

PROSPERITY trial

Koen de Heer

November 9, 2019

Achtergrond hypothese: afname intake door HD chemotherapie

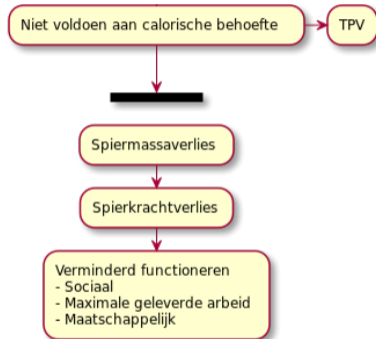
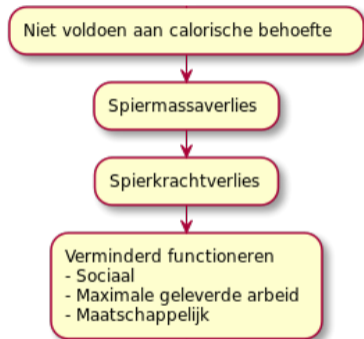
- ▶ Mucositis:
 - ▶ Pijn in mond, slikken, buik
 - ▶ Misselijkheid en overgeven (ook door chemotherapie, psychisch)
 - ▶ Malabsorptie bij diarree
- ▶ Veranderde smaak en afname eetlust



En mogelijk ook

- ▶ Verminderde afweer
- ▶ Grotere recidiefkans: OS, PFS
- ▶ Slechtere wondgenezing
- ▶ Trager herstel met oog op recidief
- ▶ Cardiopulmonale capaciteit ↓

Achtergrond hypothese: afname intake door HD chemotherapie



Metten we dit ook? Na autologe stamceltransplantatie:

- ▶ intake minder tot 1-3 maanden na behandeling (Andersson)
- ▶ gemiddeld verlies $>5\%$ gewicht (Lazarow)
- ▶ >2 kg lean body mass middels Bodpod (Hung)
- ▶ na 3 maanden voor grootste gedeelte niet hersteld
- ▶ 66% NL patienten meldt chronische spierzwakte (Braamse)
- ▶ 40% NL patienten meldt deze klachten ook na 2,5 - 5,5 jaar

Voordelen late voedinginterventie met TPV

Toch geen anabole respons?

Effect vasten

- ▶ versterkt effect p53 in vitro
- ▶ potentiëert effect Sorafenib
- ▶ sensitisatie chemo en RT
 - ▶ OS ↑ ratten en muizen
 - ▶ DNA-schade L ↓ bij mensen
- ▶ ontwikkeling
 - ▶ caloric restriction mimetics
 - ▶ fasting-mimicking diets

Sneller hervatten orale voeding

- ▶ Minder darmatrofie en infecties

Bijwerkingen TPV

- ▶ Hyperglycemie
- ▶ Leverproefstoornis
- ▶ Elektrolytstoornis en overvulling
- ▶ Trombose en lijninfectie

Meer kosten en werk

Atrofie darmmucosa met verlies barrierefunctie

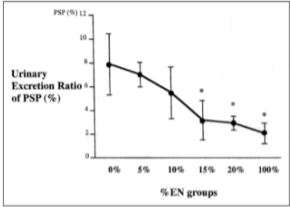
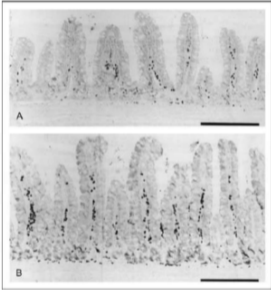
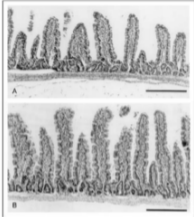
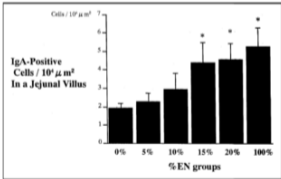


Fig. 1. Urinary excretion ratio of phenolsulphthalein (PSP). The urinary excretion ratio significantly reduced in the 15%, 20%, and 100% EN groups compared with the 0%, 5%, and 10% EN groups. Data were allis test. Data are expressed as mean \pm SD.



Geen studies verricht van hoge kwaliteit met grote omvang

TPV-richtlijnen hematologie

- ▶ UpToDate: "... further studies required..."
- ▶ ESPEN: research gap
- ▶ AMC: bij gewicht $>10\%$ ↓
- ▶ Radboud: iedereen (dag +4)
- ▶ Oncoline: >1 week geen voeding

TPV-richtlijnen IC

- ▶ VS/Canada: pas na week TPV
- ▶ ESPEN: <48 uur
- ▶ NTvG: zo snel mogelijk
- ▶ Pallialine: >1 week geen intake

Hypothese

- ▶ Snelle voedingsondersteuning met TPV leidt tot betere uitkomsten dan een terughoudend beleid met TPV
- ▶ Gemeten over alle uitkomstdimensies
- ▶ Zonder relevante toename van infectieuze problemen

Experimentele arm

- ▶ Geen van de armen is experimenteel
- ▶ Alle "standard-of-care"
- ▶ Gevoel: hypothese kan even goed waar als niet waar zijn

Ontwerp: niet-geblindeerde multicenter gerandomiseerde studie.

- ▶ R voor opname: functionele baseline metingen
- ▶ Arm A: late interventie met TPV
- ▶ Arm B: vroege interventie met TPV

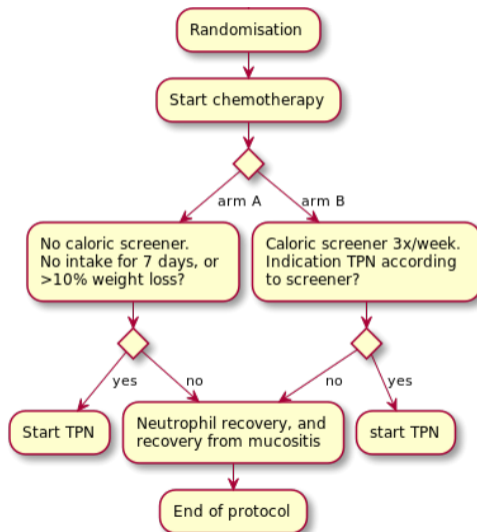
Inclusie-criteria

- ▶ inductietherapie acute leukemie (7+3)
- ▶ autologe stamceltransplantatie

Exclusie-criteria

- ▶ ondervoeding

Flowchart



Regel: bepaling calorische 24 uur-intake t.o.v. berekende vereiste

- ▶ 50-80% en geen verbetering tot >80% binnen 2 dagen: start TPV
- ▶ 0-50%: start TPV

Screeener

- ▶ INGESTA-VS
- ▶ Indien beter: Calori-meter

Stopregel

- ▶ tot calorische inname >80%

Dimensie	Uitkomstmaat	Placebo-effect	SD
1. Niet voldoen aan calorische behoefte	Gewicht	↓	↓
2. Spiermassaverlies	Spiermassa (CT of DXA)	↓	↓
3. Spierkrachtverlies	Knijpkracht CGA	↑	↑
4. Verminderd functioneren	KvL-vragenlijst	↑	↑

Voorstel:

- ▶ KvL meest relevant: primaire uitpunt (MFI-20)
- ▶ plus 2 gepowerde secundaire eindpunten: één moet ook positief zijn
 1. spiermassa
 2. knijpkracht

Doel	Methode
Positieve studie	<ol style="list-style-type: none">1. Ver uiteenliggende behandelarmen2. Harmonisatie voedingsprotocollen3. Uitkomstmaten met lage standaard deviatie
Practice-changing	<ol style="list-style-type: none">1. Relevante uitkomstmaten2. Voldoende power: analyse herhalen na inloopfase

Doel: 250-400 patiënten

Secundaire uitkomstmaten (1)

functioneel

- ▶ grip strength
- ▶ 30 second chair stand test
- ▶ gait speed

complicaties TPV, incidentie:

- ▶ diabetes
- ▶ trombose, lijninfectie
- ▶ overvulling, elektrolytstoornis
- ▶ leverproefstoornis: medicatieverandering, vetvrije TPV

algemeen

- ▶ dagen opname
- ▶ OS / PFS
- ▶ medicatiegebruik
 - ▶ pijnstilling, loperamide, antiemetica, antibiotica

infectieus

- ▶ positieve bloedkweken
- ▶ dagen koorts

Secundaire uitkomstmaten (2)

health care costs

- ▶ Euroqol 5D
- ▶ Modified RUD

benchmarking

- ▶ ijs
- ▶ neussonde
- ▶ amfotericine B

voedingsgerelateerd

- ▶ dagen zonder enterale voeding
- ▶ protein screener
- ▶ stikstofbalans / energieverbruik
- ▶ gewicht

QoL

- ▶ MFI-20
- ▶ EORTC-C30
- ▶ Euroqol 5D

	Before start high dose chemotherapy	From start chemotherapy	At discharge (after recovery of neutrophil count and mucositis)	3 months after last course high dose chemotherapy	1 year after last course high dose chemotherapy
Baseline characteristics*	X				
Body weight		daily	X	X	X
Length	X				
Nutritional screener		3x per week			
Mucositis score		3x per week			
Clinical parameters*			X		
QoL					
MFI-20	X			X	X
EORTC-C30	X			X	X
Euroqol 5D	X			X	X
Functional					
Grip strength	X			X	X
30 second chair stand test	?			X	X
Gait speed	?			X	X
Full body DXA	X			X	
Modified RUD	X			X	
Central lab for correlative studies	X			X	X

* See section "Study procedures / Required investigations" of protocol

Voedingsstudies zijn nooit positief

- ▶ TPV en mucositis door hoge dosis chemotherapie uitzondering?
 - ▶ Extreme en kortdurende ondervoeding plus ruimte voor verbetering
- ▶ Huidige richtlijnen niet onderbouwd: practice-changing study
 - ▶ Verrichte studies verschillende opzet: tegengestelde uitkomsten

Populaire interesse vasten

Voor patient voeding belangrijk

- ▶ focus supportive care financiers
- ▶ Maarten van der Weijden



Hoe gezond is vasten in Dokters van morg...
televizier.nl



De dieethype waar je wat ...
keerdiabetes om.nl

Grote inbreng perifere ziekenhuizen

continu evoluerende trial

- ▶ met side studies in één of meer centra
- ▶ ten behoeve van opleiding verpleegkundigen en dietisten
- ▶ eigen inbreng

samenwerking

- ▶ sectie Voeding afdeling Gezondheidswetenschappen VU
- ▶ methodologische en statistische ondersteuning
- ▶ expertise gebied van voeding

- ▶ universitair docent dr. Hanneke Wijnhoven
- ▶ onderzoek:
 - ▶ ontwikkeling SNAQ65+
 - ▶ ontwikkeling protein screener
 - ▶ principal investigator PROMISS (multicenter EU)
- ▶ beurzen, o.a.
 - ▶ EU - HORIZON 2020
 - ▶ Preventieprogramma 4
 - ▶ Gender and health
- ▶ begeleiding: 4 PhD's en 3 PostDocs
- ▶ coördinator blok Voeding BSc/Msc in studie Gezondheidswetenschappen



Exploratief: biobanking bloed en faeces

- ▶ Bekostigd vanuit KWF-beurs
- ▶ Voor overige kostbare projecten: aanvullende beurzen

Metabolic sequelae of fasting (Holger Auner, Imperial College Londen)

Microbioom (Max Nieuwdorp, AUMC)

- ▶ predictor of outcome, influence of: diet, antibiotics, TPN, mucositis
- ▶ feasibility of intervention?

Immunity (Meerdere opties)

Energieverbruik, anabole capaciteit, stikstofbalans (Maarten Soeters)

- ▶ Design paper
- ▶ Main paper with subgroup analyses ("severe mucositis", defined by citrulline?)
- ▶ Prediction of patient outcomes
- ▶ Qualitative research / Benchmarking
- ▶ Follow-up analyses
- ▶ Validation of screener
- ▶ Cost effectiveness
- ▶ Metabolic effects fasting
- ▶ Microbiome
- ▶ Energy expenditure / Nitrogen balance / Protein intake
- ▶ Immunity

Emotioneel

- ▶ Experimenteren met chemotherapie geen problemen
- ▶ Voeding echter deel van wezen

Eigen beleid loslaten lastig

- ▶ Beleid varieert in Nederland fors en iedereen doet het goed, maar wat is dat?
 - ▶ Geen intake maar desondanks tevreden patiënt
 - ▶ Geen intake en daarom aan de TPV
- ▶ Wetenschappelijk gezien twee extremen goed te verdedigen
- ▶ En er is ruimte voor verbetering!
- ▶ Oplossing: leg je praktijk langs wetenschappelijke meetlat

Vroege betrokkenheid HEMATON

Waarschijnlijk geen eenduidige resultaten, bijv

- ▶ Wel positief effect, maar
- ▶ ook een negatief effect.

Panel met alle stakeholders

- ▶ patienten
- ▶ dietisten
- ▶ verpleedkundigen
- ▶ hematologen

Doel:

- ▶ afleiden evidence-based adviezen uit studieresultaten
- ▶ gezamenlijke disseminatie conclusies

De vragen, schriftelijk te bevestigen voor KWF

- ▶ Stappen jullie in het consortium?
- ▶ Is het onderzoek met alle metingen haalbaar?
 - ▶ Zonder de vergoedingen van pharmacy-driven onderzoek
 - ▶ Ook de CGA?
- ▶ Hoeveel patiënten denken jullie te includeren?