním sledovaným parametrem byla denně reálně přijatá dávka omega-3 mastných kyselin EPA + DHA v gramech. Jak vyplývá z tab. 7, dosáhl Remune statisticky zcela jasně nejvyšších

Obrázek 1 Vstupní váhový úbytek.



hodnot, dílem pro vysoký obsah omega-3 mastných kyselin v přípravku a dílem i pro vyšší denní požitou dávku přípravku. Denní dávka EPA + DHA byla u Remune 3,4 g, zatímco u srovnávaných přípravků to bylo jen mezi 2,0–2,5 g/den ($p = 0,001$). Statisticky významný rozdíl se potvrdil i při srovnání s jednotlivými přípravky: Prosure ($p = 0,001$), Forticare ($p = 0,017$) a Supportan ($p = 0,009$).

Diskuze

Nádorová kachexie je významným, vysoce frekventním a stále podceňovaným medicínským problémem, na jehož rozvoji se kromě sníženého nutričního příjmu vysokou měrou podílí aktivovaný proteokatabolismus. Proto je kromě uhrazení kalorického

Tabulka 2 Základní charakteristika souboru.

Počet nemocných	55
Pohlaví	Muži 60 %, ženy 40 %
Věk	65,3 ± 10 let (od 36 do 84 let věku)
Vstupní BMI	23,5 ± 4,5 kg/m ²
Výchozí ztráta hmotnosti	12,6 ± 7,2 % (od 3 do 32 %)

Tabulka 3 Zastoupení diagnóz a TNM klasifikace.

TNM klasifikace	M0 16 %, M1 80 %, neuvedeno 4 %
Diagnózy z oblasti GIT (61 %)	Jícen, žaludek, tenké střevo: 16 % Kolon, rektum, konečník: 29 % Játra, žlučové cesty, žlučník 9 % Pankreas 7 %
Diagnózy mimo GIT (39 %)	Ledvina, měchýř: 7 % Ovarium, prs, prostata: 13 % Kost, pojivová tkáň, peritoneum: 11 % Hematologické diagnózy: 4 % Jiné: 4 %

Tabulka 4 Hodnocení základních sledovaných cílů.

Parametr	Remune vs. kontrola	Statistická významnost
Chuť přípravku (0–10 VAS)	7,96 vs. 7,16	$p = 0,026$
GIT tolerance (0–10 VAS)	8,57 vs. 8,37	NS
Přijaté procento z předepsané dávky	87 vs. 80 %	$p = 0,035$

Hodnocení na vizuálně-analogové škále VAS 0–10, kde 0 = nejhorší a 10 = nejlepší hodnocení

Statistická významnost podle Wilcoxonova testu

Tabulka 5 Hodnocení vedlejších sledovaných cílů.

Parametr	Remune vs. kontrola	Statistická významnost
Apetit (0–10 VAS)	6,36 vs. 6,20	NS
Příjem stravy <i>per os</i>	69 vs. 69 %	NS
Subjektivní pocit energie (0–10 VAS)	6,04 vs. 5,73	$p = 0,116$
Hmotnostní trend (kg za 2 týdny)	–0,048 vs. –0,365	NS

Hodnocení na vizuálně-analogové škále VAS 0–10, kde 0 = nejhorší a 10 = nejlepší hodnocení

Příjem stravy *per os* sledován semikvantitativně na ¼ porce a vyjádřen jako % z plné porce.

Statistická významnost podle Wilcoxonova testu

Tabulka 6 Reálně přijatá denní dávka energie a bílkovin.

Text	Prosure	Forticare	Supportan	Remune
Přijaté procento z předepsané dávky [%]	88	60	80	87
Energie/den [kcal]	490	360	480	386
Bílkovin/den [g]	25	20	32	17

Tabulka 7 Reálně přijatá denní dávka omega-3 mastných kyselin.

Přípravek	počet testovaných, n	EPA + DHA [g/den], Remune vs. jiné	Statistická významnost (Wilcoxonův test)
Forticare	8	3,6 vs. 2,0	0,017
Prosure	32	3,5 vs. 2,5	0,001
Supportan	13	3,1 vs. 2,2	0,009
Všechny	54	3,4 vs. 2,4	0,001

Statistická významnost podle Wilcoxonova testu.

a proteinového deficitu logickou snahou i antikatabolická léčba, kde mezi hlavní farmakonutrienty patří omega-3 mastné kyseliny [2].

Z patofyziologických důvodů (efekt se rozvine po začlenění omega-3 mastných kyselin do buněčných membrán) je ale k jejich efektu nutné dodržet jak určitou minimální dobu aplikace (asi 4 týdny), tak dávku (2–3 g EPA + DHA na den). Neúspěch řady studií s imunonutricí je pak dán nedodržetím uvedených podmínek, často při nízké compliance nemocných [1]. Obvyklou situací v užívání imunossippingu v podmínkách onkologických ambulancí v ČR je většinou jeho zcela nedostatečná jak dávka, tak trvání (osobní pozorování).

V naší studii překvapí vysoký stupeň malnutrice na jejím počátku, kdy 31 % nemocných mělo váhový úbytek nad 15 %! To zřejmě reálně odráží nereflekтовanou obecně špatnou nutriční situaci nemocných. Studovaný soubor byl navíc zatížen značně pokročilou základní chorobou, kdy 80 % osob mělo vzdálené metastázy (M1). Nutriční riziko bylo zvýšeno mimo jiné faktem, že se v 61 % případů jednalo o nemocné s nádorem gastrointestinálního traktu. V této skupině bylo ze všech uvedených příčin možno očekávat poměrně nízkou compliance k nutričním doplňkům obecně. Fakt, že k tomu nedošlo, je zřejmě dán též dobrou edukací a motivací nemocných investigátory.

Přípravek Remune není primárně formulován jako substituce makronutrientů, ale jako antikatabolické suplementum, jehož složení vzešlo z diskuze mezi výrobcem, odborníky a pacienty s hlavním cílem suplementace denní dávky omega-3 mastných kyselin a podpory chuti k jídlu. Jak sám výrobce uvádí, hladiny ostatních

makronutrientů jsou obsaženy do té úrovně, aby díky vysokému obsahu mastných kyselin byla stále udržena dobrá konzistence roztoku jak v pokojové teplotě, tak chlazeného. Za lepší senzoricke vlastnosti i přes zvýšený obsah EPA + DHA tedy „platí“ nižším obsahem energie i proteinu (viz tab. 1).

Vyšší compliance Remune se odrazila ve vyšší reálně požitá dávce, což vedlo například k vyššímu kalorickému a téměř srovnatelnému příjmu proti přípravku Forticare. Přesto je jasná dominance v arbitrární a především reálně dodávce EPA + DHA (viz tab. 7) nadále „vyvažována“ určitým deficitem kalorií a zvláště proteinu, především proti přípravku Supportan. Toto zjištění vyžaduje racionální indikační výstup pro užití Remune a jeho začlenění do multimodální léčby. Příkladně by mohl každý nemocný, u něhož došlo k rozvoji prekachexie bez většího poklesu perorálního příjmu (tedy s předpokladem systémového zánětu), zahájit včasné sippingem Remune. Toto schéma by se upravilo buď před operačním výkonem, kdy by po dobu asi 2 týdnů užíval kombinaci Remune s přípravkem vysokoproteinovým, nebo až při deterioraci perorálního příjmu, kdy by byla protizánětlivá imunotrice nahrazena libovolným energeticky a proteinově denzním přípravkem. Podmínkou takto racionálního postupu je jak dobře odebíraná nutriční anamnéza, tak důsledná edukace a motivace nemocného.

Celkově lze shrnout, že přípravek Remune potvrdil očekávání jako spolehlivý zdroj zcela adekvátní dávky omega-3 mastných kyselin, a to i v náročných podmínkách nemocných s pokročilou onkologickou chorobou a vyšším stupněm podvýživy. Jeho nejvhodnější využití spatřují nicméně autoři především v časné prekachexii.

Literatura

- 1 Falewee, M. N. – Schilf, A. – Boufflers, E., et al.: Reduced infections with perioperative immunonutrition in head and neck cancer: exploratory results of a multicenter, prospective, randomized, double-blind study. *Clinical Nutrition*, 2014, 33, s. 776–784.
- 2 de van der Schueren, M. A. E. – Laviano, A. – Blanchard, H., et al.: Systematic review and meta-analysis of the evidence for oral nutritional intervention on nutritional and clinical outcomes during chemo(radio)therapy: current evidence and guidance for design of future trials. *An Oncol*, 2018, 29, s. 1141–1153.

Kontakt: MUDr. Petr Beneš | Interní oddělení Nemocnice Na Homolce | Roetgenova 2, 150 30 Praha 5 | e-mail: petr.benes@homolka.cz

