

Chemotherapie



Voeding bij chemotherapie *medische aspecten*

Anneke Westermann
Internist-oncoloog
Amsterdam UMC - AMC

Wat is chemotherapie?

Wat is ~~chemo~~ therapie?

Wat is systemische therapie?

- Behandeling die in het gehele lichaam komt
- Lokale therapie is het tegenovergestelde

Kenmerken van systemische therapie

- Bijwerkingen kunnen in het gehele lichaam voorkomen
- Plaatselijke bijwerkingen zijn bijna altijd symmetrisch
- Behandeling bereikt zowel macroscopische als microscopische tumorlokaties

Indicaties voor systemische therapie

- Curatief
- Palliatief

Curatie, palliatie, remissie

- Curatief =
- Palliatief =
- Complete remissie =

Curatie, palliatie, remissie

- Curatief = met genezingskans
- Palliatief = zonder genezingskans
- Complete remissie = geen tumor meer aantoonbaar
 - Dit hangt dus nauw samen met de grenzen van onze detectiemethoden

Belang van onderscheid curatieve/palliatieve behandeling

Belasting van behandeling afwegen

tegen *redelijkerwijs* te verwachten

opbrengst

Indicaties voor systemische therapie

- Curatief
 - Als enige behandelingsmodaliteit bv. leukemie, kiemceltumor
 - In combinatie met radiotherapie of chirurgie
 - Neoadjuvant: voorafgaand aan in opzet curatieve operatie of bestraling (de tumor is nog aanwezig)
 - Adjuvant: na in opzet curatieve operatie of bestraling (de tumor is er niet meer)
 - Gelijktijdig, al dan niet met aanwezige tumor
- Palliatief

Vormen van systemische therapie

- Hormonale therapie
- Chemotherapie
- Targeted therapy
 - Tyrosinekinaseremmers (TKI), small molecules
 - Monoclonale antilichamen (MoAB)

Hormonale therapie

- Vooral borstkanker en prostaatcarcinoom
- Verschillende manieren:
 - Een hormoonproducerend orgaan verwijderen
 - Receptoren blokkeren (tamoxifen)
 - Hormoonproductie via enzymen remmen (aromataseremmers: anastrozole, letrozole, exemestane)
- Bijwerkingen: meestal mild, wel vaak castratie en soms toegenomen eetlust
- Behandelduur: vaak vele jaren
 - Ook milde bijwerkingen kunnen beperkend zijn als ze jarenlang continu optreden.

Hoe werkt chemotherapie?

Wat is het *target* van chemotherapie?

Hoe werkt chemotherapie

- Anti-proliferatief (meer dan anti-kanker)
- DNA verstoren
- cel kan niet goed functioneren en zeker niet delen
- cel gaat dood

DNA is het *target* van chemotherapie

Werking van de verschillende middelen

Grijpen elk op een andere manier aan op het DNA systeem:

- Bij het maken van DNA Bv capecitabine, methotrexaat, 5FU, pemetrexed, cytarabine
- Bij het delen van DNA Bv paclitaxel, docetaxel, vincristine, vinorelbine
- In een andere fase van de celcyclus Bv etoposide, irinotecan, topotecan
- Plakken er iets aan vast waardoor het niet meer kan ontvouwen (en dus ook niet delen) Bv cyclofosfamide, ifosfamide, mitoxine, cisplatin, carboplatin, oxaliplatin, doxorubicine

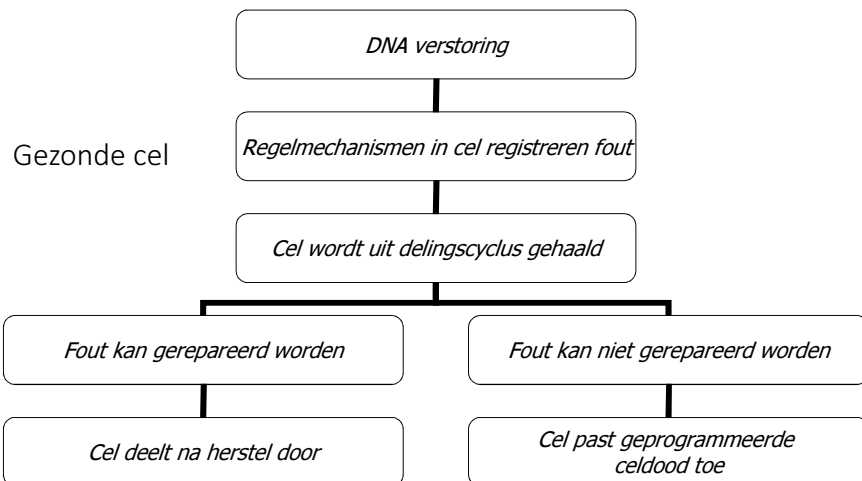
Waarom chemotherapie vaak slecht werkt

- Resistentie: survival (en selectie) of the fittest.
- Chemotherapie spreekt de normale celmechanismen aan. Bij kanker zijn die vaak verstoord.
- Chemotherapie wordt actief de cel uitgewerkt.

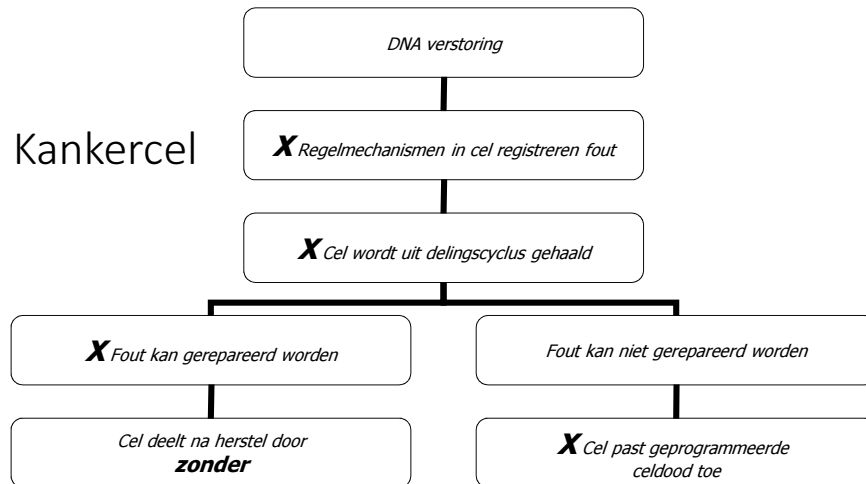
Grootste probleem: van tevoren is niet te voorspellen wie wel en wie geen baat heeft bij chemotherapie.

Voor chemotherapie geldt: *Baat het niet, het schaadt altijd*

Waarom chemotherapie vaak slecht werkt



Waarom chemotherapie vaak slecht werkt



‘Heb ik al die kuren *echt* nodig?’

‘Heb ik al die kuren *echt* nodig?’

- Chemotherapie treft vooral delende cellen
- Elke kuur maakt een bepaald % van de cellen in deling dood
- De andere cellen zijn minder gevoelig, en overleven
- Bij de volgende kuur hoop je de cellen die op dat moment in deling zijn te treffen

‘Is 1 middel niet genoeg?’

‘Is 1 middel niet genoeg?’

- Verschillende werkingsmechanismen
- Cel die ongevoelig is voor het ene middel, is misschien wel gevoelig voor het andere middel (heterogene tumoren)
- Door lagere doses frequentere kuren mogelijk

Oorzaak van bijwerkingen

Oorzaak van bijwerkingen

- Gezonde cellen hebben alle mechanismen intact waarop chemotherapie inspeelt
- Vooral de gezonde cellen die veel delen (haar, beenmerg, huid, slijmvlies) worden zwaar getroffen door chemotherapie

Bijwerkingen van chemotherapie

- Moeheid, malaise
- Haaruitval
- Misselijkheid/braken/anorexie (sociale component)
- Slijmvlies toxiciteit (diarree, stomatitis, conjunctivitis)
- Neuropathie
- Nefropathie
- Ototoxiciteit
- Cardiotoxiciteit
- Beenmerg suppressie: anemie, leukopenie met infectierisico, thrombopenie
- Tweede primaire tumoren

Bijwerkingen die de voedingstoestand kunnen beïnvloeden

- Smaakverandering/anorexie
- Misselijkheid
- Mucositis/stomatitis
- Diarree
- Malaise, moeheid
- Infecties, koorts

Maatregelen om de bijwerkingen op de voedingstoestand te beperken

- Voorkoming superinfectie bij stomatitis
 - Preventie schimmels en gisten
 - Preventie herpes opvlamming
 - Als er weinig afwijkingen te zien zijn, maar de mond is *zeer* pijnlijk, moet aan herpesactivatie gedacht worden
- Anti-emetica
 - Afhankelijk van soort chemotherapie
 - Dexamethason is zowel anti-emetisch als eetlustverhogend
- Voedingsadvies
- Sondevoeding
- Parenterale voeding
 - Bij te verwachten langdurige mucositis, bv. beenmergtransplantatiepatienten
 - Vooral bij curatieve behandelingen

Voorbeelden van specifieke toevoegingen aan chemotherapie ter beperking bijwerkingen

- Hydratievloeistof met elektrolyten: om nier en/of blaas-toxiciteit te voorkomen, minstens 2.5 L dd
 - Ifosfamide/hoge dosis cyclofosfamide: 2,5 L Gluc 2,5%/ NaCl 0,45% + 50 mmol KCl
 - Cisplatin: 2,5 L NaCl 0,65% + 25 mmol MgSO₄ + 50 mmol KCl *ter behandeling elektrolytverlies door tubulusschade*
- Calcium/magnesium om neuropathie bij oxaliplatin te voorkomen: blijkt niet (voldoende) effectief en is weer verlaten

Consequenties van hydratatie- en elektrolytentoevoeging

- Voorkoming ernstige nier-, blaas- en neurotoxiciteit tgv cisplatin en ifosfamide
- Langer verblijf in het ziekenhuis
- Risico op overvulling
- Gecompliceerder toedieningsschema
 - Meer kans op fouten

‘Ik ben zo ziek van die chemo, dat
moet wel goed werken’

‘Ik ben zo ziek van die chemo, dat
moet wel goed werken’

- Gezonde cellen hebben niet de verdedigingsmechanismen van kankercellen
 - Veel bijwerkingen \neq goed anti-tumoreffect
 - Weinig bijwerkingen \neq slecht anti-tumoreffect
 - Iedereen wordt kaal van adriamycine
 - Iedereen wordt misselijk van cisplatin
- Dit is *onafhankelijk* van het anti-tumor effect

‘Tijdens de chemotherapie ga ik heel gezond eten voor mijn weerstand’

‘Tijdens de chemotherapie ga ik heel gezond eten voor mijn weerstand’

- Gezond eten betekent voor velen: geen vlees, geen suiker, geen zout, geen vet
= onvolwaardig dieet
- Belangrijkste is:
 - Voldoende calorieën
 - Voldoende vocht
 - Voldoende zout
- Voedingssupplementen zijn niet nodig en kunnen zelfs schadelijk zijn

Verbeteringen in chemotherapie

- Nieuwe middelen met minder bijwerkingen
 - cisplatin → carboplatin
 - 5FU → capecitabine
- Nieuwe middelen ter beperking van de bijwerkingen
 - anti-emetica
 - groeifactoren
 - antibiotica
- Meer inzicht in de beste begeleiding
 - voorlichting
 - tijdig ingrijpen (koorts, braken, dehydratie)

Gevolg van de verbeteringen in chemotherapie

- Van laatste redmiddel naar eerstelijns-behandeling
- Voor, tijdens of na lokale therapie
 - Kanker van mamma, cervix, colorectaal, oesofagus, maag, hoofdhals, long, ovarium, pancreas, bot
- Enige manier om optreden van metastasen te voorkomen

Onoplosbare problemen met chemotherapie

- Gericht op DNA van alle cellen, i.e. aspecifiek
 - Vaak niet of niet voldoende effectief
 - Bijwerkingen ongeacht effectiviteit
 - In palliatieve setting treedt uiteindelijk altijd resistentie op
 - Meeste kuren kunnen slechts enkele maanden worden voortgezet ivm bijwerkingen
- Eigenlijk willen we er vanaf

Wat is targeted therapy?

Wat is het verschil met
chemotherapie?

(wat is het target van chemotherapie?)

Targeted therapy bij kanker

- Gericht op specifieke afwijking van de kankercel
 - Alleen tumoren die het doelwit van het specifieke middel hebben kunnen hiermee behandeld worden
- Voorbeelden van targets bij kankerpatiënten
 - Abnormale hoeveelheid groeifactorreceptoren op de kankercel
 - Abnormale bloedvatgroei naar de tumor (angiogenese)
 - Onderdrukte afweer
- Specifieker dan chemotherapie
 - Effectiever
 - Minder bijwerkingen
 - De gezonde cel heeft de afwijking immers niet!
 - Vaak langdurig (chronisch) gebruik

Vormen van targeted therapy

	Antilichaam (Ab)	Tyrosine kinase remmer (TKI)
Toediening	Intraveneus of subcutaan	Meest oraal
Specificiteit	Zeer specifiek	Minder specifiek
Voorbeelden	Trastuzumab Nivolumab Rituximab	Imatinib Pazopanib Everolimus
Bijwerkingen	Afhankelijk van target bv bevacizumab en hypertensie, cetuximab en huidafwijkingen	Veel minder specifiek bv veel vaker misselijkheid en overgeven, malaise, diarree waardoor regelmatig dosisreductie noodzakelijk

Bijwerkingen van targeted therapy

- Afhankelijk van het target
- Conditioneel
- Cardiovasculair: hypertensie (bv angiogeneseremmers)
- Long: niet-infectieuze longontsteking (bv immunotherapie)
- Maagdarmklachten: misselijkheid, diarree (bv pazopanib, sunitinib)
- Endocrinologische bijwerkingen (bv checkpoint remmers)

Immunotherapie

- Versterkt de afweer
- Hierdoor kunnen kankercellen worden gedood
- Het target is dus *niet* de kanker cel
- Werkingsmechanismen:
 - Kankercellen zichtbaar maken voor afweer
 - Checkpointremmers
 - Afweerreactie tegen tumor versterken
 - Cytokinen bv interferon of interleukine-2
 - Specifiek afgeleid van opgekweekt tumormateriaal van de patiënt (nog geen standaardbehandeling)

Immunotherapie door checkpointremmers

- Tumoren verschuilen zich middels bepaalde mutaties voor de natuurlijke afweer en kunnen mede daardoor overleven
- Door de mutaties te 'neutraliseren' wordt de afweer ontketend
- Effect kan lang aanhouden, maar ook laat beginnen
- Moet chronisch gebruikt worden
- Door sommigen 'omgekeerde prednison' genoemd
- Scala aan ongewone, endocriene bijwerkingen (bv hypofyse-onsteking)
- Bijwerkingen te behandelen door middel te staken en/of prednison te starten
- Vaak kan middel later weer herstart worden

Werkt immunotherapie bij iedereen?

- NEEN
 - Beter bij bepaalde tumortypen
 - Beter bij bepaalde aanwezige mutaties
- Slechts gering verband met aanwezigheid afweersonderdrukkende mutaties in de tumor
 - geen goede selectiemogelijkheid
- Tumoren met veel mutaties zijn wel gevoeliger
 - goede selectiemogelijkheid
- Als immunotherapie werkt, kan het zeer langdurige en spectaculaire effecten hebben
 - Melanoom!

Bij targeted therapy rekening houden met

- Vaak jarenlang gebruik
- Veel vaker misselijkheid en overgeven, malaise, diarree
 - Veel minder vaak haaruitval of beenmergsuppressie
- Regelmatig dosisreductie noodzakelijk
- Motivatie voor therapietrouw

❖ *Vergelijk gr 1 misselijkheid gedurende 6 kuren chemo, met gr 1 misselijkheid gedurende 3 jaar olaparib.*

Hoe goed werkt dit nu?

- Op sommige specifieke indicaties duidelijke winst
 - Bv. trastuzumab bij borstkanker, sunitinib bij nierkanker, pembrolizumab bij melanoom, bevacizumab bij coloncarcinoom
- Veel indicaties hebben teleurstellende resultaten
 - Bv. immunotherapie bij sarcoom, bevacizumab bij mammacarcinoom
- De targeted therapies hebben toch ook veel bijwerkingen
- Nog grote onduidelijkheid over
 - Combinaties met chemo/radiotherapie
 - Selectie van patiënten die ervoor in aanmerking komen
 - Duur van de behandeling

Conclusies systemische therapie

- Systemische therapie heeft de prognose voor veel kankerpatiënten verbeterd
 - Ten koste van aanzienlijke bijwerkingen
- In tegenstelling tot chemotherapie worden de nieuwere middelen zeer langdurig (i.e. jaren) gebruikt
 - Dit heeft belangrijke consequenties voor de bijwerkingen en het herstel
- Anorexie/misselijkheid/braken horen tot de belangrijkste bijwerkingen voor de patiënt
 - Alle kankerpatiënten hebben behoefte aan voorlichting en begeleiding over voeding