

PROSPERITY trial

Koen de Heer

November 3, 2019

Outline

- 1 Inleiding - Hoge dosis chemotherapie
- 2 Studie-ontwerp backbone-studie
- 3 Onderzoeksalliantie
- 4 Beoogde artikelen

Inleiding - Hoge dosis chemotherapie

Veel toegepast

- curatief: acute leukemie en lymfeklierkanker (BEAM, 7+3)
- long term survival: multipel myeloom (HDM)

Lange termijn-toxiciteit

- afname conditie en spierkracht, moeheid
- functionele beperkingen
- verlies van kwaliteit van leven

Achtergrond

Afname orale intake

- Mucositis / Chemotherapie-geïnduceerde emesis
- Veranderde smaak / Afname eetlust
- Malabsorptie bij diarree

Gevolgen

- Afweer / Wondgenezing / Voorkomen decubitus
- Afname cardiopulmonale capaciteit door minder spiermassa
- Herstel bij ziekte / Mortaliteit
- Recidiefkans?

Agressieve voeding op IC de norm

Voeding en gezondheid – enterale voedingstherapie bij intensiverepatiënten

F.M.P.VAN HAREN, H.M.OUDEMANS-VAN STRAATEN, E.M.H.MATHUS-VLIEGEN, R.TEPASKE EN
J.G.VAN DER HOEVEN

Voeding is een essentieel onderdeel van de behandeling van de intensivere(IC-)patiënt, met effecten op morbiditeit en sterfte. Het doel van voeden is het leveren van vitale brandstof en essentiële nutriënten, het verminderen van de katabole en hypermetabole stressrespons, het moduleren van de immunrespons en uiteindelijk het verbeteren van de prognose.

Ondervoeding is een onderbelicht, maar veelvoorkomend probleem bij patiënten in het ziekenhuis, met een

VieCuri Medisch Centrum voor Noord-Limburg, afd. Intensive Care, Postbus 1926, 5900 BX Venlo.
Hr.F.M.P.van Haren, internist-intensivist.

Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, afd. Intensive Care, Amsterdam.

Mw.dr.H.M.Oudemans van Straaten, internist-intensivist.

Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, Amsterdam.

Afd. Maag-, Darm- en Leverziekten: mw.prof.dr.E.M.H.Mathus-Vliegen, maag-darm-leverarts.

Afd. Intensive Care: hr.R.Tepaske, anesthesioloog-intensivist.

Universitair Medisch Centrum St Radboud, afd. Intensive Care, Nijmegen.

Hr.prof.dr.J.G.van der Hoeven, internist-intensivist.

Correspondentieadres: hr.F.M.P.van Haren (fvanharen@mac.com).

1086

Ned Tijdschr Geneeskd 2004 29 mei;148(22)

SAMENVATTING

– Voedingstherapie bij intensivere(IC-)patiënten heeft gunstige effecten op morbiditeit en sterfte.

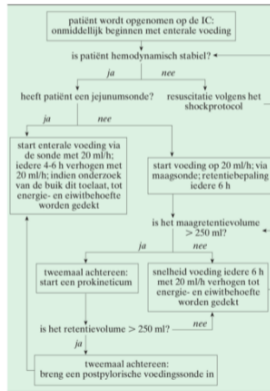
– Enterale voeding verdient de voorkeur boven parenterale. Slechts perforatie of totale obstructie van het maag-darmstelsel, bewezen darmischemie en toxisch megacolon zijn absolute contra-indicaties voor enterale voeding.

– Vroeg starten met enterale voeding leidt tot een afname van het aantal infecties en tot een kortere opnameduur in het ziekenhuis.

– Immunonutritie is voeding die verrijkt is met specifieke bestanddelen met als doel de immunrespons te moduleren. Het gebruik van immunonutritie heeft met name bij chirurgische IC-patiënten een gunstig effect op de identiteit van infecties, de beademingsduur en de opnameduur in het ziekenhuis.

– Het toevoegen van glutamine aan parenterale voeding zou kunnen leiden tot een afname van de sterfte ten opzichte van standaard parenterale voeding.

– Het implementeren van een voedingsprotocol op de IC-afdeling, met speciale aandacht voor de behandeling van een vertraagde maagontlediging, is kosteneffectief en leidt tot een verbetering van voedingsparameters.



Potentiële nadelen

- Complicaties CVL: infectie, trombose
- Leverproefstoornissen, hyperglycemie (Sheehan, 1991)
- Kosten en extra werk verpleging
- Mogelijk geen anabole respons
- Evt. overvulling en elektrolytstoornissen

Latere hervatting voeding

- Afname hongergevoel (Charuhas, 1997)
- Atrofie darmmucosa met verlies barrierefunctie: infecties (Sheehan, 1991)

Atrofie darmmucosa met verlies barrierefunctie

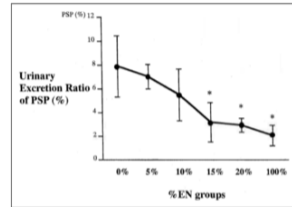
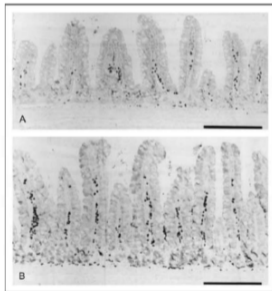
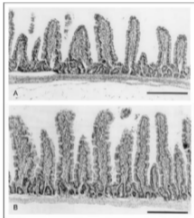
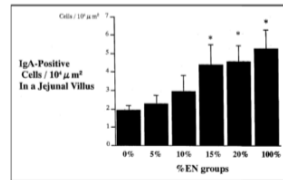


Fig. 1. Urinary excretion ratio of phenolsulphthalein (PSP). The urinary excretion ratio of PSP was significantly reduced in the 15%, 20%, and 100% EN groups compared with the 0%, 5%, and 10% EN groups. Data were all significant by the *t*-test. Data are expressed as mean \pm SD.



Autologe stamceltransplantatie

Verminderde intake

- soms tot 1-3 maanden na de behandeling (Andersson?)
- tijdens opname: gemiddeld verlies van >5% gewicht (Lazarow) en >2 kg lean body mass middels Bod Pod (Hung)
- NL auto-SCT patienten melden frequent chronische spierzwakte (Braamse)

Waarde voedingsinterventie: knowledge gap

- geen studies van hoge kwaliteit / grote omvang / met homogene groepen
- UpToDate: "... further studies will be required to determine whether TPN should be used ..."

Autologe stamceltransplantatie - Wel bemoedigende kleine studies

Kiss et al: Snelle orale voedingsondersteuning

- randomisatie van 50 patiënten tussen snelle ondersteuning middels orale voeding (<80% van voorspeld voedingsbehoefte) versus late ondersteuning (<50%)
- resultaten: 0% versus 3,5% gewichtsverlies
 - weerstand patiënten en dokters tegen snelle orale voeding (24% incompliance)
- geen effect op lean body mass en QoL
- beperkingen: kleine omvang

TPV

- effecten beschreven op: OS / PFS (positief), infectieuze uitkomsten (negatief), voedingsparameters (positief)

Hypothese

Dagelijkse praktijk in NL

- zeer wisselend, bijv.
 - AUMC: bij $>10\%$ gewichtsverlies
 - UMCN (Van Groningen): iedereen die een verminderde intake heeft krijgt TPV
- voornamelijk terughoudend beleid

Hypothese

- snelle voedingsondersteuning met een belangrijke rol voor TPV (en inspanning) leidt tot betere uitkomsten dan terughoudend beleid:
 - minder gewichtsverlies, minder spierverlies en beter functioneel herstel
 - geen relevante toename infectieuze problemen

Studie-ontwerp

gerandomiseerde niet-geblindeerde multi-center studie

inclusie-criteria:

- autologe stamceltransplantatie
- intensieve chemotherapie voor AML

randomisatie

- voor opname (voor evt. functionele baseline metingen door onderzoeksassistent)

Study arms

A. snelle voedingsondersteuning

- indien calorische inname $< 80\%$ benodigd > 24 uur
- gemeten middels te valideren korte vragenlijst (de "screener"), en
 - indien mogelijk "Eetmeter"
- bij geen verbetering tot $> 80\%$ binnen 2 dagen: start TPV
- tot calorische inname $> 80\%$

B- standaardzorg

- in principe geen TPV, tenzij
 - > 10 kg weight loss
 - ...

Primaire uitkomstmaat

Voorstel

- haalbare en gevoelige maat met kleine SD
- aantal dagen koorts vanaf stamcelinfusie tot repopulatie

Alternatieven:

- spiermassa als gemteen middels CT/DXA en centrale review
- knijpkracht zoals gemeten door research VPK of hematoloog (of AIO indien mogelijk)
- gewicht 3 maanden post-stamceltransplantatie

Secundaire uitkomstmaten

- voedingsgerelateerd
 - dagen zonder enterale voeding
 - protein screener
 - voedingsinname
 - stikstofbalans / energieverbruik
 - bio-impedantie
- complicaties TPV
 - incidentie diabetes
 - incidentie leverproefstoornis:
 - medicatieverandering
 - vetvrije TPV
- algemene uitkomsten
 - dagen opname
 - OS / PFS
 - QoL
 - medicatiegebruik
 - pijnstilling, loperamide, antiemetica, antibiotica
- infectieus
 - positieve bloedkweken

Secundaire uitkomstmaten

- Health care costs
- Microbioom
 - the influence of: diet (milk), antibiotics, TPN, mucositis
 - predictor of outcomes
 - feasibility of intervention after interim analysis
- functioneel herstel
 - na 3 maanden en 1 jaar
 - gewicht
 - knijpkracht
 - DXA / CT
 - chair stand test
 - loopsnelheid
- benchmarking
 - ijs
 - neussonde
 - amfotericine B

Door perifere ziekenhuizen gedragen onderzoek

- rond continu evoluerende trial
- met side studies in één of meer centra
 - t.b.v. bijv. opleiding verpleegkundigen en dietisten
- sectie Voeding van afdeling Gezondheidswetenschappen van de VU
 - universitair docent dr. Wijnhoven
 - beursaanvraag
 - methodologische en statistische ondersteuning
 - expertise gebied van voeding

Beogde artikelen

- Design paper
- Main paper with subgroup analyses ("severe mucositis" defined by citrulline)
- Qualitative research / Benchmarking
- Follow-up analyses
- Validation of short questionnaire
- Bio-impedance
- Cost effectiveness
- Microbiome
- Energy expenditure / Nitrogen balance / Protein intake
- Prediction of patient outcomes
 - Influence of local practices, such as amphotericine B
 - Functional status pre-transplantation