INSELSPITAL
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HÔPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE

Berner Symposium Ernährungsmedizin

Therapietoxizität bei onkologischen Patienten

TOXIC HAZARD

Attila Kollár, MD – Universitätsklinik für Medizinische Onkologie

31.10.2019

Agenda

- Onkologischer Alltag
- Onkologische Therapiearten
- Nebenwirkungen von Systemtherapien
  - «klassische» Chemotherapie/ Zytostatika
  - Antikörpertherapien; Bsp. Tyrosinkinase-Inhibitoren
  - Immuntherapie
  - Hormontherapie
- Therapie der Nebenwirkungen
- Mangelernährung und Therapietoxizität
- Ernährungstherapie und Therapietoxizität
- Mangelernährung und Therapiewirksamkeit

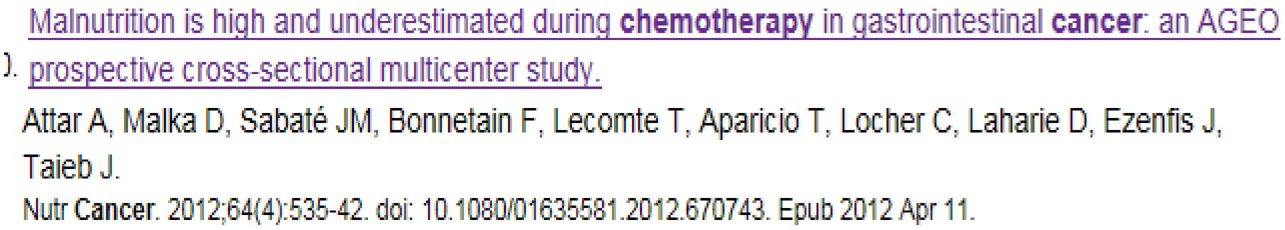
Onkologische Sprechstunde I

Arzt	**Patient/in**
«wie geht's?»	«ich habe keinen Appetit, mir ist schlecht, habe Durchfall!!»
«Ist halt von der Chemotherapie!»	«Was kann man dagegen machen?»
«Wir haben Tabletten dagegen!» «Haben Sie Gewicht verloren?»	«Ja, 4 kg! Ist das schlecht?»
«ist nicht ideal! Das Gewicht sollte konstant bleiben, damit Sie genug Kraft für die Chemotherapie haben!»	«Ich gebe mir Mühe zu essen….»
«Ich melde Sie bei der Ernährungsberatung an!»	Vielen Dank, sehr gerne/Will ich nicht!»

Onkologische Sprechstunde II

Arzt	**Patient**
«Essen Sie worauf Sie Lust haben! Eine ausgewogene Ernährung sollte es sein, wie üblich!»	«Was darf/soll ich nach der Krebsdiagnose, während der Chemotherapie essen?»
«Ja, natürlich! Die Dosis macht’s aus!»	«Darf ich auch ein wenig Alkohol trinken?»
«Auch unser Hirn und Herz brauchen Zucker zum Funktionieren!»	Ich habe gelesen, dass der Tumor Zucker zum wachsen braucht…»
«Ist nicht der richtige Zeitpunkt. Evidenz gering!»	«Was halten Sie von einer Diät?»
«Da empfehle ich eine Ernährungsberatung!»	«Ich habe gesund gelebt und bin nun verunsichert!»

Malnutrition



Malnutrition is high and underestimated during **chemotherapy** in gastrointestinal **cancer**: an AGEO prospective cross-sectional multicenter study.

Attar A, Malka D, Sabaté JM, Bonnetain F, Lecomte T, Aparicio T, Locher C, Laharie D, Ezenfis J, Taieb J.

Nutr **Cancer**. 2012;64(4):535-42. doi: 10.1080/01635581.2012.670743. Epub 2012 Apr 11.

- 313 Patienten, 11 Zentren
- Kolorektale, pankreatische, gastrische und hepatobiliäre Primärtumore
- Prävalenz einer Malnutrition 52%
- Moderate/ausgeprägte Malnutrition in 27% bzw. 25%
- Gemäss Aerzten 36% bzw. 6%
- Falsche klinische Beurteilung durch Aerzte in 43% der Fälle

Thema: sehr wichtig und von Aerzten unterschätzt!!

Onkologische Therapien

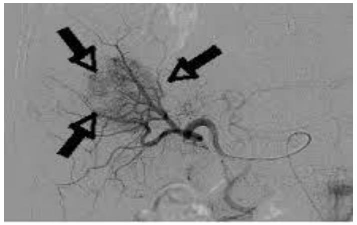
Operation -> reduzierte Nahrungsaufnahme, frühzeitige Sättigung, Dumping-Syndrom, Kurzdarm, Malabsorbtion, Fisteln etc.

Radiotherapie -> Fibrose, Stenose, enorale Mukositis, Diarrhoe, Malabsorbtion etc.

Bestrahlung

Systemtherapie (Chemotherapie, Antikörper-Therapie, Immuntherapie,…)

Interventionelle Therapien (TACE, SIRT etc…)



NW bei Chemotherapie

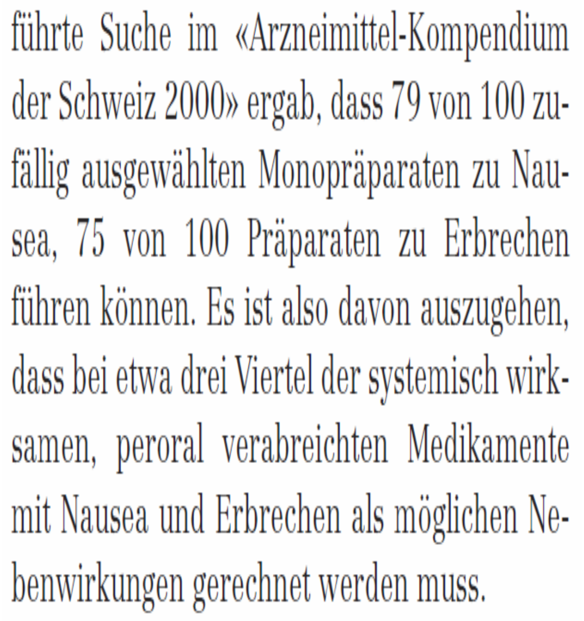
Beispiel: Doxorubicin

Nebenwirkung	**Häufigkeit**
Verminderter Appetit	29%
Anorexie	0.1-1%
Stomatitis	70%
Nausea	12-21%
Emesis	45%
Diarrhoe	14%
Oesophagitis	1-10%
abdominale Schmerzen	1-10%
Kolitis	0.1-1%
Erosive Gastritis	< 1%
Infektionen/Fieber	23.9%

- ➢ va. gastrointestinaler Art
- ➢ Bei Kombinationschemotherapie noch höher

www.compendium.ch

Pathophysiologie Nausea/Emesis

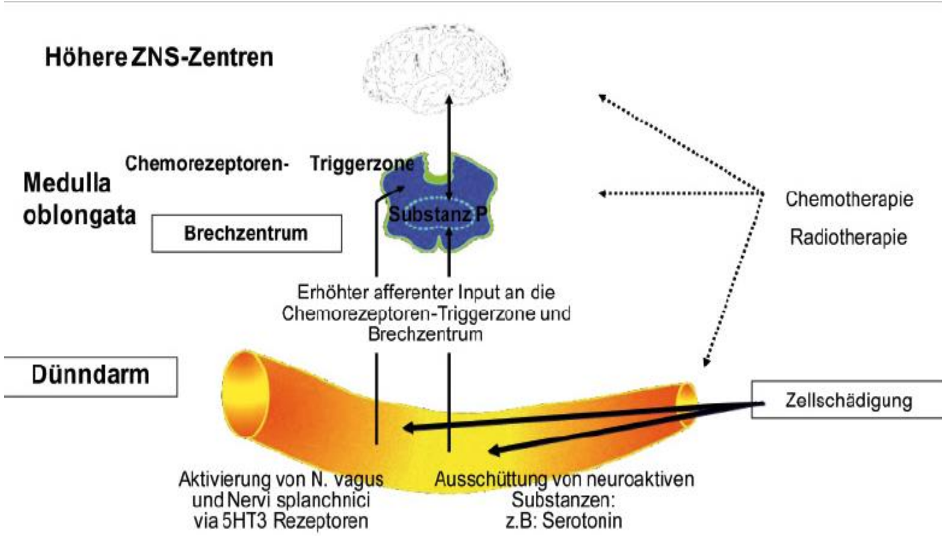


führte Suche im «Arzneimittel-Kompendium der Schweiz 2000» ergab, dass 79 von 100 zufällig ausgewählten Monopräparaten zu Nausea, 75 von 100 Präparaten zu Erbrechen führen können. Es ist also davon auszugehen, dass bei etwa drei Viertel der systemisch wirksamen, peroral verabreichten Medikamente mit Nausea und Erbrechen als möglichen Nebenwirkungen gerechnet werden muss.

Swiss Medical Forum Nr. 1/2 10. Januar 2001

Pathogenese:

- Zentral: Chemorezeptor-Triggerzone der Area postrema ausgelöst
- Peripher: direkte irritative Wirkung auf die Magenschleimhaut und eine nachfolgende Aktivierung des «Brechzentrums» über afferente Fasern aus dem Verdauungstrakt aus.


Höhere ZNS-Zentren
Medulla oblongata
Chemorezeptoren- Triggerzone
Brechzentrum
Substanz P
Chemotherapie
Radiotherapie
Erhöhter afferenter Input an die Chemorezeptoren-Triggerzone und Brechzentrum
Dünndarm
Zellschädigung
Aktivierung von N. vagus und Nervi splanchnici via 5HT3 Rezeptoren
Ausschüttung von neuroaktiven Substanzen: z.B: Serotonin

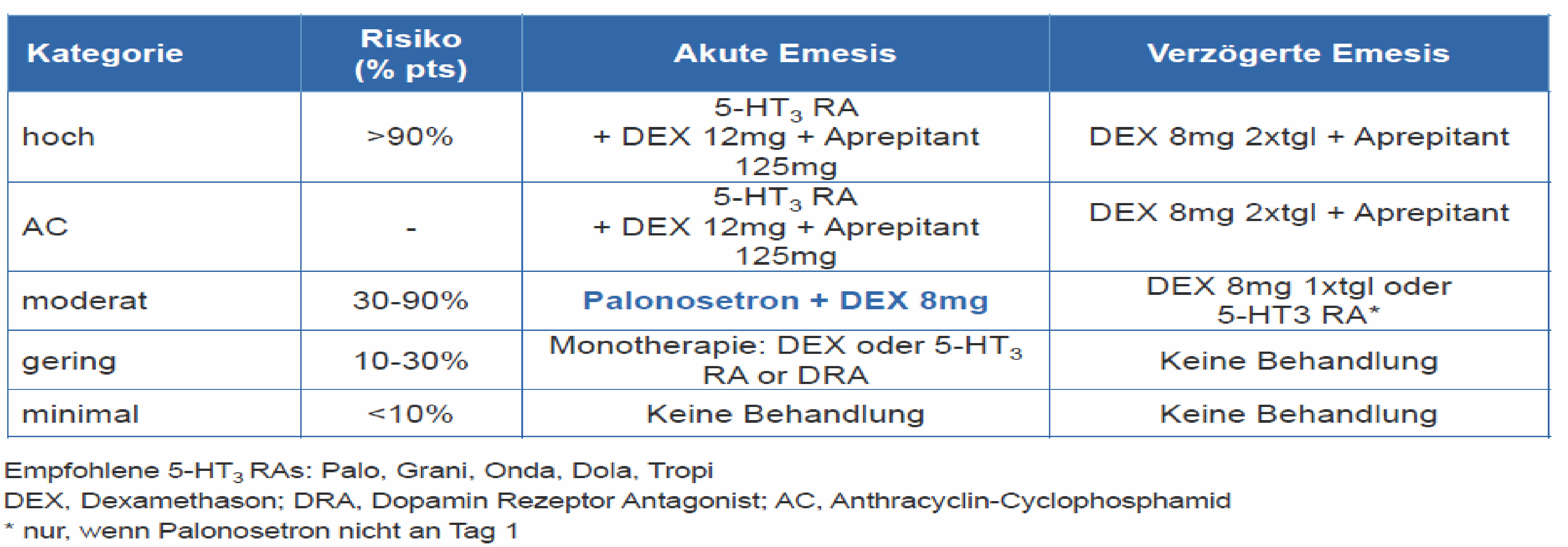
Nausea/Emesis II

Nauseabeginn	**Charakteristika**
Akut	Während oder innerhalb 24 h nach Chemotherapie
Verzögert	Meist 2-5 Tage nach Chemotherapie
antizipatorisch	Infolge klassischer Konditionierung nach vorausgegangener Übelkeit und Erbrechen früherer Chemotherapien

Emetogenizität	**Häufigkeit**	**Substanzen**
Hoch	>90%	Cisplatin, Cyclophosphamide (>1,500 mg/m2), Dacarbazin
Moderat	30-90%	Carboplatin, Cyclophosphamide (≤1,500mg/m2), Doxorubicin, Ifosfamid, Irinotecan, Oxaliplatin
Tief	10-30%	Docetaxel, Etoposid, 5-FU, Gemcitabin
Minimal	<10%	Bleomycin, Vinblastin, Vincristin, Vinorelbine

MASCC and ESMO-Guidelines 2016

Prophylaxe und Therapie Nausea/Emesis



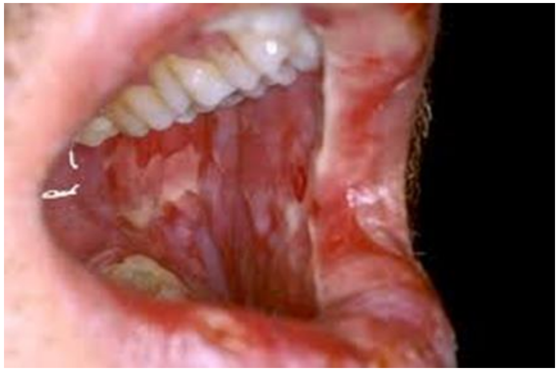
Kategorie	Risiko (% pts)	Akute Emesis	Verzögerte Emesis
hoch	>90%	5-HT$_3$ RA + DEX 12mg + Aprepitant 125mg	DEX 8mg 2xtgl + Aprepitant
AC	-	5-HT$_3$ RA + DEX 12mg + Aprepitant 125mg	DEX 8mg 2xtgl + Aprepitant
moderat	30-90%	**Palonosetron + DEX 8mg**	DEX 8mg 1xtgl oder 5-HT3 RA*
gering	10-30%	Monotherapie: DEX oder 5-HT$_3$ RA or DRA	Keine Behandlung
minimal	<10%	Keine Behandlung	Keine Behandlung

Empfohlene 5-HT$_3$ RAs: Palo, Grani, Onda, Dola, Tropi
DEX, Dexamethason; DRA, Dopamin Rezeptor Antagonist; AC, Anthracyclin-Cyclophosphamid
* nur, wenn Palonosetron nicht an Tag 1

- Metoclopramid
- Steroide
- 5-HT3-Rezeptorantagonisten
- Neurokin1-Antagonisten (Aprepitant)
- Benzodiazepine (va. bei antizipatorischer Nausea)
- Dopaminantagonisten, atypische Antipsychotika (Olanzapin, Mirtazapin)

ESMO-Guidelines 2010
MASCC and ESMO Guidelines 2016

Mukositis I (gastrointestinal)



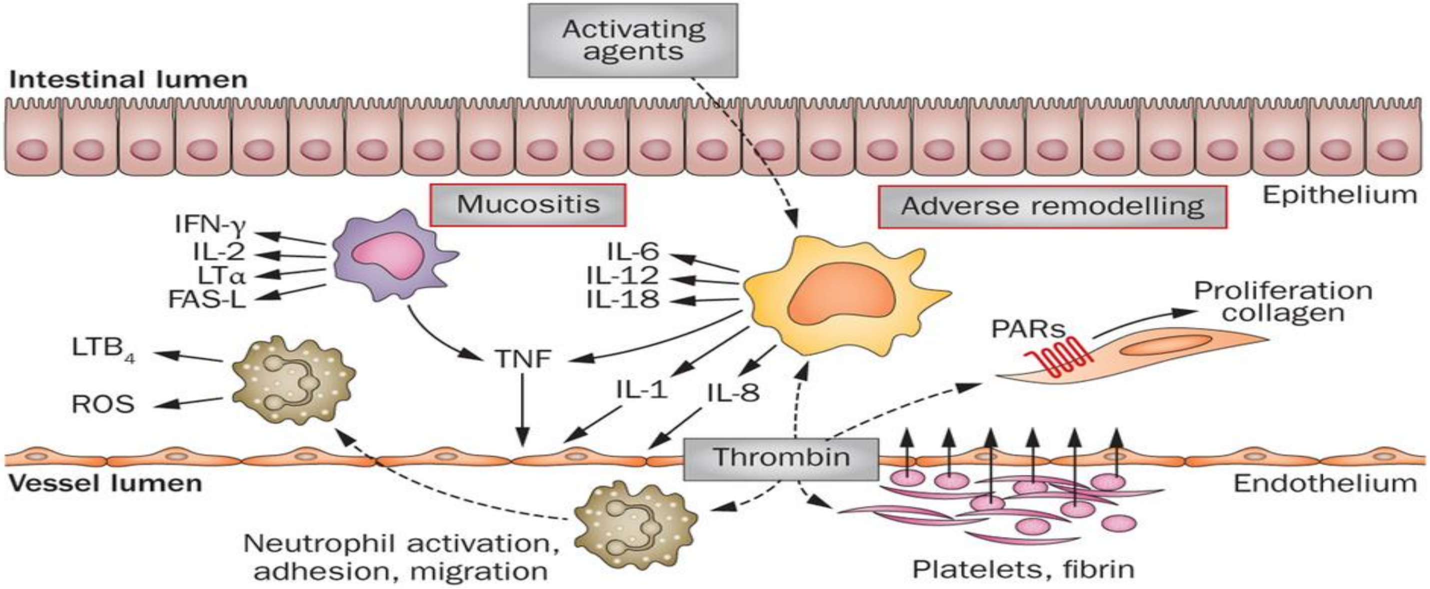
Ursache:

- ➢Medikamente/toxisch
- ➢Immundefizienz
- ➢Infektiös (HSV)

Inzidenz/Häufigkeit:

- Radiotherapie: 100% Grad 3, in 85% Grad 4
- Hochdosischemotherapie mit Stamzelltransplantation: 75% Grad 3 und 4
- Chemotherapie: 0,79-6,55% Grad 3 und 4; häufiger bei 5-Fluorouracil/Capecitabine
- Targeted therapy: 2-8x erhöhtes Risiko

Mukositis II


Activating agents
Intestinal lumen
Epithelium
Mucositis
Adverse remodelling
IFN-γ
IL-2
LTα
FAS-L
IL-6
IL-12
IL-18
Proliferation collagen
PARs
LTB4
ROS
TNF
IL-1
IL-8
Thrombin
Vessel lumen
Endothelium
Neutrophil activation, adhesion, migration
Platelets, fibrin

Hauer-Jensen et al; 2014, Nat Rev Gastroenterol. Hepatol.

- komplexer Pathomechanismus mit Beteiligung aller Gewebe und Zellen der Mukosa
- genetische Prädisposition wird postuliert
- teils direkte zytotoxische Wirkung der Strahlen- und/oder Chemotherapie auf die basalen Epithelzellen und die daraus resultierende gestörte Regeneration, Atrophie und die Ulzeration aus.
- Der Schädigung der Epithelzellen gehen eine Schädigung des Gefäß-Bindegewebssystems und komplexe Reaktionen in allen Mukosabereichen voraus

Prophylaxe/Therapie Mukositis

Orale Mukositis:

- Basispflege: keine Evidenz; nichtsdestotrotz empfohlen
- symptomatische Therapie/ Schmerztherapie entsprechend WHO-Guidelines /beginnend mit topischen Analgetika bis Opioidtherapie.)
- Benzydamin Mundspülung zur Prophylaxe bei RT; in der Schweiz als Spray und Mundspül-/Gurgellösung erhältlich (Bucco-Tantum®).
- Orale Kryotherapie zur Prophylaxe bei Bolus 5-Fluorouracil
- Chlorhexidin scheint nicht zu nützen

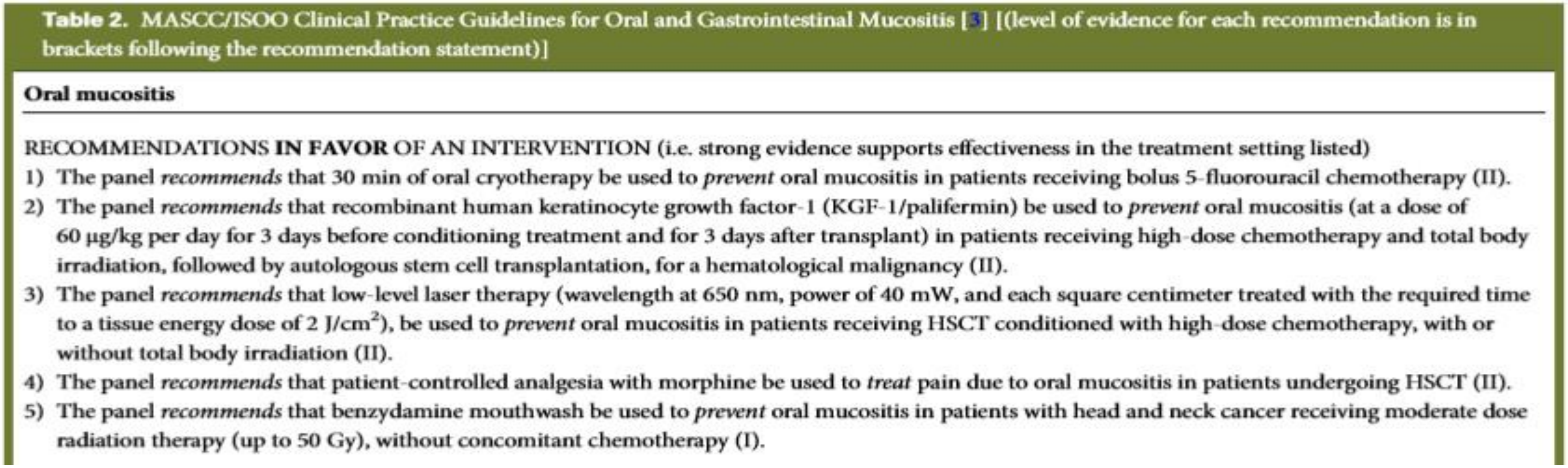


Table 2. MASCC/ISOO Clinical Practice Guidelines for Oral and Gastrointestinal Mucositis [3] [(level of evidence for each recommendation is in brackets following the recommendation statement)]

Oral mucositis

RECOMMENDATIONS **IN FAVOR** OF AN INTERVENTION (i.e. strong evidence supports effectiveness in the treatment setting listed)

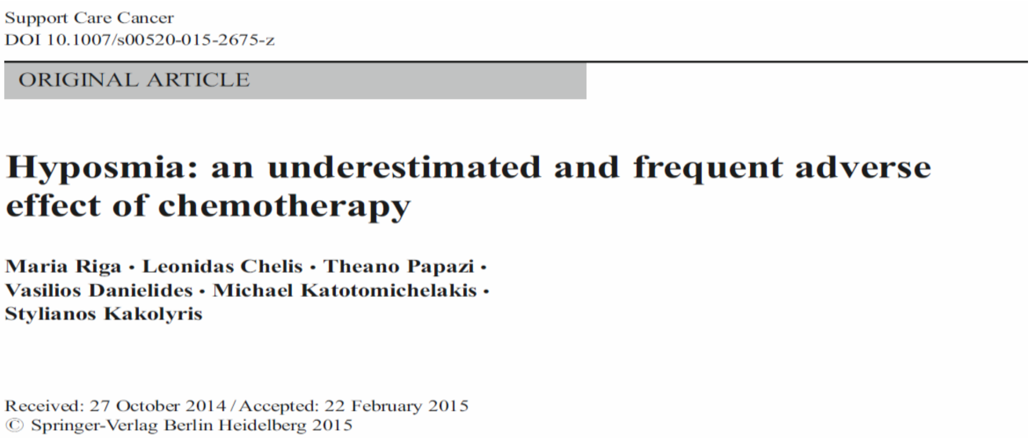
1) The panel *recommends* that 30 min of oral cryotherapy be used to *prevent* oral mucositis in patients receiving bolus 5-fluorouracil chemotherapy (II).
2) The panel *recommends* that recombinant human keratinocyte growth factor-1 (KGF-1/palifermin) be used to *prevent* oral mucositis (at a dose of 60 µg/kg per day for 3 days before conditioning treatment and for 3 days after transplant) in patients receiving high-dose chemotherapy and total body irradiation, followed by autologous stem cell transplantation, for a hematological malignancy (II).
3) The panel *recommends* that low-level laser therapy (wavelength at 650 nm, power of 40 mW, and each square centimeter treated with the required time to a tissue energy dose of 2 J/cm^2), be used to *prevent* oral mucositis in patients receiving HSCT conditioned with high-dose chemotherapy, with or without total body irradiation (II).
4) The panel *recommends* that patient-controlled analgesia with morphine be used to *treat* pain due to oral mucositis in patients undergoing HSCT (II).
5) The panel *recommends* that benzydamine mouthwash be used to *prevent* oral mucositis in patients with head and neck cancer receiving moderate dose radiation therapy (up to 50 Gy), without concomitant chemotherapy (I).

MASCC/ESMO Mucositis Clinical Practice Guidelines

©MASCC, Multinational Association for Supportive Care in Cancer™ • All rights reserved worldwide.

2019 Guidelines Update - July 2019

Hyposmie



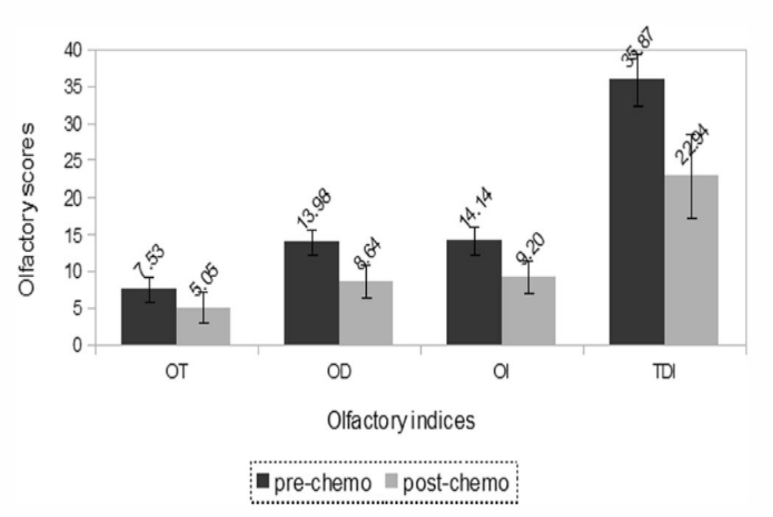
Support Care Cancer
DOI 10.1007/s00520-015-2675-z

ORIGINAL ARTICLE

Hyposmia: an underestimated and frequent adverse effect of chemotherapy

Maria Riga · Leonidas Chelis · Theano Papazi · Vasilios Danielides · Michael Katotomichelakis · Stylianos Kakolyris

Received: 27 October 2014 / Accepted: 22 February 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015



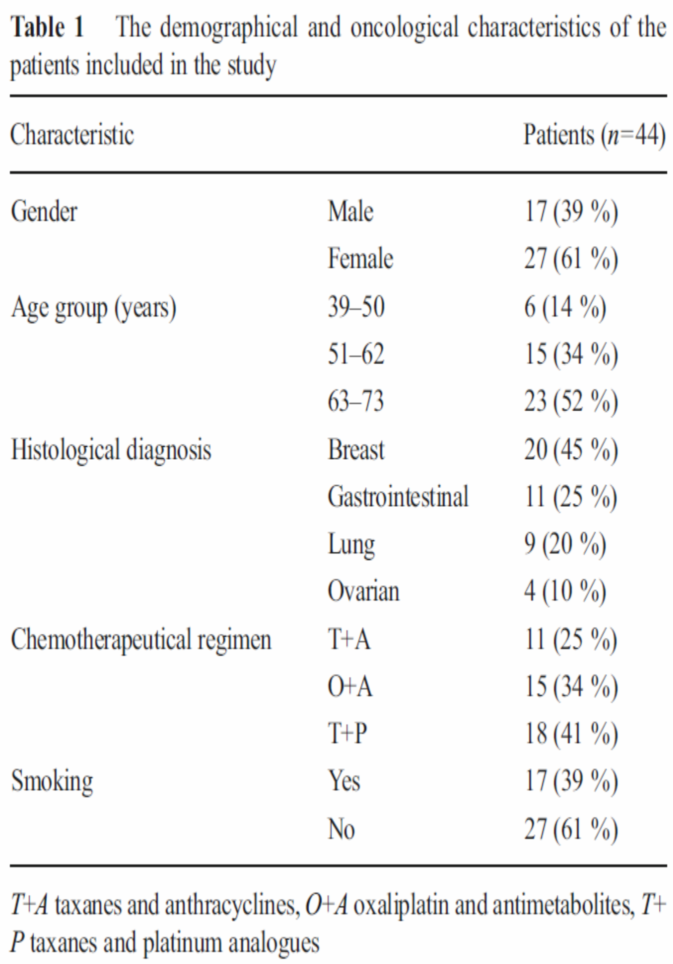
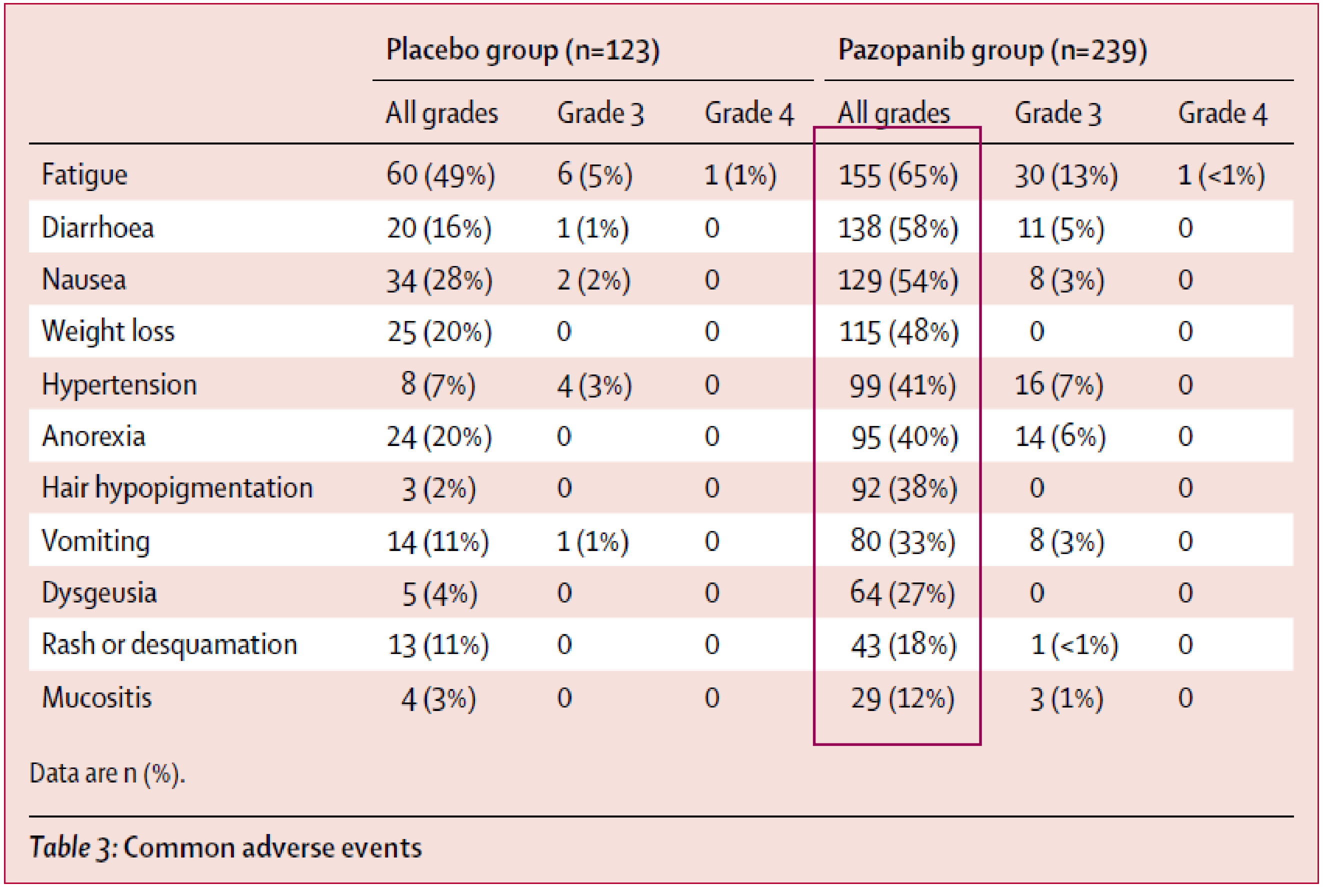


Table 1 The demographical and oncological characteristics of the patients included in the study

Characteristic		Patients (*n*=44)
Gender	Male	17 (39 %)
	Female	27 (61 %)
Age group (years)	39–50	6 (14 %)
	51–62	15 (34 %)
	63–73	23 (52 %)
Histological diagnosis	Breast	20 (45 %)
	Gastrointestinal	11 (25 %)
	Lung	9 (20 %)
	Ovarian	4 (10 %)
Chemotherapeutical regimen	T+A	11 (25 %)
	O+A	15 (34 %)
	T+P	18 (41 %)
Smoking	Yes	17 (39 %)
	No	27 (61 %)

T+A taxanes and anthracyclines, *O+A* oxaliplatin and antimetabolites, *T+P* taxanes and platinum analogues

NW unter Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI)



	Placebo group (n=123)			Pazopanib group (n=239)		
	All grades	Grade 3	Grade 4	All grades	Grade 3	Grade 4
Fatigue	60 (49%)	6 (5%)	1 (1%)	155 (65%)	30 (13%)	1 (<1%)
Diarrhoea	20 (16%)	1 (1%)	0	138 (58%)	11 (5%)	0
Nausea	34 (28%)	2 (2%)	0	129 (54%)	8 (3%)	0
Weight loss	25 (20%)	0	0	115 (48%)	0	0
Hypertension	8 (7%)	4 (3%)	0	99 (41%)	16 (7%)	0
Anorexia	24 (20%)	0	0	95 (40%)	14 (6%)	0
Hair hypopigmentation	3 (2%)	0	0	92 (38%)	0	0
Vomiting	14 (11%)	1 (1%)	0	80 (33%)	8 (3%)	0
Dysgeusia	5 (4%)	0	0	64 (27%)	0	0
Rash or desquamation	13 (11%)	0	0	43 (18%)	1 (<1%)	0
Mucositis	4 (3%)	0	0	29 (12%)	3 (1%)	0

Data are n (%).

Table 3: Common adverse events

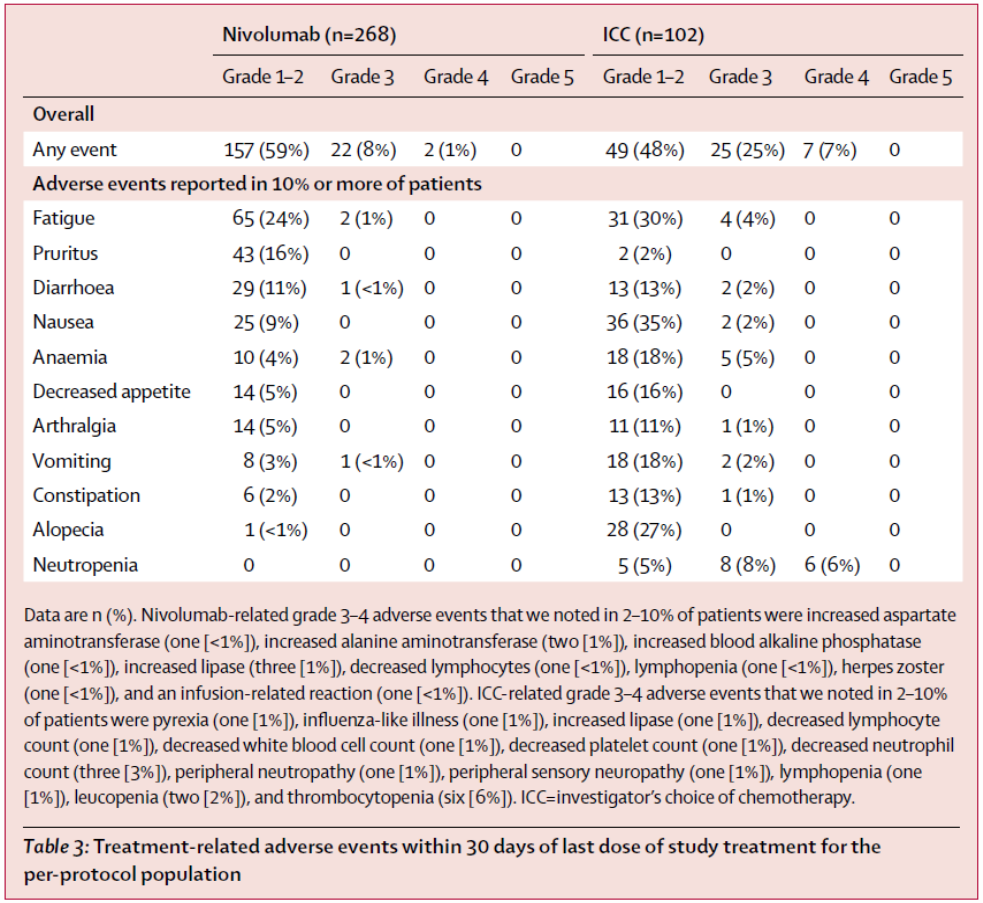
PALETTE trial; Van der Graaf et al. Lancet 2014

NW unter TKI

Nebenwirkungen	**Häufigkeit**
Infektionen	41,5%
Anämie	23,9%
Hypothyreose	12,5%
Hyperthyreose	0,1-1%
Depression	1-10%

PALETTE trial; Van der Graaf et al. Lancet 2014

NW unter Immuntherapie



	Nivolumab (n=268)				ICC (n=102)			
	Grade 1–2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1–2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Overall								
Any event	157 (59%)	22 (8%)	2 (1%)	0	49 (48%)	25 (25%)	7 (7%)	0
Adverse events reported in 10% or more of patients								
Fatigue	65 (24%)	2 (1%)	0	0	31 (30%)	4 (4%)	0	0
Pruritus	43 (16%)	0	0	0	2 (2%)	0	0	0
Diarrhoea	29 (11%)	1 (<1%)	0	0	13 (13%)	2 (2%)	0	0
Nausea	25 (9%)	0	0	0	36 (35%)	2 (2%)	0	0
Anaemia	10 (4%)	2 (1%)	0	0	18 (18%)	5 (5%)	0	0
Decreased appetite	14 (5%)	0	0	0	16 (16%)	0	0	0
Arthralgia	14 (5%)	0	0	0	11 (11%)	1 (1%)	0	0
Vomiting	8 (3%)	1 (<1%)	0	0	18 (18%)	2 (2%)	0	0
Constipation	6 (2%)	0	0	0	13 (13%)	1 (1%)	0	0
Alopecia	1 (<1%)	0	0	0	28 (27%)	0	0	0
Neutropenia	0	0	0	0	5 (5%)	8 (8%)	6 (6%)	0

Data are n (%). Nivolumab-related grade 3–4 adverse events that we noted in 2–10% of patients were increased aspartate aminotransferase (one [<1%]), increased alanine aminotransferase (two [1%]), increased blood alkaline phosphatase (one [<1%]), increased lipase (three [1%]), decreased lymphocytes (one [<1%]), lymphopenia (one [<1%]), herpes zoster (one [<1%]), and an infusion-related reaction (one [<1%]). ICC-related grade 3–4 adverse events that we noted in 2–10% of patients were pyrexia (one [1%]), influenza-like illness (one [1%]), increased lipase (one [1%]), decreased lymphocyte count (one [1%]), decreased white blood cell count (one [1%]), decreased platelet count (one [1%]), decreased neutrophil count (three [3%]), peripheral neutropathy (one [1%]), peripheral sensory neuropathy (one [1%]), lymphopenia (one [1%]), leucopenia (two [2%]), and thrombocytopenia (six [6%]). ICC=investigator's choice of chemotherapy.

***Table 3:* Treatment-related adverse events within 30 days of last dose of study treatment for the per-protocol population**

Weber S et al. Lancet Oncol 2015; 16: 375–84

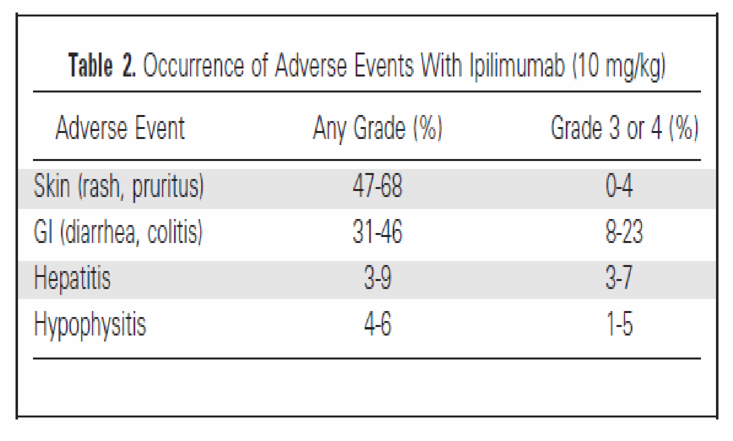


Table 2. Occurrence of Adverse Events With Ipilimumab (10 mg/kg)

Adverse Event	Any Grade (%)	Grade 3 or 4 (%)
Skin (rash, pruritus)	47-68	0-4
GI (diarrhea, colitis)	31-46	8-23
Hepatitis	3-9	3-7
Hypophysitis	4-6	1-5

Weber et al. J Clin Oncol 2012; 30:2691-2697

- NW-Profil ähnlich
- NW-Ausmass geringer

NW von Begleitmedikamenten

Nausea -> Metoclopramid -> Diarrhoe, Obstipation, Übelkeit

Schlafprobleme -> Zoloft-> Verminderter Appetit, Gewichtsabnahme, Nausea (ca. 25%), Diarrhoe, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Obstipation, abdominale Schmerzen, Erbrechen

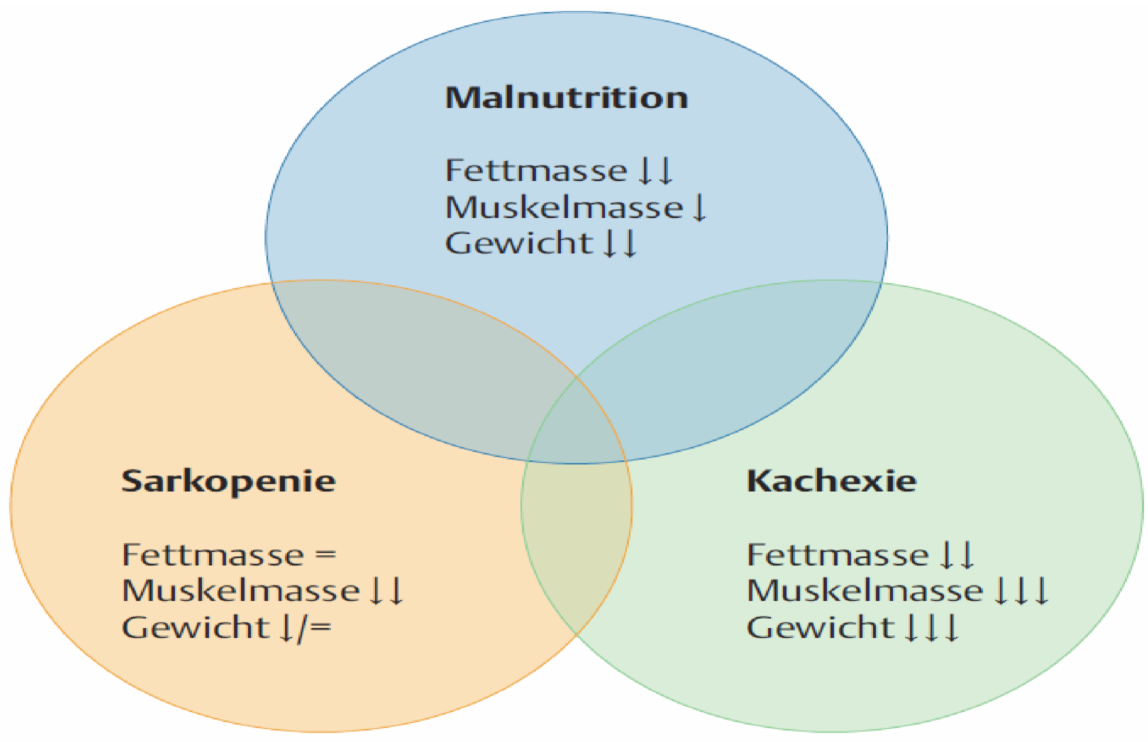
Infektprophylaxe -> Antibiotika (Bsp: Bactrim forte) -> Übelkeit, Emesis, Stomatitis, Glossitis, Diarrhoe

Sogar Steroide -> Peptische Magen- und Zwölffingerdarm-geschwüre, Magenblutungen, Bauchspeicheldrüsenentzündung, Magenbeschwerden

=> Cave Begleitmedikation

Interaktion Mangelernährung und Therapietoleranz

Gemeinsames Kennzeichen -> Gewichtsverlust und/oder Veränderung der Körperzusammensetzung


Malnutrition
Fettmasse ↓↓
Muskelmasse ↓
Gewicht ↓↓
Sarkopenie
Fettmasse =
Muskelmasse ↓↓
Gewicht ↓/=
Kachexie
Fettmasse ↓↓
Muskelmasse ↓↓↓
Gewicht ↓↓↓

Häufig Mischbild!!

Bauer J.M. et al.; Dtsch Med Wochenschr 2008;133: 305-10

Hypalbuminämie I

- Malnutrition und systemische Entzündungsreaktion hemmen Albumin-Synthese

Yeun JY et al.; Am J Kidney Dis 1998, 32:S118-S125.

- Chronische Erkrankungen (Bsp Tumor) führen zu einer Aktivierung proinflammatorischer Zytokine (IL-5, TNF-alpha) und Wachstumsfaktoren -> katabolen Effekt auf den Metabolismus.

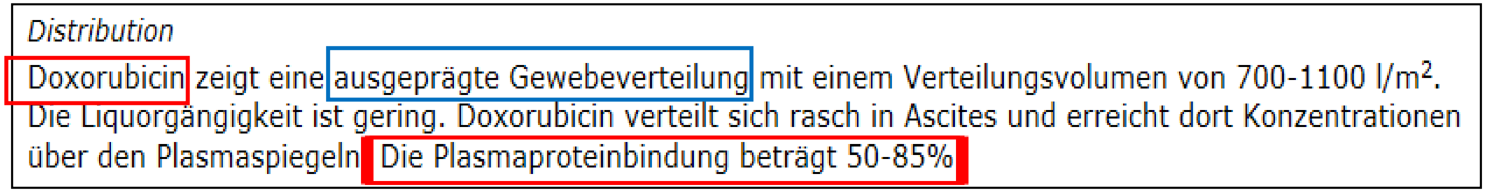
Ballmer PE et al.; Metabolism 1994, 43:697-705.
Simons JP et al.; Clin Sci (Lond) 1999, 97:215-223.

- Albumin ist ein Protein, das zur Gruppe der Plasmaproteine gehört. Gebildet werden die Albumine in der Leber

- Albumin dient im Blut als Transportprotein für viele kleinmolekulare Verbindungen, zum Beispiel: Medikamente. vermittelt vielen sonst wasserunlöslichen Stoffen Wasserlöslichkeit, indem sie an Albumin gebunden werden.

- Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Drucks

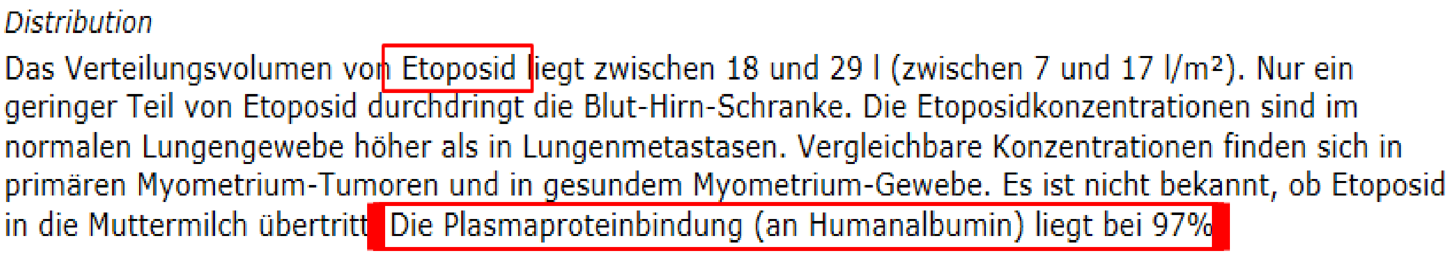
Hypalbuminämie II



Distribution

Doxorubicin zeigt eine ausgeprägte Gewebeverteilung mit einem Verteilungsvolumen von 700-1100 l/m². Die Liquorgängigkeit ist gering. Doxorubicin verteilt sich rasch in Ascites und erreicht dort Konzentrationen über den Plasmaspiegeln. Die Plasmaproteinbindung beträgt 50-85%.

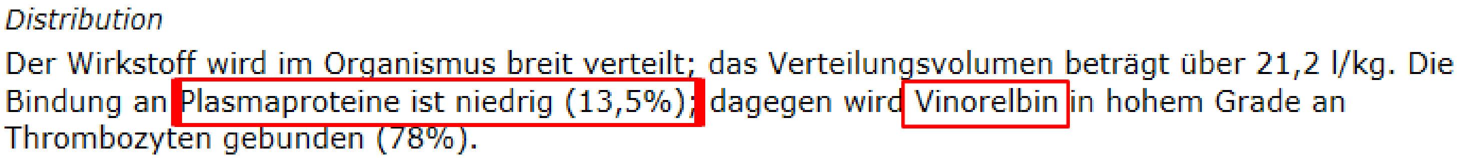
↑



Distribution

Das Verteilungsvolumen von Etoposid liegt zwischen 18 und 29 l (zwischen 7 und 17 l/m²). Nur ein geringer Teil von Etoposid durchdringt die Blut-Hirn-Schranke. Die Etoposidkonzentrationen sind im normalen Lungengewebe höher als in Lungenmetastasen. Vergleichbare Konzentrationen finden sich in primären Myometrium-Tumoren und in gesundem Myometrium-Gewebe. Es ist nicht bekannt, ob Etoposid in die Muttermilch übertritt. Die Plasmaproteinbindung (an Humanalbumin) liegt bei 97%.

↑



Distribution

Der Wirkstoff wird im Organismus breit verteilt; das Verteilungsvolumen beträgt über 21,2 l/kg. Die Bindung an Plasmaproteine ist niedrig (13,5%); dagegen wird Vinorelbin in hohem Grade an Thrombozyten gebunden (78%).

www.compendium.ch

Abhängigkeit vom Körperfett-Gehalt

Clearance erhöht/erniedrigt bei Adipositas

- Cisplatin
- Paclitaxel
- Doxorubicin

Clearance unabhängig

- Carboplatin
- Docetaxel
- Irinotecan
- Topotecan

- Mangel an pharmakokinetischen Analysen in dieser Subpopulation
- Vor allem die tubuläre Sekretion, und weniger die glomeruläre Filtration ist unproportional erhöht bei übergewichtigen Individuen.
- Aktivität von einigen Isoformen des Cytochromes P450 system erhöht bei vermehrtem Körperfett

Sparreboom A. et al.; J Clin Oncol 2007; 25:4707-4713

Ist Malnutrition mit einer erhöhten (Chemo-) therapietoxizität assoziiert?

- Prospektive Studie
- NSCLC; 100 Patienten
- Evaluation der Toxizität nach 2 Zyklen Cisplatin/Paclitaxel
- Definition der Malnutrition via SGA (Subjective Global Assessment)
- SGA beinhaltet Gewichtsveränderung, Nahrungszufuhr, Leistungsfähigkeit, subjektive Wahrnehmung

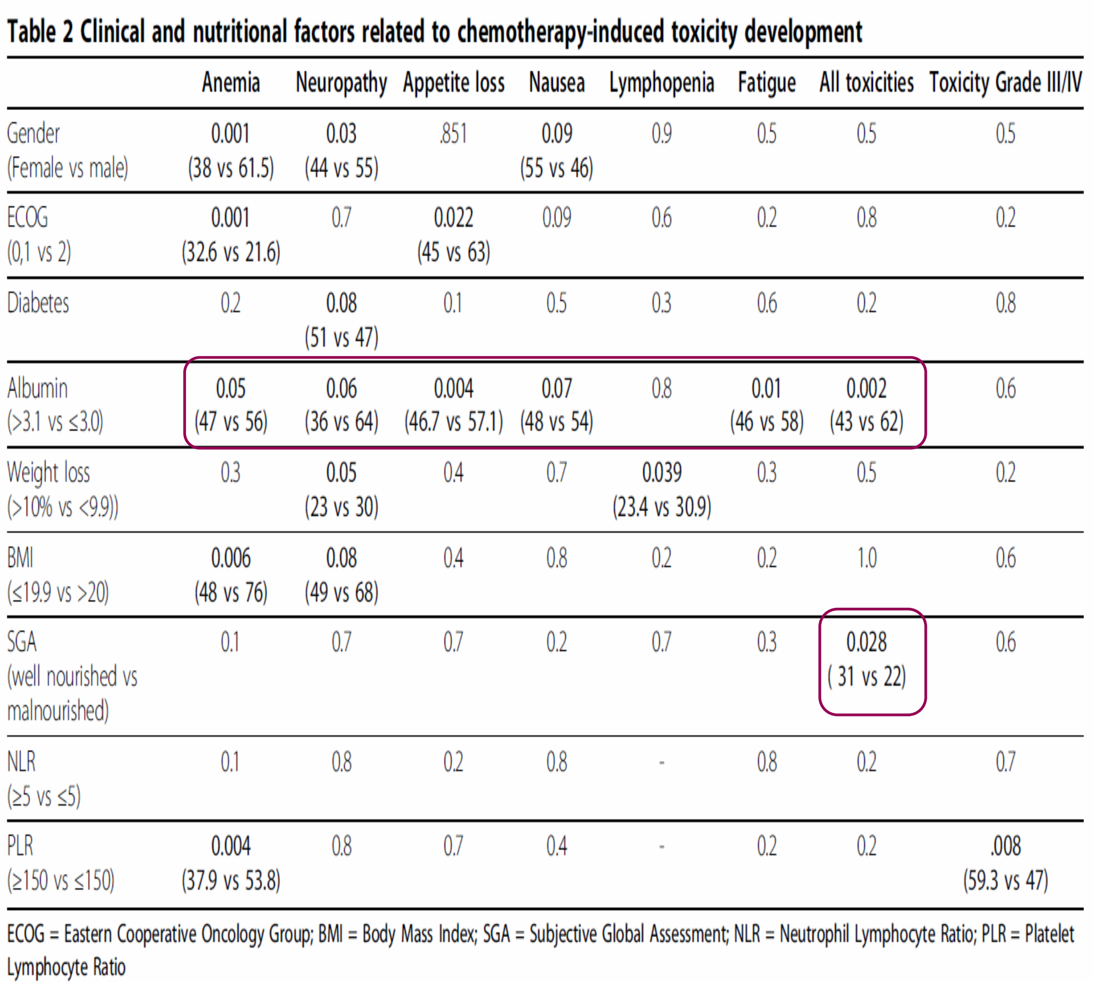


Table 2 Clinical and nutritional factors related to chemotherapy-induced toxicity development

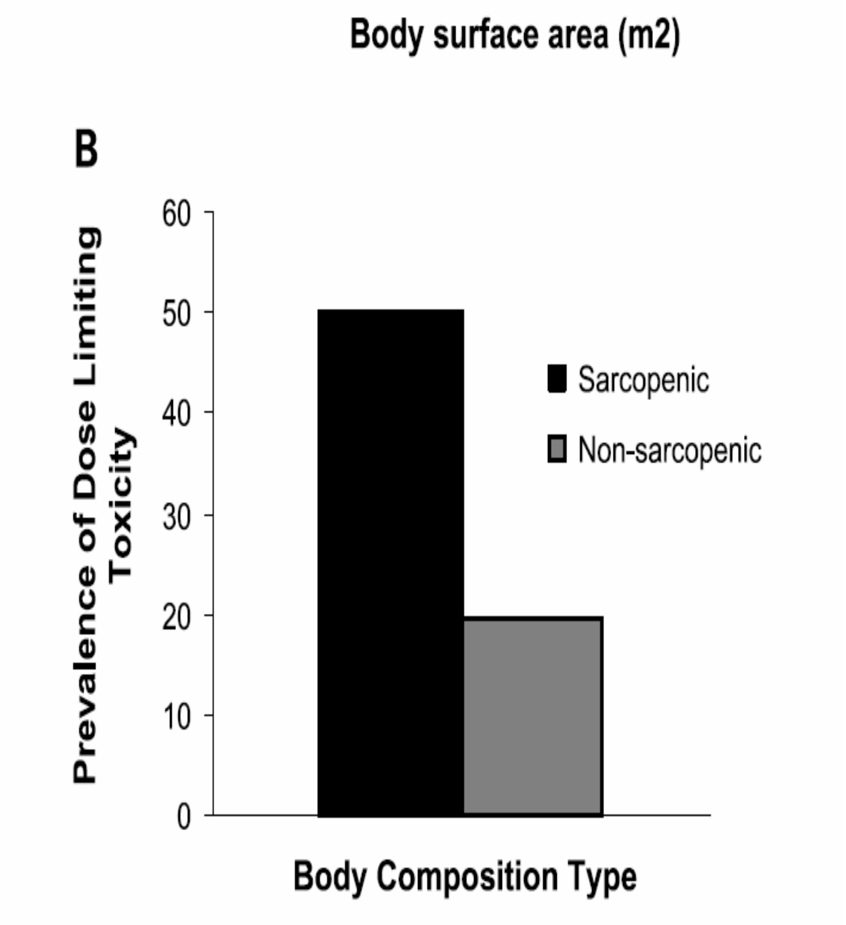
	Anemia	Neuropathy	Appetite loss	Nausea	Lymphopenia	Fatigue	All toxicities	Toxicity Grade III/IV
Gender (Female vs male)	**0.001** **(38 vs 61.5)**	**0.03** **(44 vs 55)**	.851	**0.09** **(55 vs 46)**	0.9	0.5	0.5	0.5
ECOG (0,1 vs 2)	**0.001** **(32.6 vs 21.6)**	0.7	**0.022** **(45 vs 63)**	0.09	0.6	0.2	0.8	0.2
Diabetes	0.2	**0.08** **(51 vs 47)**	0.1	0.5	0.3	0.6	0.2	0.8
Albumin (>3.1 vs ≤3.0)	**0.05** **(47 vs 56)**	**0.06** **(36 vs 64)**	**0.004** **(46.7 vs 57.1)**	**0.07** **(48 vs 54)**	0.8	**0.01** **(46 vs 58)**	**0.002** **(43 vs 62)**	0.6
Weight loss (>10% vs <9.9))	0.3	**0.05** **(23 vs 30)**	0.4	0.7	**0.039** **(23.4 vs 30.9)**	0.3	0.5	0.2
BMI (≤19.9 vs >20)	**0.006** **(48 vs 76)**	**0.08** **(49 vs 68)**	0.4	0.8	0.2	0.2	1.0	0.6
SGA (well nourished vs malnourished)	0.1	0.7	0.7	0.2	0.7	0.3	**0.028** **(31 vs 22)**	0.6
NLR (≥5 vs ≤5)	0.1	0.8	0.2	0.8	-	0.8	0.2	0.7
PLR (≥150 vs ≤150)	**0.004** **(37.9 vs 53.8)**	0.8	0.7	0.4	-	0.2	0.2	**.008** **(59.3 vs 47)**

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; BMI = Body Mass Index; SGA = Subjective Global Assessment; NLR = Neutrophil Lymphocyte Ratio; PLR = Platelet Lymphocyte Ratio

Arrieta et al; BMC Cancer 2010, 10:50

Ist Malnutrition mit einer erhöhten (Chemo-) therapietoxizität assoziiert?

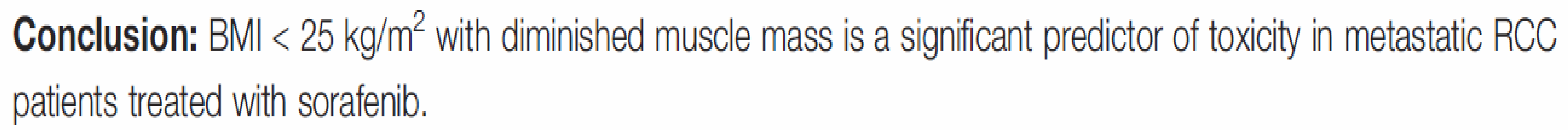
- Prospektive Datenerhebung
- 55 Patientinnen
- Met. Mamma-Ca
- Therapie mit Capecitabine
- Evaluation nach 1 Zyklus
- Vergleich sarkopener vs nicht-sarkopener Patientinnen



Prado C. et al.; Clin Cancer Res 2009;15(8) April 15, 2920

Ist Malnutrition mit einer erhöhten (Chemo-) therapietoxizität assoziiert?

- ➢ Retrospektive Analyse einer prospektiven, randomisierten Phase III Studie (TARGET trial)
- ➢ Met. Nierenzell-Ca
- ➢ 55 Patienten, welche Sorafenib (TKI) erhielten
- ➢ Dose-limiting toxicity:
- 41% bei BMI < 25 kg/m2
- 13% bei BMI > 25 kg/m2
- P= 0,03



Conclusion: BMI < 25 kg/m^2 with diminished muscle mass is a significant predictor of toxicity in metastatic RCC patients treated with sorafenib.

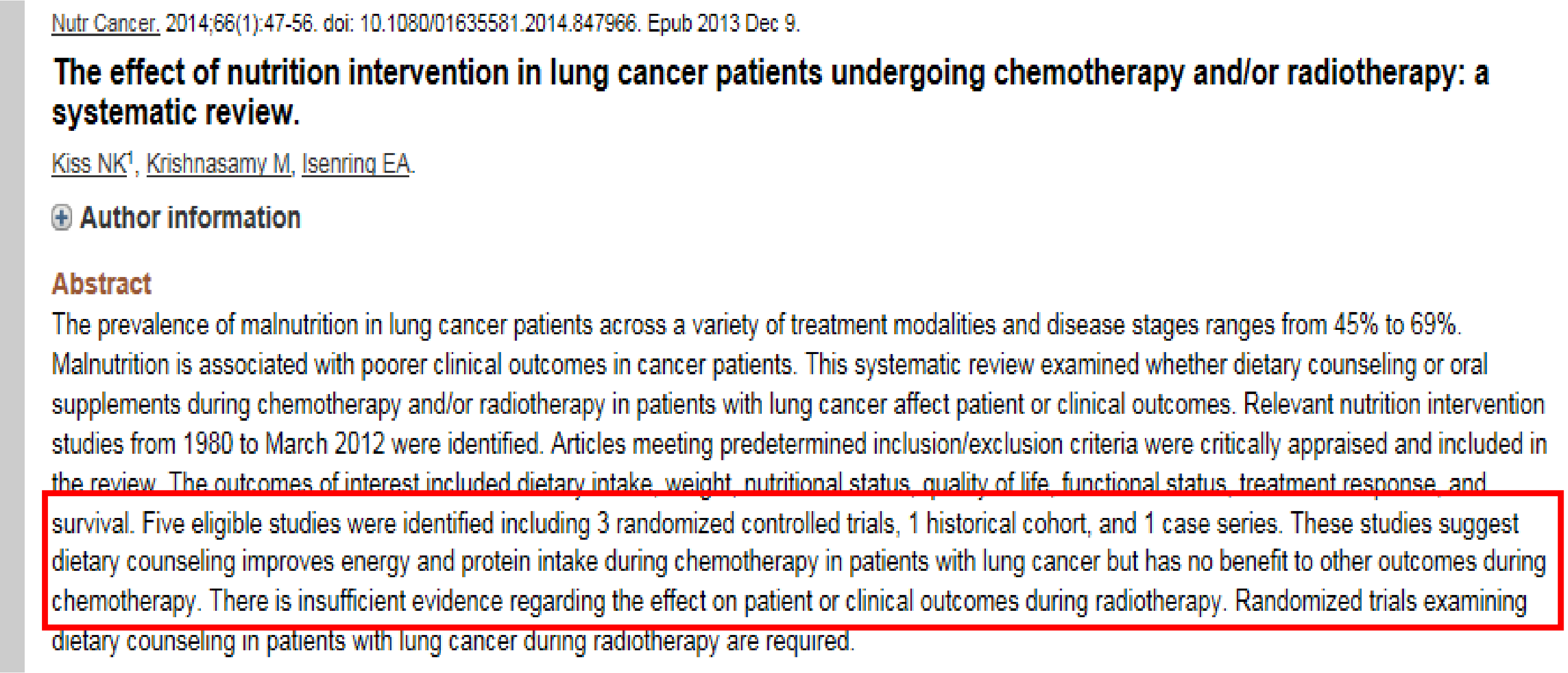
Antoun S. et al; Annals of Oncology 21: 1594–1598, 2010

Antwort

- ➢ Wahrscheinlich ja
- ➢ Kausalität bleibt trotzdem häufig fraglich
- Bsp: Fortgeschrittener Tumor; Hepatische Metastasierung -> schlechte Leberfunktion -> Albuminproduktion reduziert
- Toxizität höher aufgrund reduzierter Leberfunktion bei Metastasierung?

- ➢ Frage: Ernährungsoptimierung vor Chemotherapie?
- ➢ Kann eine adäquate Ernährungstherapie die Toleranz für eine Systemtherapie verbessern?

Adequate Ernährungstherapie = reduzierte Toxizität?



Nutr Cancer. 2014;66(1):47-56. doi: 10.1080/01635581.2014.847966. Epub 2013 Dec 9.

The effect of nutrition intervention in lung cancer patients undergoing chemotherapy and/or radiotherapy: a systematic review.

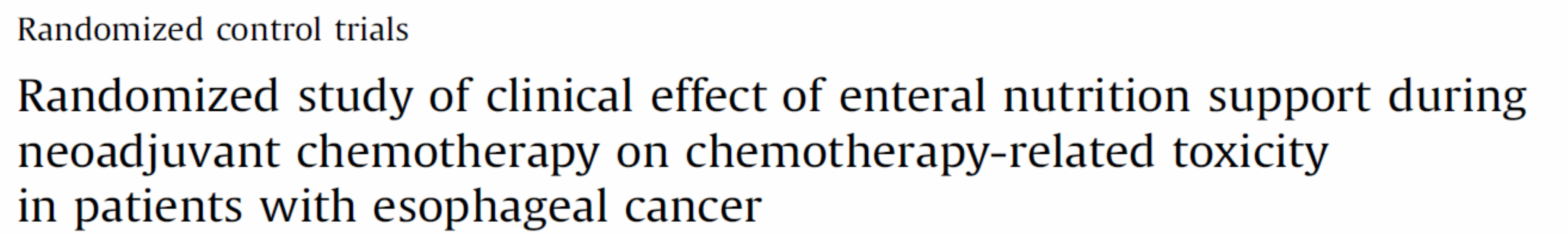
Kiss NK[1], Krishnasamy M, Isenring EA.

⊕ **Author information**

Abstract

The prevalence of malnutrition in lung cancer patients across a variety of treatment modalities and disease stages ranges from 45% to 69%. Malnutrition is associated with poorer clinical outcomes in cancer patients. This systematic review examined whether dietary counseling or oral supplements during chemotherapy and/or radiotherapy in patients with lung cancer affect patient or clinical outcomes. Relevant nutrition intervention studies from 1980 to March 2012 were identified. Articles meeting predetermined inclusion/exclusion criteria were critically appraised and included in the review. The outcomes of interest included dietary intake, weight, nutritional status, quality of life, functional status, treatment response, and survival. Five eligible studies were identified including 3 randomized controlled trials, 1 historical cohort, and 1 case series. These studies suggest dietary counseling improves energy and protein intake during chemotherapy in patients with lung cancer but has no benefit to other outcomes during chemotherapy. There is insufficient evidence regarding the effect on patient or clinical outcomes during radiotherapy. Randomized trials examining dietary counseling in patients with lung cancer during radiotherapy are required.

Adequate Ernährungstherapie = reduzierte Toxizität?



Randomized control trials

Randomized study of clinical effect of enteral nutrition support during neoadjuvant chemotherapy on chemotherapy-related toxicity in patients with esophageal cancer

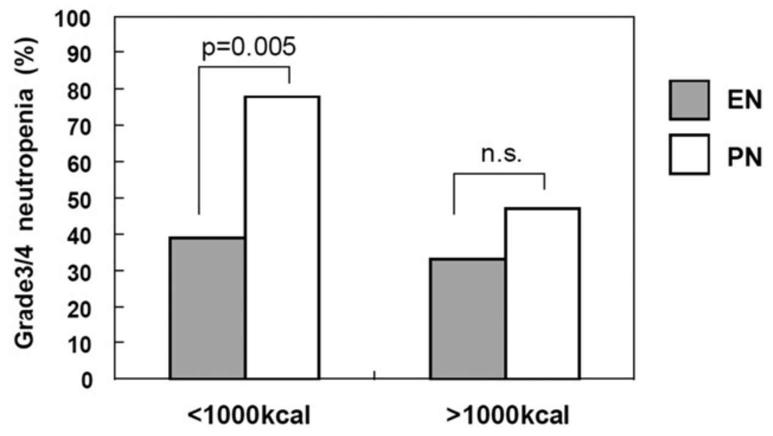
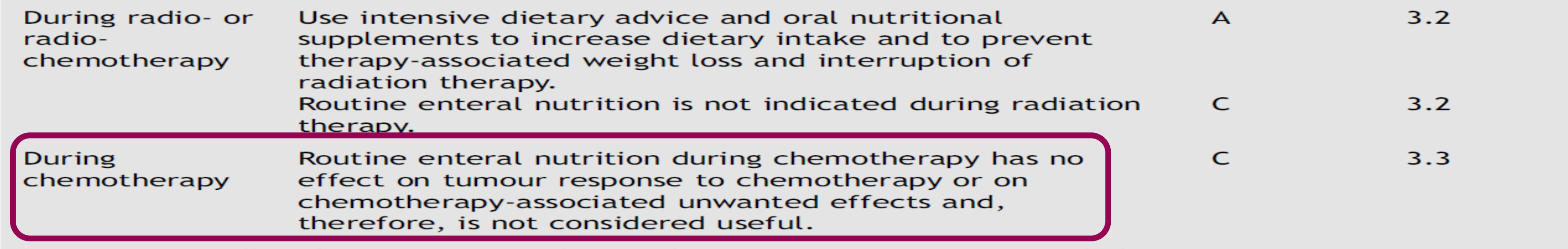


Fig. 4. The incidence of grade3/4 neutropenia in patients who consumed less than 1000 kcal/day of dietary intake (left), and those who consumed more than 1000 kcal/day of dietary intake (right). EN: enteral nutrition, PN: parenteral nutrition.

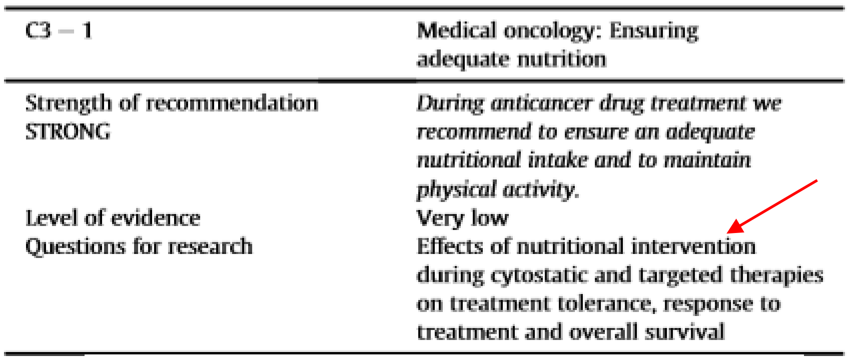
Miyata et al.; Clin Nutr. 2012 Jun;31(3):330-6
Hasenberg T et al.; Colorectal Dis. Oct 2010; 12:e190 -9

Adequate Ernährungstherapie = reduzierte Toxizität?

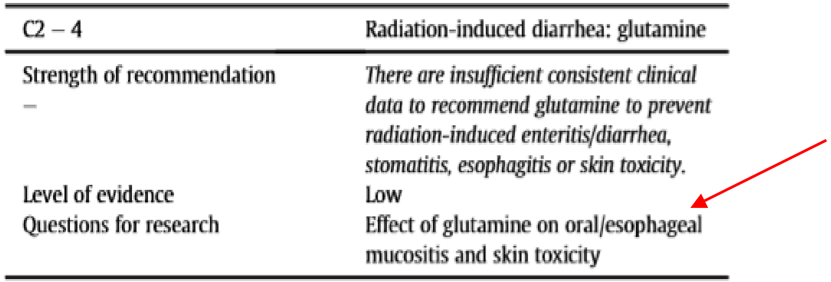


During radio- or radio-chemotherapy	Use intensive dietary advice and oral nutritional supplements to increase dietary intake and to prevent therapy-associated weight loss and interruption of radiation therapy.	A	3.2
	Routine enteral nutrition is not indicated during radiation therapy.	C	3.2
During chemotherapy	Routine enteral nutrition during chemotherapy has no effect on tumour response to chemotherapy or on chemotherapy-associated unwanted effects and, therefore, is not considered useful.	C	3.3
During stem cell transplantation	The routine use of enteral nutrition is not recommended. If oral intake is decreased pare preferred to tube feeding in cer increased risk of haemorrhage a with enteral tube placement in thrombocytopenic patients).	C	3.4

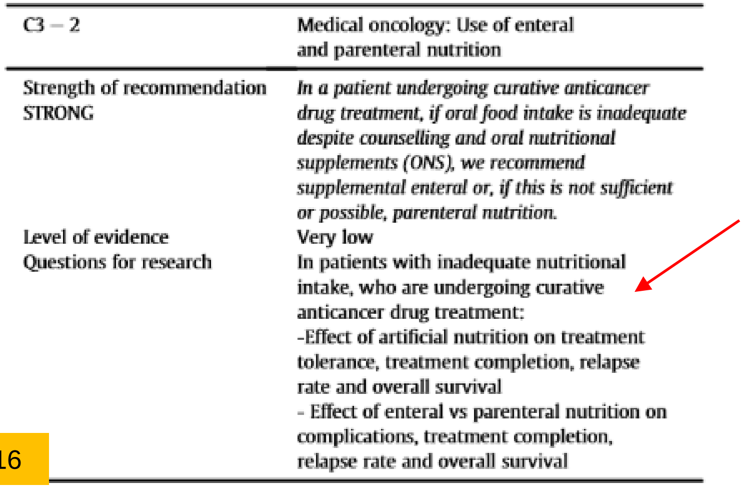
ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition 2006



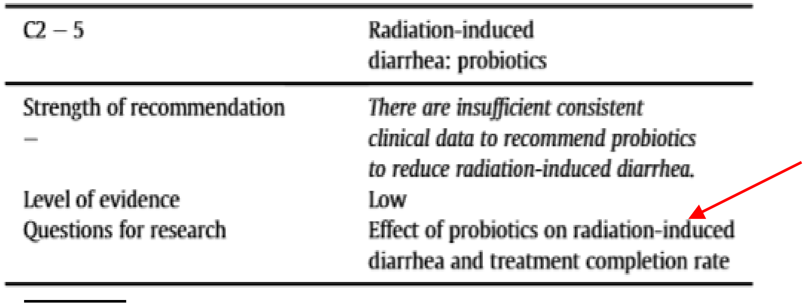
C3 – 1	Medical oncology: Ensuring adequate nutrition
Strength of recommendation STRONG	*During anticancer drug treatment we recommend to ensure an adequate nutritional intake and to maintain physical activity.*
Level of evidence	Very low
Questions for research	Effects of nutritional intervention during cytostatic and targeted therapies on treatment tolerance, response to treatment and overall survival



C2 – 4	Radiation-induced diarrhea: glutamine
Strength of recommendation –	*There are insufficient consistent clinical data to recommend glutamine to prevent radiation-induced enteritis/diarrhea, stomatitis, esophagitis or skin toxicity.*
Level of evidence	Low
Questions for research	Effect of glutamine on oral/esophageal mucositis and skin toxicity



C3 – 2	Medical oncology: Use of enteral and parenteral nutrition
Strength of recommendation STRONG	*In a patient undergoing curative anticancer drug treatment, if oral food intake is inadequate despite counselling and oral nutritional supplements (ONS), we recommend supplemental enteral or, if this is not sufficient or possible, parenteral nutrition.*
Level of evidence	Very low
Questions for research	In patients with inadequate nutritional intake, who are undergoing curative anticancer drug treatment: -Effect of artificial nutrition on treatment tolerance, treatment completion, relapse rate and overall survival - Effect of enteral vs parenteral nutrition on complications, treatment completion, relapse rate and overall survival



C2 – 5	Radiation-induced diarrhea: probiotics
Strength of recommendation –	*There are insufficient consistent clinical data to recommend probiotics to reduce radiation-induced diarrhea.*
Level of evidence	Low
Questions for research	Effect of probiotics on radiation-induced diarrhea and treatment completion rate

ESPEN Guidelines on nutrition in cancer patients, Clinical Nutrition 2016

Ziele der onkologischen Therapie

- ➢ **Verbesserung der «Quality of Life»** (Reduktion der Morbidität)

- Vermindert eine Mangelernährung die Lebensqualität?
- Wird die Lebensqualität durch eine Ernährungstherapie verbessert?

- ➢ **Verbesserung der Prognose** (Reduktion der Mortalität)

- Ist die Prognose von mangelernährten Pateinten/innen ungünstiger?
- Verbessert eine Ernährungstherapie die Prognose bzw. das Ueberleben?

Malnutrition = QoL ↓

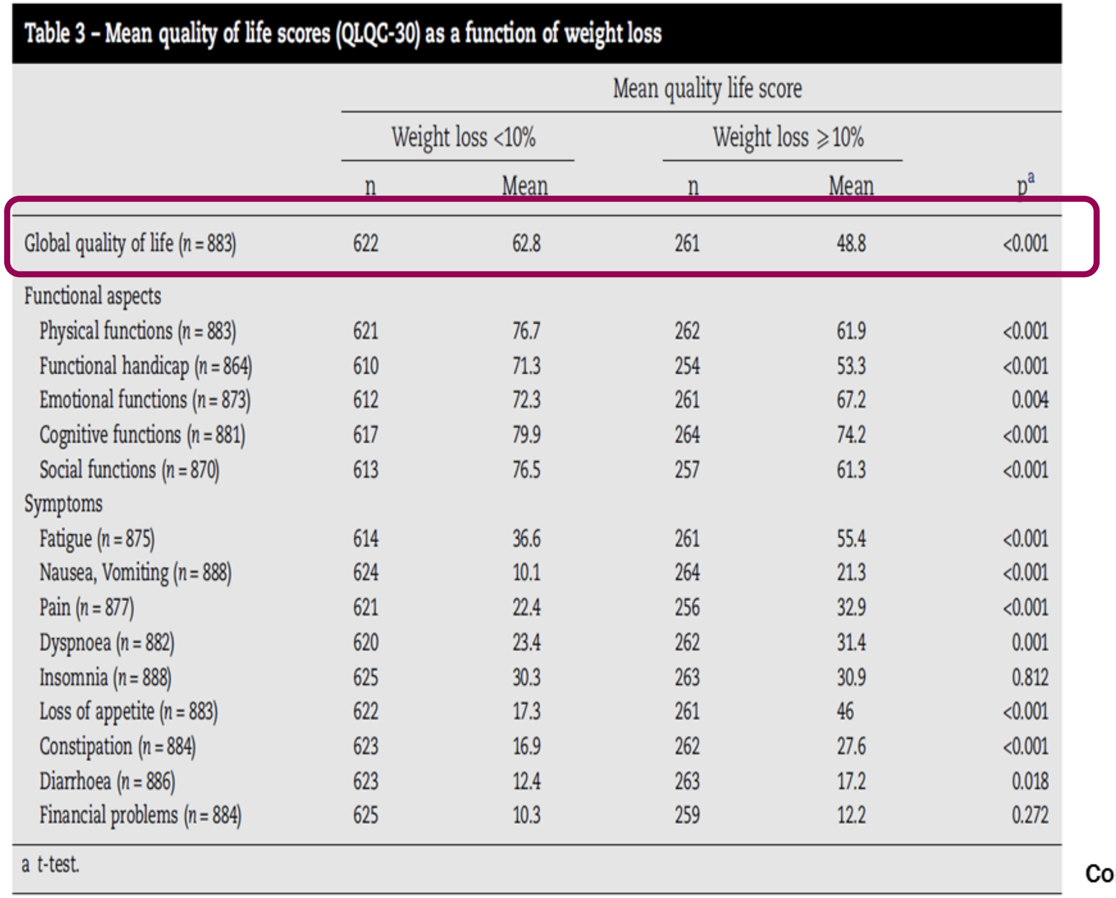


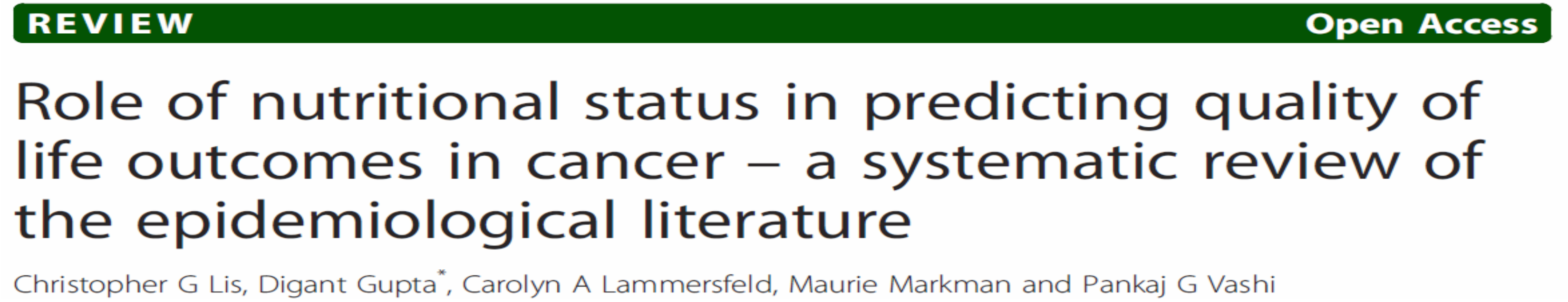
Table 3 – Mean quality of life scores (QLQC-30) as a function of weight loss

	Mean quality life score				
	Weight loss <10%		Weight loss ⩾10%		
	n	Mean	n	Mean	p[a]
Global quality of life (*n* = 883)	622	62.8	261	48.8	<0.001
Functional aspects					
Physical functions (*n* = 883)	621	76.7	262	61.9	<0.001
Functional handicap (*n* = 864)	610	71.3	254	53.3	<0.001
Emotional functions (*n* = 873)	612	72.3	261	67.2	0.004
Cognitive functions (*n* = 881)	617	79.9	264	74.2	<0.001
Social functions (*n* = 870)	613	76.5	257	61.3	<0.001
Symptoms					
Fatigue (*n* = 875)	614	36.6	261	55.4	<0.001
Nausea, Vomiting (*n* = 888)	624	10.1	264	21.3	<0.001
Pain (*n* = 877)	621	22.4	256	32.9	<0.001
Dyspnoea (*n* = 882)	620	23.4	262	31.4	0.001
Insomnia (*n* = 888)	625	30.3	263	30.9	0.812
Loss of appetite (*n* = 883)	622	17.3	261	46	<0.001
Constipation (*n* = 884)	623	16.9	262	27.6	<0.001
Diarrhoea (*n* = 886)	623	12.4	263	17.2	0.018
Financial problems (*n* = 884)	625	10.3	259	12.2	0.272

a t-test.

Correia MI et al.; Clin Nutr 2003 Jun;22(3):235-9

Malnutrition = QoL ↓

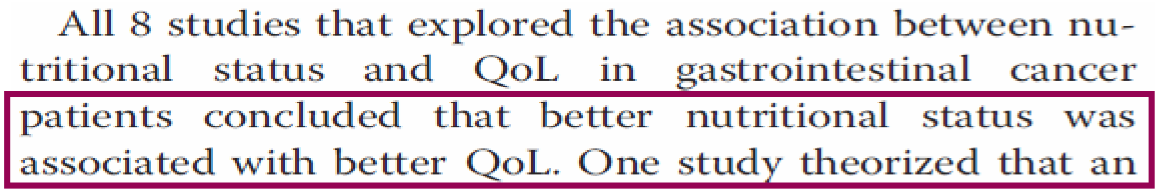


REVIEW **Open Access**

Role of nutritional status in predicting quality of life outcomes in cancer – a systematic review of the epidemiological literature

Christopher G Lis, Digant Gupta*, Carolyn A Lammersfeld, Maurie Markman and Pankaj G Vashi

- Erhebungsbögen
- Hospitalisationen/Re-
- Komplikationsrate
- Performance Status
- Etc.



All 8 studies that explored the association between nutritional status and QoL in gastrointestinal cancer patients concluded that better nutritional status was associated with better QoL. One study theorized that an

Lis et al. Nutrition Journal 2012, 11:27

Nutritional intervention = QoL↑

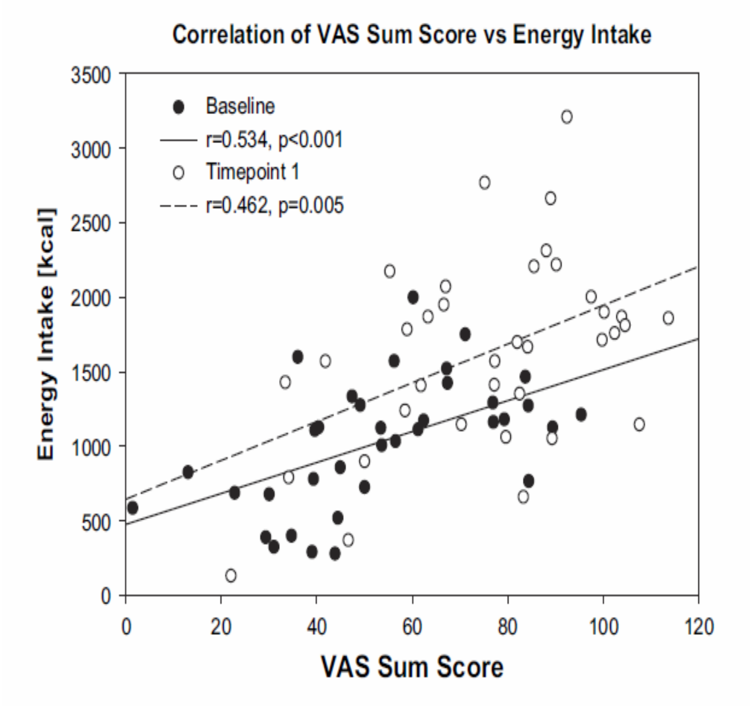


Fig. 4. Linear regression (Spearman's correlation, $P < 0.001$) of quality of life measured by VAS and energy intake at time points 0 (closed circles) and 1 (open circles). VAS, visual analog scale.

U. Rüfenacht et al. Nutrition 26 (2010) 53–60

Ja!

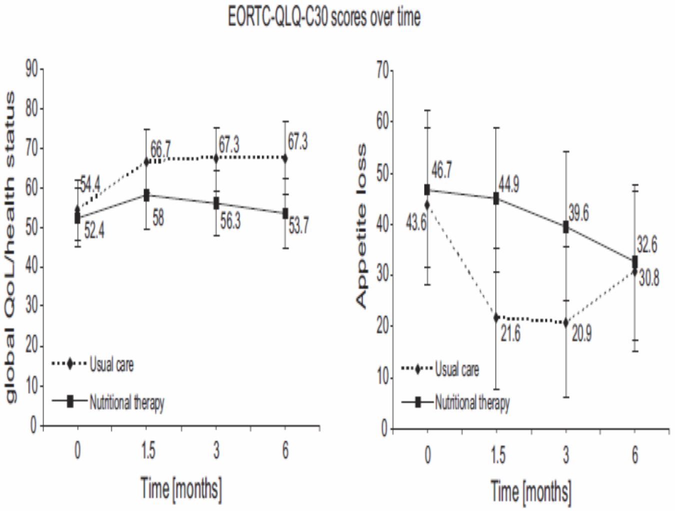


Fig. 3. Baseline and follow-up scores for global QoL/health status and the appetite loss assessed by EORTC-QLQ-C30. A higher score on global QoL/health status indicate better functioning, whereas higher scores on symptom scales (i.e., appetite loss) denote impaired functioning. Average scores for global QoL/health status: Nutritional therapy group < usual care group ($P = 0.046$).

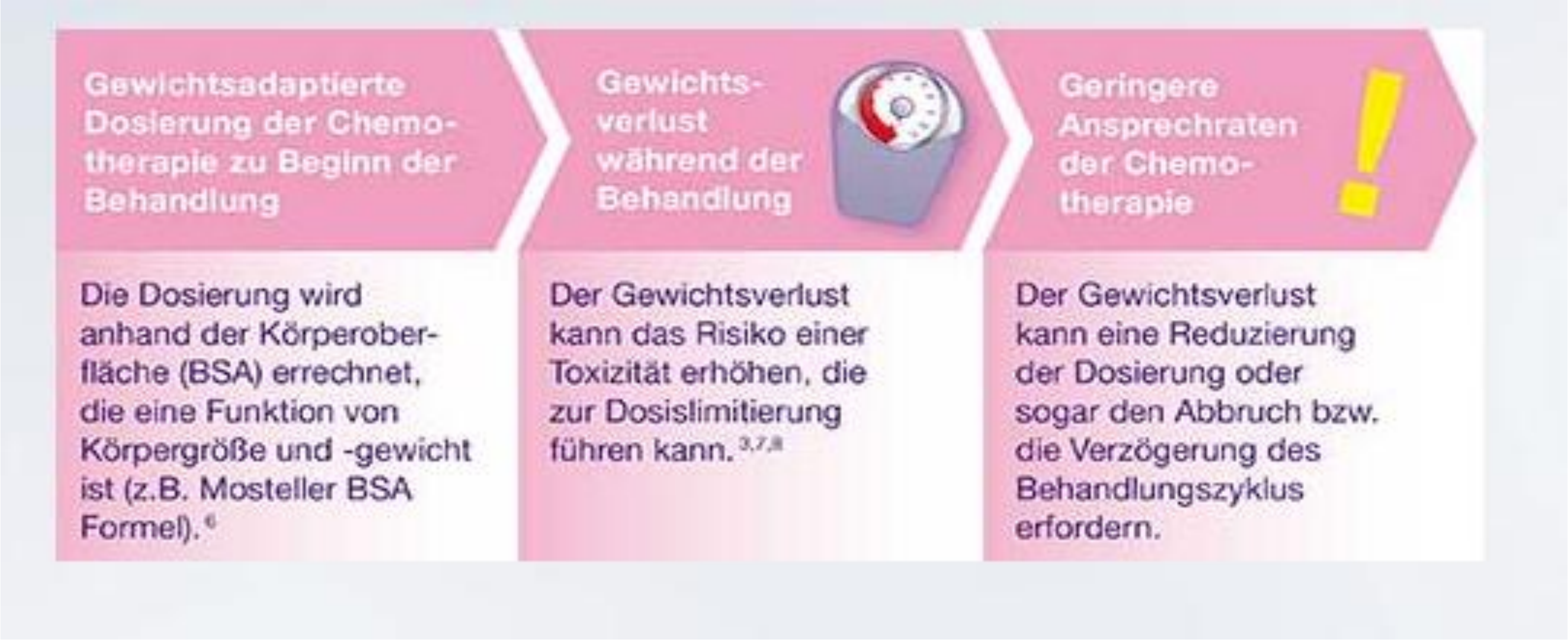
Conclusions: Individual nutritional counseling significantly and positively influenced energy and protein intake, but did not improve nutritional or physical outcome or quality of life. These results indicate that nutritional therapy alone is of limited efficacy in cancer patients whose nutritional status has already deteriorated.

Uster AM et al.; Nutrition 29 (2013):1342-9

=>früher Beginn scheint wichtig zu sein!

Mindert Malnutrition die Wirksamkeit der Chemotherapie? Outcome↓?

Theorie:



Gewichtsadaptierte Dosierung der Chemotherapie zu Beginn der Behandlung

Die Dosierung wird anhand der Körperoberfläche (BSA) errechnet, die eine Funktion von Körpergröße und -gewicht ist (z.B. Mosteller BSA Formel).[6]

Gewichtsverlust während der Behandlung

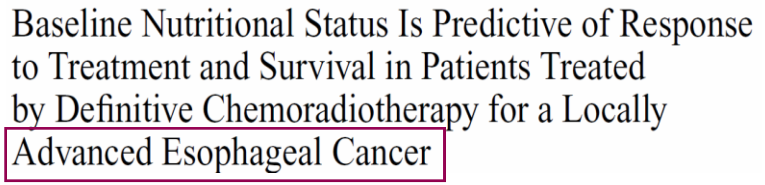
Der Gewichtsverlust kann das Risiko einer Toxizität erhöhen, die zur Dosislimitierung führen kann.[3,7,8]

Geringere Ansprechraten der Chemotherapie

Der Gewichtsverlust kann eine Reduzierung der Dosierung oder sogar den Abbruch bzw. die Verzögerung des Behandlungszyklus erfordern.

www.fortimel.de

Mindert Malnutrition die Wirksamkeit der Chemotherapie? Outcome↓?



Baseline Nutritional Status Is Predictive of Response to Treatment and Survival in Patients Treated by Definitive Chemoradiotherapy for a Locally Advanced Esophageal Cancer

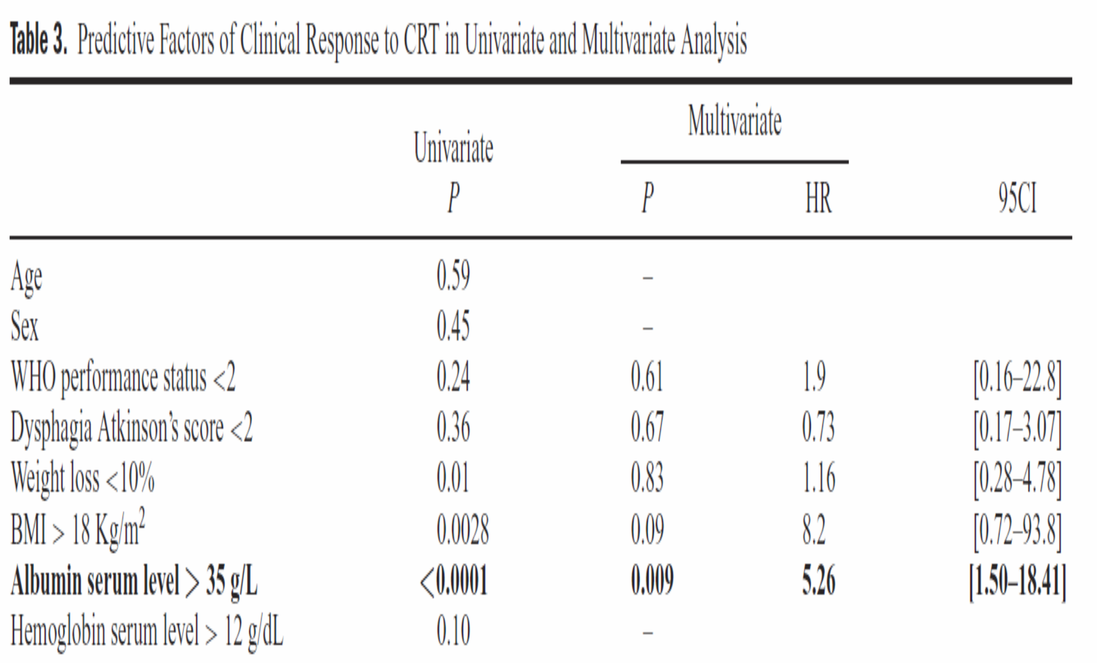


Table 3. Predictive Factors of Clinical Response to CRT in Univariate and Multivariate Analysis

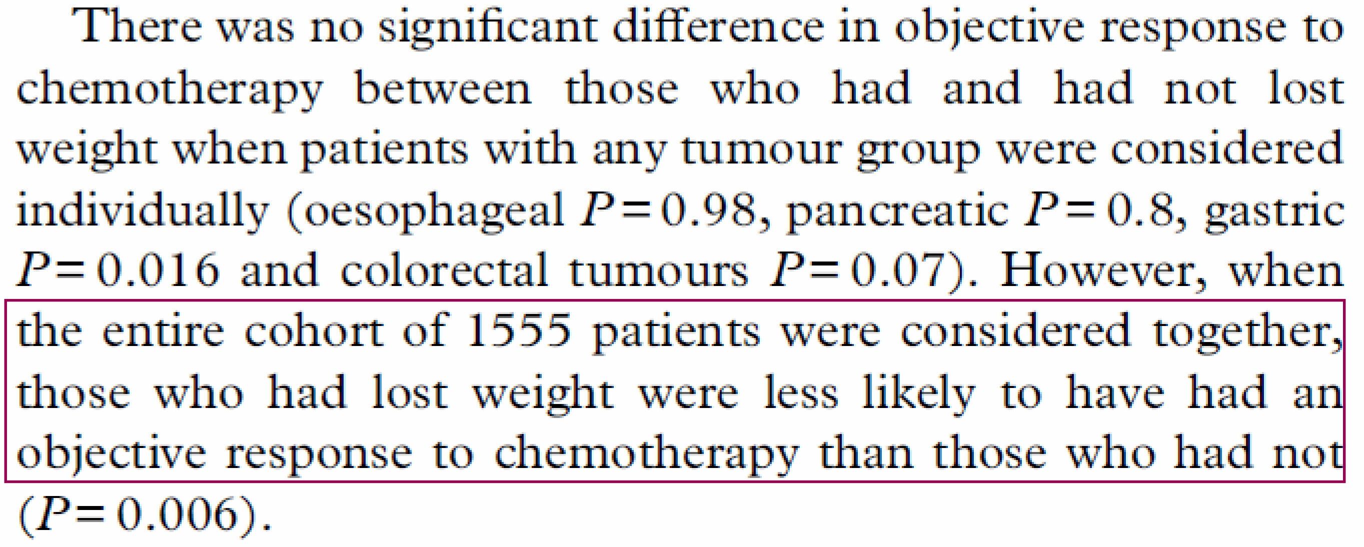
	Univariate	Multivariate		
	P	*P*	HR	95CI
Age	0.59	–		
Sex	0.45	–		
WHO performance status <2	0.24	0.61	1.9	[0.16–22.8]
Dysphagia Atkinson's score <2	0.36	0.67	0.73	[0.17–3.07]
Weight loss <10%	0.01	0.83	1.16	[0.28–4.78]
BMI > 18 Kg/m^2	0.0028	0.09	8.2	[0.72–93.8]
Albumin serum level > 35 g/L	**<0.0001**	**0.009**	**5.26**	**[1.50–18.41]**
Hemoglobin serum level > 12 g/dL	0.10	–		

- Retrospektive Studie
- 105 Patienten
- Cisplatin + RT
- Clinical response = 2 Monate nach Therapieende (Endoskopie und CT)

Di Fiore F et al.; Am J Gastroenterol 2007; 102:2557-63

Mindert Malnutrition die Wirksamkeit der Chemotherapie? Outcome↓?

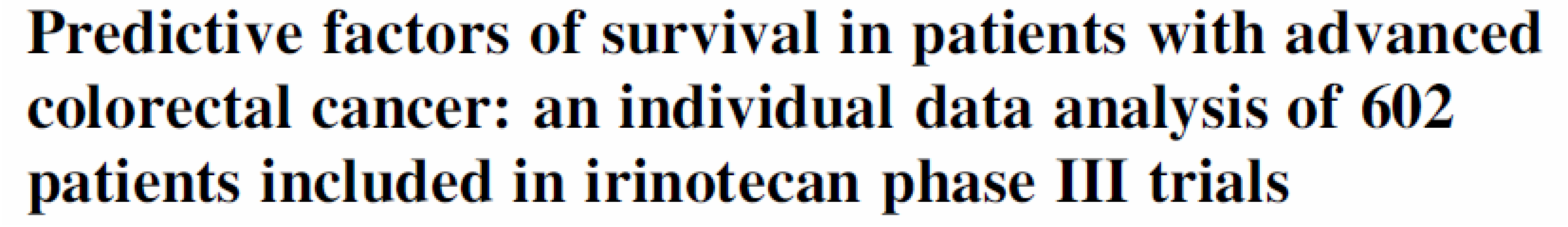
- ➢ Retrospektive Analyse prospektiv gesammelter Daten
- ➢ Gastrointestinale Malignome
- ➢ 1555 Patienten/innen



There was no significant difference in objective response to chemotherapy between those who had and had not lost weight when patients with any tumour group were considered individually (oesophageal $P = 0.98$, pancreatic $P = 0.8$, gastric $P = 0.016$ and colorectal tumours $P = 0.07$). However, when the entire cohort of 1555 patients were considered together, those who had lost weight were less likely to have had an objective response to chemotherapy than those who had not ($P = 0.006$).

Andreyev HJM. Et al:; European Journal of Cancer, Vol. 34, No. 4, pp. 503±509, 1998

Malnutition = Outcome↓?



Predictive factors of survival in patients with advanced colorectal cancer: an individual data analysis of 602 patients included in irinotecan phase III trials

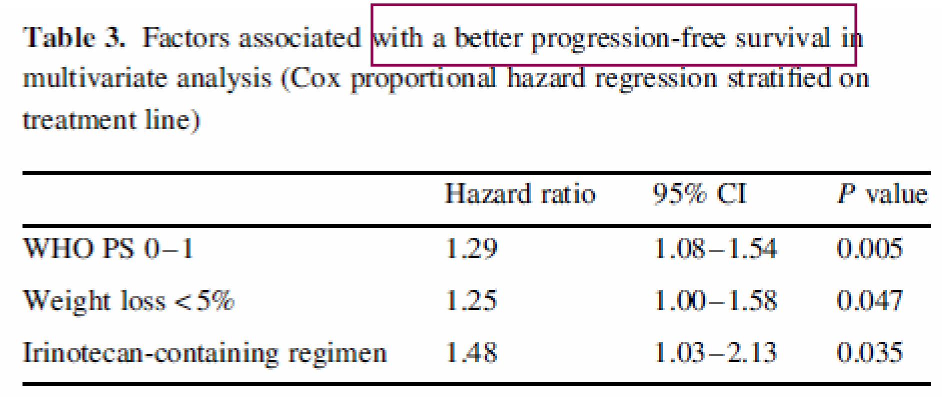


Table 3. Factors associated with a better progression-free survival in multivariate analysis (Cox proportional hazard regression stratified on treatment line)

	Hazard ratio	95% CI	*P* value
WHO PS 0–1	1.29	1.08–1.54	0.005
Weight loss <5%	1.25	1.00–1.58	0.047
Irinotecan-containing regimen	1.48	1.03–2.13	0.035

- Retrospektive Analyse
- 602 Patienten aus zwei Phase III Studien

Mitry E et al.; Ann Oncol 2004;15:1013-7

Malnutition = Outcome↓?

- 227 Patienten/innen
- Prospektiv erhobene Daten
- 40,5% kachektisch (tiefes Protein, Albumin und Hb)

Kachexie als Folge eines fortgeschritteneren Tumorleidens

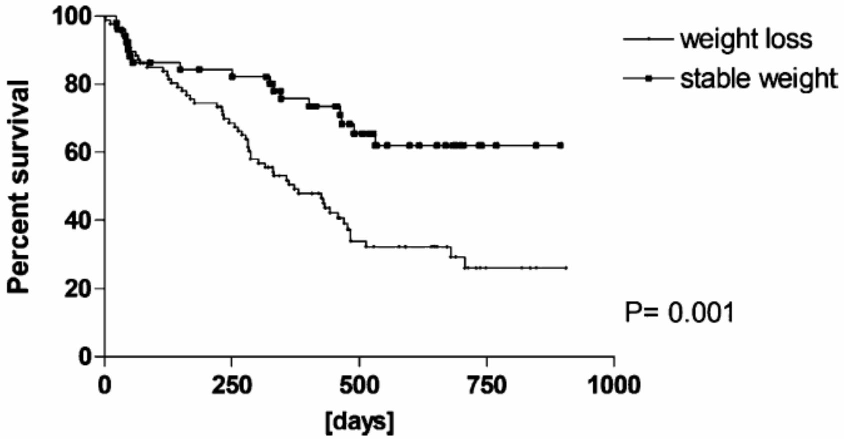
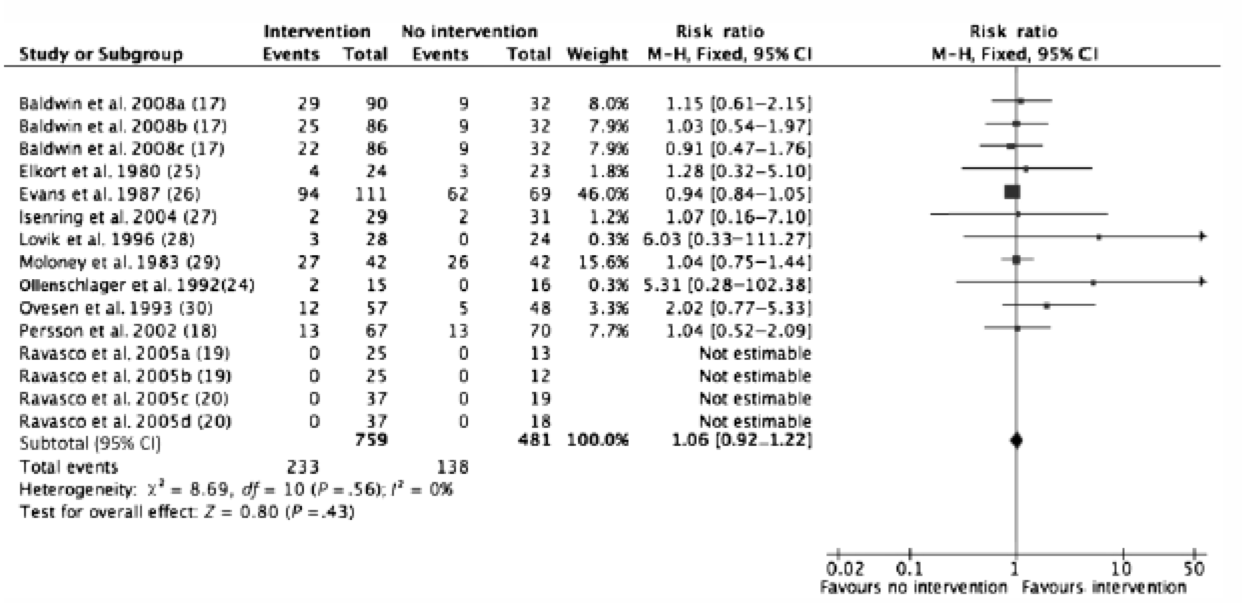


Figure 3 Kaplan–Meier survival curves in resectable pancreatic cancer patients with preoperative weight loss and resectable pancreatic cancer patients with stable weight.

Bachmann et al.; J Gastrointest Surg (2008) 12:1193–1201

Nutrition = Outcome ↑?

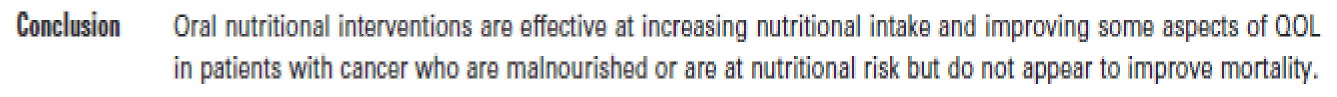


	Intervention		No intervention			Risk ratio
Study or Subgroup	**Events**	**Total**	**Events**	**Total**	**Weight**	**M-H, Fixed, 95% CI**
Baldwin et al. 2008a (17)	29	90	9	32	8.0%	1.15 [0.61–2.15]
Baldwin et al. 2008b (17)	25	86	9	32	7.9%	1.03 [0.54–1.97]
Baldwin et al. 2008c (17)	22	86	9	32	7.9%	0.91 [0.47–1.76]
Elkort et al. 1980 (25)	4	24	3	23	1.8%	1.28 [0.32–5.10]
Evans et al. 1987 (26)	94	111	62	69	46.0%	0.94 [0.84–1.05]
Isenring et al. 2004 (27)	2	29	2	31	1.2%	1.07 [0.16–7.10]
Lovik et al. 1996 (28)	3	28	0	24	0.3%	6.03 [0.33–111.27]
Moloney et al. 1983 (29)	27	42	26	42	15.6%	1.04 [0.75–1.44]
Ollenschlager et al. 1992(24)	2	15	0	16	0.3%	5.31 [0.28–102.38]
Ovesen et al. 1993 (30)	12	57	5	48	3.3%	2.02 [0.77–5.33]
Persson et al. 2002 (18)	13	67	13	70	7.7%	1.04 [0.52–2.09]
Ravasco et al. 2005a (19)	0	25	0	13		Not estimable
Ravasco et al. 2005b (19)	0	25	0	12		Not estimable
Ravasco et al. 2005c (20)	0	37	0	19		Not estimable
Ravasco et al. 2005d (20)	0	37	0	18		Not estimable
Subtotal (95% CI)		**759**		**481**	**100.0%**	**1.06 [0.92_1.22]**
Total events	233		138			

Heterogeneity: $\chi^2 = 8.69$, $df = 10$ ($P = .56$); $I^2 = 0\%$

Test for overall effect: $Z = 0.80$ ($P = .43$)

Risk ratio
M-H, Fixed, 95% CI
0.02
0.1
1
10
50
Favours no intervention
Favours intervention



Conclusion Oral nutritional interventions are effective at increasing nutritional intake and improving some aspects of QOL in patients with cancer who are malnourished or are at nutritional risk but do not appear to improve mortality.

Baldwin C et al.; J Natl Cancer Inst 2012;104:371–385

Stellenwert der Ernährungsberatung/- therapie

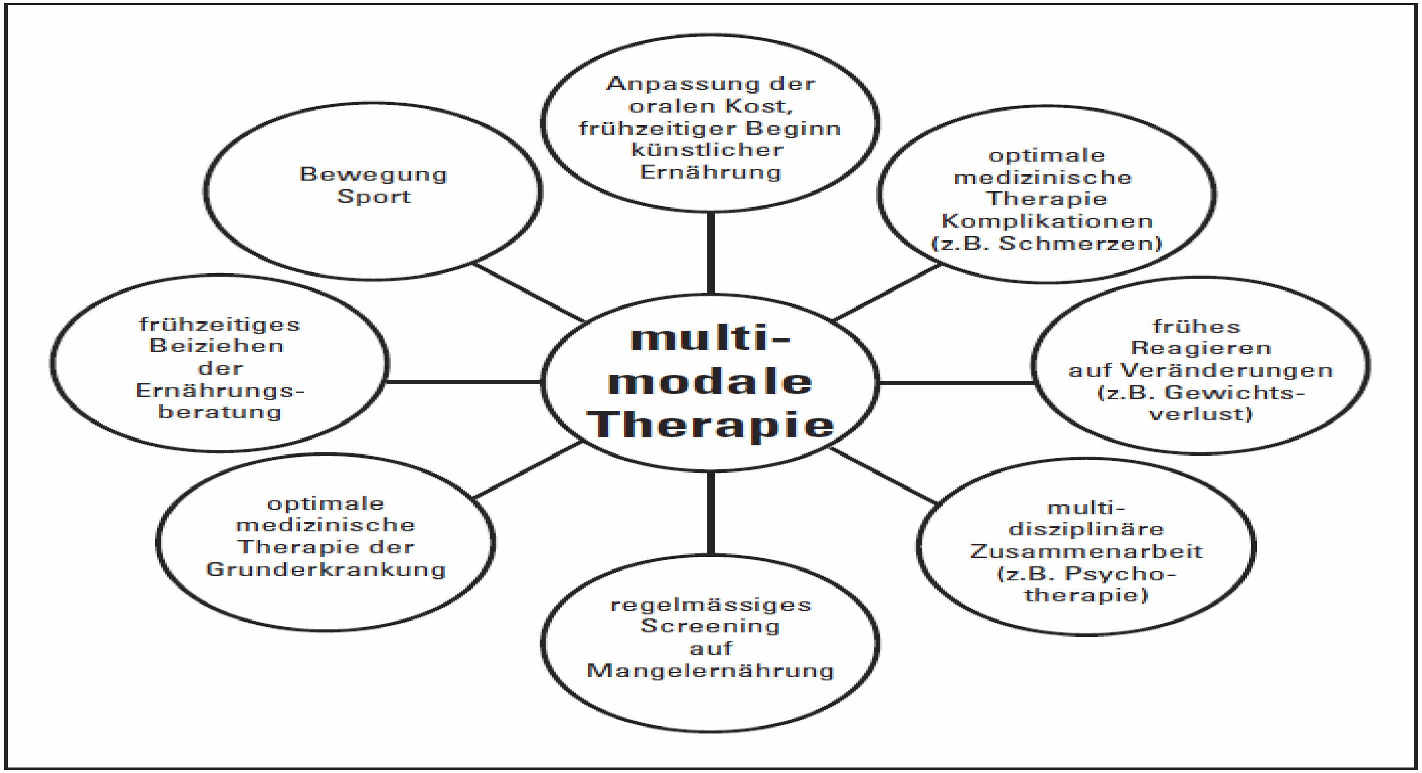

multi-modale Therapie
Anpassung der oralen Kost, frühzeitiger Beginn künstlicher Ernährung
optimale medizinische Therapie Komplikationen (z.B. Schmerzen)
frühes Reagieren auf Veränderungen (z.B. Gewichts-verlust)
multi-disziplinäre Zusammenarbeit (z.B. Psycho-therapie)
regelmässiges Screening auf Mangelernährung
optimale medizinische Therapie der Grunderkrankung
frühzeitiges Beiziehen der Ernährungs-beratung
Bewegung Sport

Abbildung 2: Multimodales Therapiekonzept mit Bezug auf die ernährungsmedizinische Betreuung palliativer Patienten

Aeberhard C., Stanga Z. Ernährung in der Palliativmedizin;
Schweizer Zeitschrift für Ernährungsmedizin, 01:2014; 10-15

Take Home Messages

Frage…..	**Antwort…..**
Mangelernährung bei Krebspatienten	häufig
Therapietoxizität fördert Mangelernährung	Ja
Malnutrition = Therapietoxiziztät↑	unklar
Ernährungstherapie = Therapietoxizität↓	unklar
Mangelernährung = QoL↓	Ja
Ernährungstherapie =QoL↑	Ja
Mangelernährung = Prognose↓	Whs Ja
Ernährungstherapie= Prognose↑	Eher Nein

Vielen Dank

Zytostatikum:
Docetaxel - Pazifische Eibe (Taxus brevifolia)

Oh, Mann...
Ich HASSE
Fast Food!!

Zytostatikum:
Trabectedin - Extrakt der Seescheide
(Ecteinascidia turbinata)