

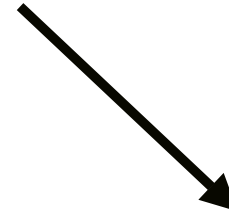
Wann ist eine Ernährungstherapie bei krebskranken Kindern sinnvoll?

Irene Schmid

**Kinderklinik und Kinderpoliklinik
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Universität München**

Gibt es evidenzbasierte Daten zu:

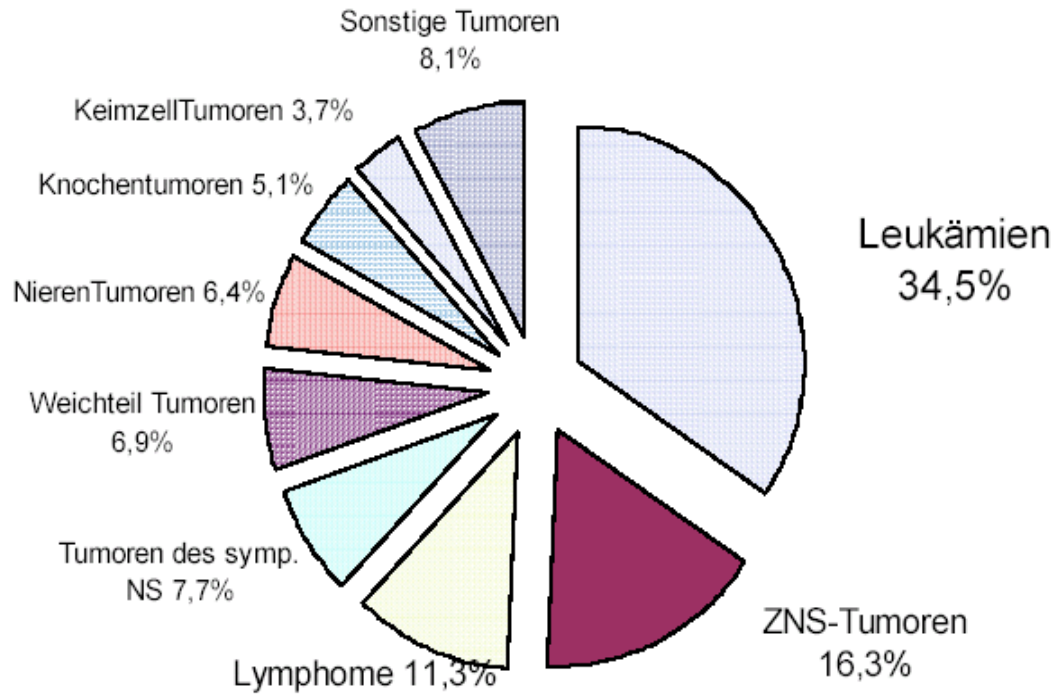
1. Wie häufig ist Gewichtsverlust:
bei Diagnose?
während Chemotherapie?
2. Mangelernährung:
Auswirkungen
Definition in der pädiatrischen Onkologie?
3. Ernährungstherapie: oral, enteral, parenteral?
z.B. Stomatitis
z.B. Stammzelltransplantation
z.B. Finalsituation



Algorithmus:

Indikationen für
den Einsatz
von Ernährungs-
therapie bei
krebskranken
Kindern

Relative Häufigkeit der Tumoren im Kindesalter



Wie häufig ist ein Gewichtsverlust bei Diagnose einer ALL:

	Pat.	Studiendesign	Meßmethode	Mangelernährung
1. Smith 1991, U.K.	24	prospektiv, kontrolliert (55 gesunde Kinder)	KG, KL Armanthropometrie	keine 15%
2. Uderzo 1996, Italien	173	prospektiv, kontrolliert (307 akut erkrankte Kinder)	KG, KL, KG/KL Armanthropometrie	keine
3. Delbecque-B 1997; Frankr.	15	prospektiv, kontrolliert (15 gematchte Kinder)	KG, KL, KG/KL Armanthropometrie, BIA	keine
4. Brennan 1997, U.K.	12	prospektiv	KG, KL, KG/KL Armanthropometrie	keine
5. Meija-Arangure 1997, Mexiko	105	prospektiv	Armanthropometrie	keine
6. Reilly 1999, U.K.	1019	retrospektiv, multizentrisch	BMI	7,6% Jungen 6,7% Mädchen

Ernährungsstatus von Kindern mit neu diagnostizierten Leukämien:

	Leukämien	Kontrollen
Zahl	31	31
Geschlecht (w/m)	15/16	15/16
Alter (Jahre)	7.3±5.0	7.4±5.2
KG%*	109±22	103±13
KG/KL%*	106±13	102±7
KL%*	102±4	100±5
BMI%*	102±14	98±8
FM (kg)+	5.0±4.6	4.7±3.3
FFM (kg)+	23.3±13.8	22.1±2.8
Phasenwinkel	4.6±1.5#	5.5±0.8#

Phasenwinkel: $p = 0.003$ zwischen Leukämiepatienten und Kontrollen

* KG%, KG/KL%, KL%, BMI% = Körpergewicht, Körpergewicht-zu-Körperlänge, Körperlänge,

Body-Mass-Index: als Prozent zwischen beobachteten und erwarteten Werten der 50ten Perzentile

+ FM, FFM = Fettmasse, Fettfreie Masse in Kg Körpergewicht, untersucht mit Bioelektrischer Impedanzanalyse

Gewichtsverlust bei Diagnose eines soliden Tumors?

	Pat.	Studiendesign	Meßmethode	Mangelernährung
1. Smith 1991, U.K.	67	prospektiv, kontrolliert (55 gesunde Kinder)	KG, KL, KG/KL Armanthropometrie	5% 6,7% b. extraabd. Tu 35% b. abdom.Tu
2. Oguz 1999, Türkei	62	prospektiv, kontrolliert (31 gesunde Kinder)	KG, KL, KG/KL Armanthropometrie	keine 27% v.a.abd.Tu
3. Taskinen 1998, Finland	19	prospektiv, kontrolliert (19 gematchte Kinder)	KG Armanthropometrie Sonographie (Qudriceps)	keine keine Muskelindex sig↓
4. Brennan 1997, U.K.	27	prospektiv	KG, KL, KG/KL Armanthropometrie BIA	keine sign. erniedrigt → Ähnliche Präzision

Ernährungsstatus von Kindern mit neu diagnostizierten soliden Tumoren:

	Tumorpatienten	Kontrollen
Zahl	37	37
Geschlecht (w/m)	13/24	13/24
Alter (Jahre)	8.8±5.0	8.9±5.1
KG%*	106±20	108±27
KG/KL%*	104±14	107±19
KL%*	101±5	101±7
BMI%*	101±15	102±18
FM (kg)+	5.9±4.2	7.0±9.2
FFM (kg)+	25.9±13.4	26.7±15.4
Phasenwinkel	5.9±2.6	5.8±1.7

Diagnose:	37
Hodgkin	11
NHL	4
Wilmstumor	7
Neuroblastom	2
Osteosarkom	3
Rhabdomyosarkom	2
Histiocytose	3
Sonstige	5

* KG%, KG/KL%, KL%, BMI% = Körpergewicht, Körpergewicht-zu-Körperlänge, Körperlänge, Body-Mass-Index: als Prozent zwischen beobachteten und erwarteten Werten der 50ten Perzentile
 + FM, FFM = Fettmasse, Fettfreie Masse in Kg Körpergewicht, untersucht mit Bioelektrischer Impedanzanalyse

Mangelernährung während Chemotherapie bei ALL?

	Pat.	Studiendesign	Meßmethode	Ergebnis
1. Delbecque-B 1997, Frankreich	15	prospektiv, kontrolliert	KG, KL, KG/KL Armanthropometrie BIA	keine Mangelernährung während der ersten 71 Tage
2. Meija-Arangure 1997, Mexiko	105	prospektiv	Armanthropometrie	Relatives Risiko 1.77 nach 3 Mo v.a.Hochrisiko-Patienten
3. Ahmed 1997, U.K.	31	prospektiv	KG, KL, BMI	KL↓ , KG→ , BMI↑
4. Halton 1998, Kanada	19	prospektiv	KG, KL, Albumin DEXA	KL signifikant erniedrigt, Magermasse um 5% reduziert Fettmasse um 6% erhöht Albumin erniedrigt

Mangelernährung während Chemotherapie bei soliden Tumoren?

	Pat.	Studiendesign	Meßmethode	Ergebnis
1. Rickard 1979	21	prospektiv	KG	16% KG-Verlust nach 1 Mo
2. Smith 1991, U.K.	67	prospektiv, kontrolliert (55 gesunde Kinder)	KG, KL, KG/KL Armanthropometrie	7-35% bei Diagnose 46% (median 7.5 Mo)
3. Yarus 2002, Türkei	47	prospektiv	KG, KL, KG/KL	30% bei Diagnose 38% nach 3 Mo ↓ 19% am Ende Chemo
4. Bakish 2003, Kanada	112	retrospektiv	KG, KL	sign. KG-Verlust nach 3 Mo

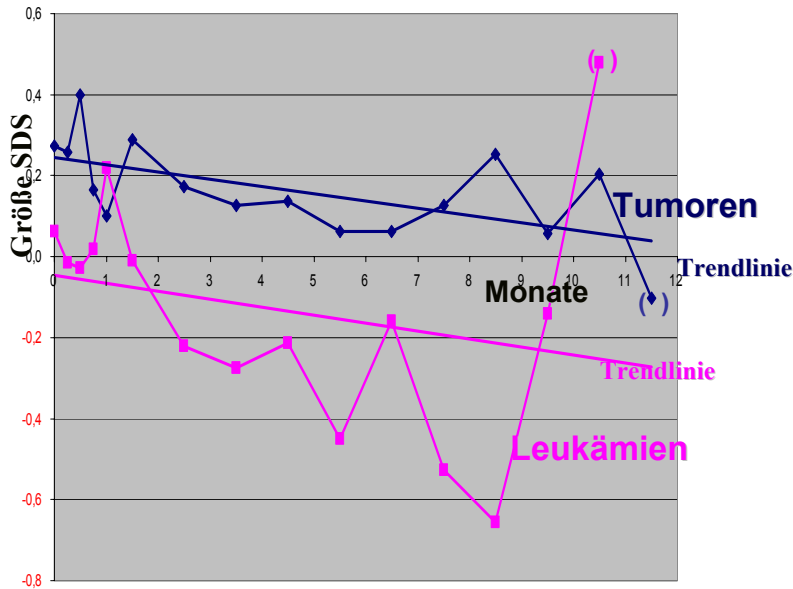
→ Kinder mit soliden Tumoren verlieren signifikant an Körpergewicht v.a.abh. von der Intensität der Tumorthherapie.

Ernährungsstatus krebskranker Kinder während Chemotherapie

- Prospektive Studie
- Patientenzahl: 18 Kinder mit akuten Leukämien
27 Kinder mit malignen soliden Tumoren
- Untersucht wurden: Körperlänge (als Standard Deviation Score [SDS])
Körpergewicht (in % der 50ten Perzentile)
Body Mass Index (SDS)
Fettfreie Masse (in % vom KG, Impedanzanalyse)
- Messungen erfolgten: im 1. Monat wöchentlich,
dann monatlich bis Ende der intensiven Chemotherapie
über einen mittleren Zeitraum von 73 Tagen (-357)

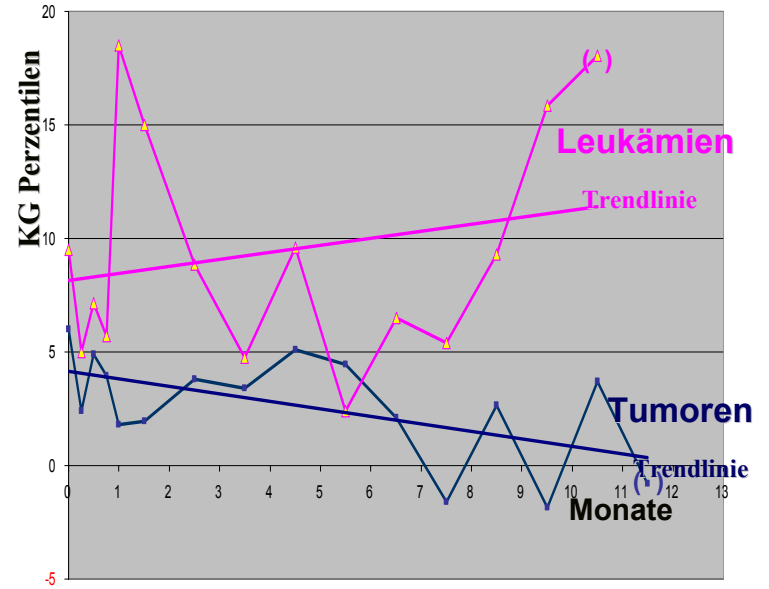
Mittelwerte im Verlauf der Chemotherapie:

**Körpergröße
(Standard Deviation Score)**



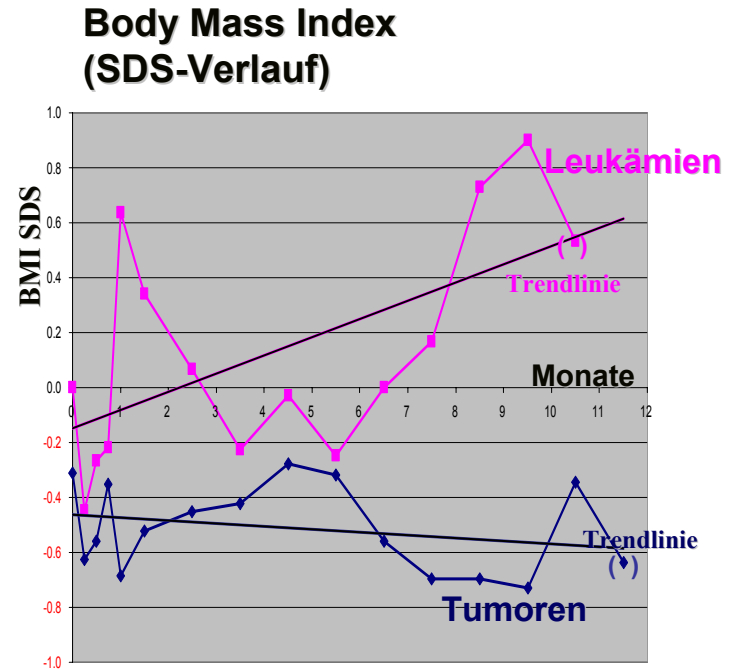
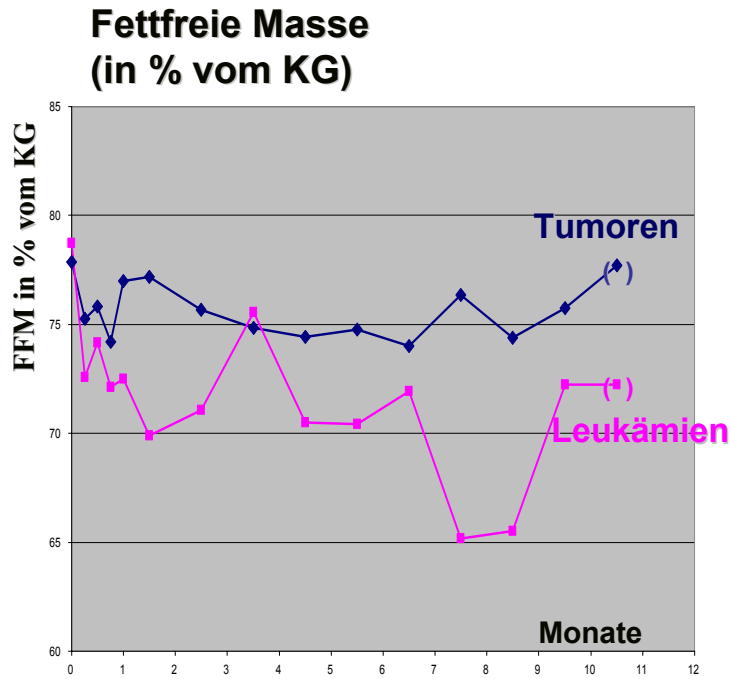
**$P < 0,05$: Leukämien:
0 Mo vs 0,5 Mo**

**Körpergewicht
(in% der 50ten Perzentile [=0])**



**$P < 0,05$: Leukämien:
1 Mo vs 0,25 / 3,5 / 5,5 Mo**

Mittelwerte im Verlauf der Chemotherapie:



p<0,05: Leukämien:

0 vs 0,25, 1, 9,5 Mo

Mittelwerte im Vergleich: Tag 0 zu Monat 9,5

	Leukämien		Tumoren	
	Tag 0	Monat 9,5	Tag 0	Monat 9,5
KL (SDS)	0,06±0,86	-0,14±0,82	0,27±1,02	0,06±1,29
KG (% v. 50-Perz.)	110±24%	115±12%	106±18%	98±12%
BMI (SDS)	-0,002±1,16*	0,90± 0,94*	0,31±1,22	-0,73±0,64
FFM (in % v. KG)	79±12%	73±7%	78±10%	76±5%
Albumin (mg/dl)	3,6±0,5	4,2±0,3	3,7±0,4	4,1±0,2
Prealbumin (mg/dl)	13,9±3,9	14,5±3,8	18,6±5,8	16,0±3,5
* $P=0.025$				

Zusammenfassung:

Wie häufig ist Gewichtsverlust:
bei Diagnose?
während Chemotherapie?

Die **Diagnose** einer Krebserkrankung im Kindesalter erfolgt in der Regel zu einem Zeitpunkt, zu dem noch kein Gewichtsverlust eingetreten ist (IIa).

Während Chemotherapie nimmt bei einigen Kindern mit soliden Tumoren das Körpergewicht ab, nicht bei Kindern mit ALL (IIa).

Cave: Körpergewicht ist ein schlechter Parameter

Gibt es evidenzbasierte Daten zu:

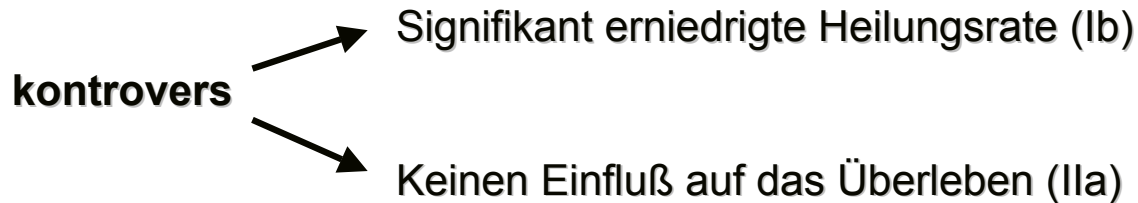
1. Wie häufig ist Gewichtsverlust:
bei Diagnose? (IIa)
während Chemotherapie? (IIa)

2. Mangelernährung:
Auswirkungen
Definition in der pädiatrischen Onkologie?

3. Ernährungstherapie: oral, enteral, parenteral?
z.B. Stomatitis
z.B. Stammzelltransplantation
z.B. Finalsituation

Welche Bedeutung hat eine Mangelernährung (1)

1. Heilungsrate:



abh. von:

- Definition der Mangelernährung**
- Art und Ausdehnung der Tumorerkrankung**
- Tumorthherapie**
- Supportivmaßnahmen**
- Sozioökonomischer Status**

5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der häufigsten Diagnosen

Diagnose	Fälle	Überleben
Retinoblastom	397	97%
M.Hodgkin	988	94%
Nephroblastom	1286	87%
Keimzelltumor	399	81%
NHL	1183	78%
ALL	5573	76%
Astrozytom	1112	72%
Rhabdomyosarkom	764	66%
Osteosarkom	544	64%
Neuroblastom	1737	59%
Ewing Sarkom	400	59%
PNET	947	52%
AML	1066	38%
Gesamt	18703	70%

Auswirkungen einer Mangelernährung (2)

2. Verminderte Immunkompetenz (IIa)
3. Schlechtere Toleranz der Chemotherapie (IIa)
4. Erhöhte Infektionsrate (IIa)
5. Organdysfunktionen?
Erhöhte Inzidenz einer Kardiomyopathie nach Anthrazyklinen (IV)

Wie definiert man Mangelernährung in der Kinderonkologie?

Es gibt keinen goldenen Standard!

**Adäquater
Ernährungs-
zustand (C):**

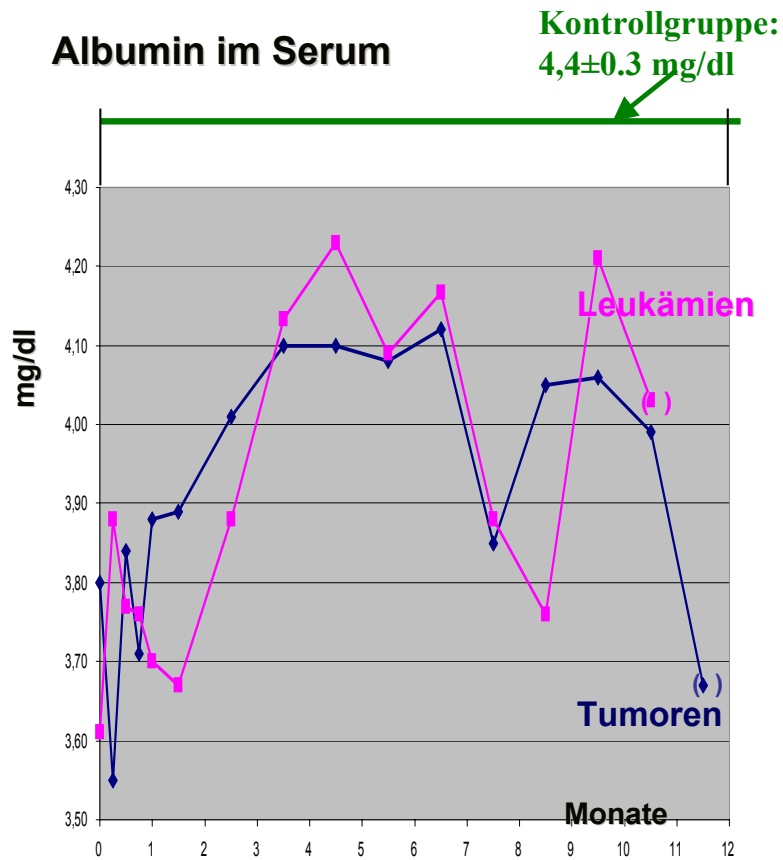


> 90% des Körpergewichts (KG):
aktuelles KG (kg)*100 / Ideal-KG (kg)
entsprechend der aktuellen
Körperlänge (KL)

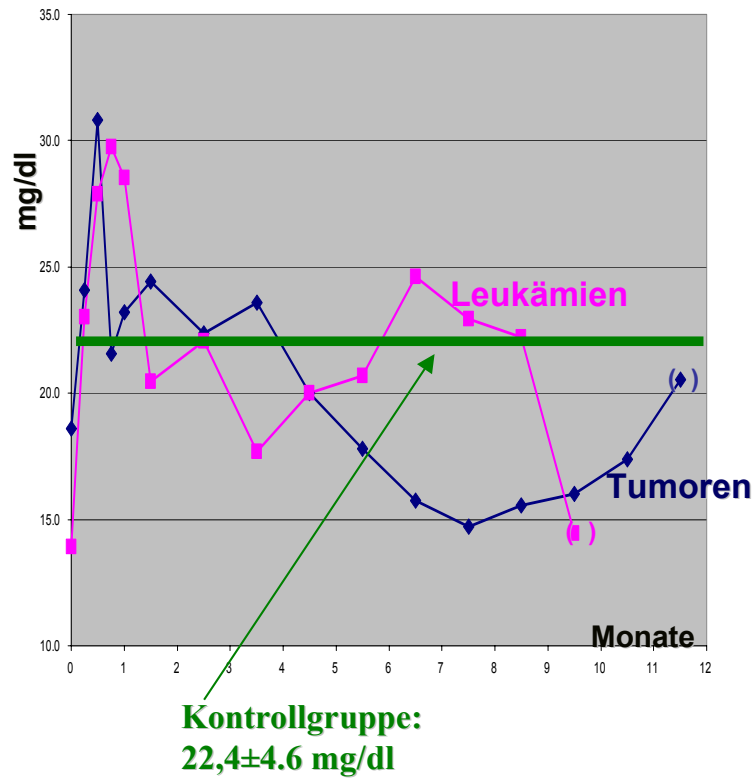
Gewichtsverlust <5%

Armanthropometrie >5. Perzentile
Biochemische Marker: Albumin >3,5g%
Oral: >50% d. benötigten Energie- u. Proteinbedarfs

Albumin im Serum



Präalbumin im Serum



Schmid I, Streiter M, Schmitt M, Stachel D

Wer braucht Ernährungstherapie?

1. Gewichts-Verlust um 5% im Vgl. zum Gewicht vor Erkrankung
2. Gewicht-zu-Länge $\leq 90\%$ oder Gewicht/Längen-Perzentile $\leq 10.$ te
3. Abfall der Gewichts-(Längen-)Perzentilen um 2 Perzentilenkurven
4. TSF $\leq 5.$ te Perzentile

5. Serum Albumin $\leq 3,2$ g/dl
(kein metabolischer Stress in d. letzten 14 Tagen)

6. Orale Nahrungsaufnahme $< 70\%$ d. benötigten Energie- u. Proteinbedarfs für 5 Tage bei nicht mangelernährten Kindern
7. Erwartete Dysfunktion des Magen-Darmtraktes für > 5 Tage bei nicht mangelernährten Kindern

8. Hohes Risiko, eine Mangelernährung zu erleiden, abh. von d. Tumorerkrankung und d. Therapieschema
9. Allogene Stammzelltransplantation

Mangelernährung:

81-90% des Normal-KG
u. KG-Verlust 5-10%

1. $\leq 80\%$ des Körpergewichts
(bez. auf d. KG d. entsprechenden Körperlänge)
2. Gewichtsverlust $> 10\%$ innerhalb v. 1 Monat
3. Abfall der Gewichts-Perzentile um 2 Perzentilen
4. Wenn möglich: TSF u. MUAC $< 5.$ Perzentile

Wenn weiterer
Verlust erwartet wird
(hohes Risiko für
eine Mangelernährung)

**Ernährungstherapie
notwendig (C)**

Gibt es evidenzbasierte Daten zu:

1. Wie häufig ist Gewichtsverlust:
 - bei Diagnose? (IIa)
 - während Chemotherapie? (IIa)

2. Mangelernährung:
 - Auswirkungen (IIa)
 - Definition in der pädiatrischen Onkologie? (C)

3. Ernährungstherapie: oral, enteral, parenteral?
 - Stomatitis
 - Stammzelltransplantation
 - Finalsituation

Wie soll die Ernährungstherapie aussehen?

1. Oral (Supplemente)

- 2. Enteral:**
- erfolgreiche Therapie v. Mangelernährung während intensiver Chemotherapie (III)
 - Erhalt der Darmintegrität
 - signifikant weniger Kosten als TPN
 - minimale Komplikationen

	Pat.	Methode	Effekt
1. Den Broeder 1998, Niederlande	7	Magensonde, 16 Wo 106% des Energiebedarfs	KG-Zunahme
2. Pietsch 1999, USA	17	Magensonde, je 12,7 Tage während stat. Aufenthalt	minimale Komplikationen, signifikant weniger Kosten, bei 65% konnte TPN vermieden werden
3. Den Broeder 2000, Niederlande	27	Magensonde, 10 Wo hoch- vs. normalkalorisch	hochkalorisch effektiver als normokalorisch (KG, KL, Armanthropometrie, Serumproteine)

Enterale Ernährung

	Pat.	Methode	Effekt
1. Aquino 1995, USA	25	Gastrostomie, median 3,5 Mo Ind: Mangelernährung prospektiv	alle KG-Zunahme gute Tolerabilität Infektionsrate 1,58 vs 5,0/1000Tage bei TPN
2. Mathew 1996, USA	33	Gastrostomie, median 9,5 Mo Ind: 17 mit KG-Verlust v. 8,5% retrospektiv	82% erreichten Ideal-KG 91% geringe Komplikationen 1 systemische Infektion
3. Skolin 2002, Schweden	18	Gastrostomie, median 12 Mo Ind: hohes Risiko f. Mangel retrospektiv	signifikanter KG-Zunahme selten geringe Komplikationen
4. Bisgaard P. 1999, Dänemark	32	Gastrostomie, median 3-6 Mo Ind: hohes Risiko f. Mangel retrospektiv	signifikanter KG-Anstieg selten geringe Komplikationen
5. Barron 2000, Kanada	44	Gastrostomie, median 3 Mo Ind: 55% mangelernährt retrospektiv	signifikanter KG-Anstieg 3 Pat. schwere Komplikation (Peritonitis)

3. Parenterale Ernährung: Welche Ziele werden erreicht?

1. Verbesserung des Ernährungszustandes während Tumorthherapie (Ib)
TPN effektiver als orale Therapie (IIa)
aber große, randomisierte Studien enteral vs. parenteral fehlen
2. Reduktion von Nebenwirkungen der Therapie: widersprüchliche Ergebnisse
 - weniger Therapieverschiebungen (Ib), Dosisreduktion (Ib)
kürzere Myelosuppression (Ib)
 - keine Verringerung therapiebedingter Komplikationen (IIa)
3. Verbesserung der subjektiven Lebensqualität (IV)

Aber:

1. Keine Daten bzgl. Verbesserung der Heilungschance
2. Erhöhte Infektionsrate(Ia)
3. U.a. metabolische Komplikationen
Hepatotoxizität, Appetithemmung
4. Hohe Kosten

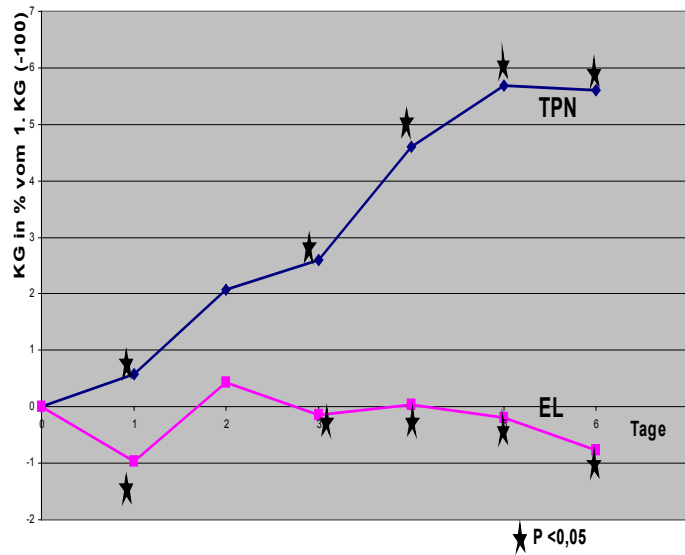


**Fazit: Parenterale Ernährung
dann, wenn der Gastrointestinaltrakt
nicht funktioniert! Sonst enteral!**

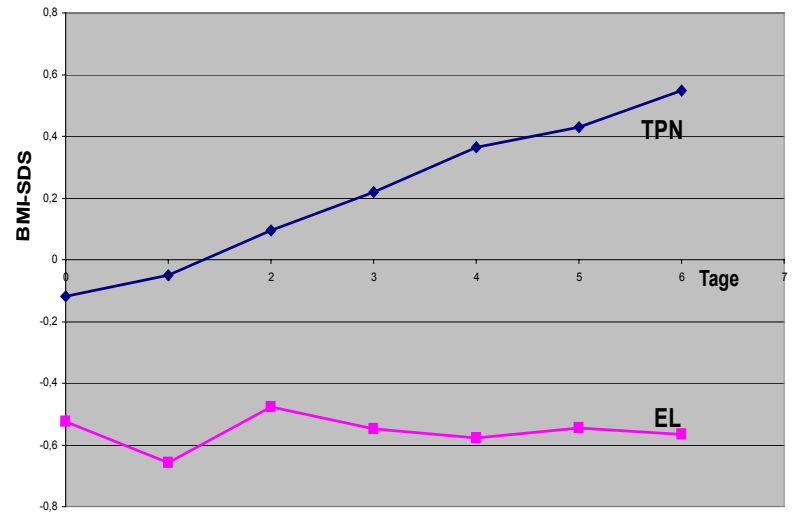
Studiendesign:

- ◆ Prospektive, randomisierte Studie:
 - Totale parenterale Ernährung (TPN) (15 Kinder)
 - versus
 - Elektrolytlösung (EL) (14 Kinder)
- ◆ Alle onkologischen Patienten mit Stomatitis
- ◆ Studienbeginn: Ansetzen von Opiaten im Dauertropf
Ende: Beginn des Ausschleichens
- ◆ Beobachtung über mindestens 5 Tage

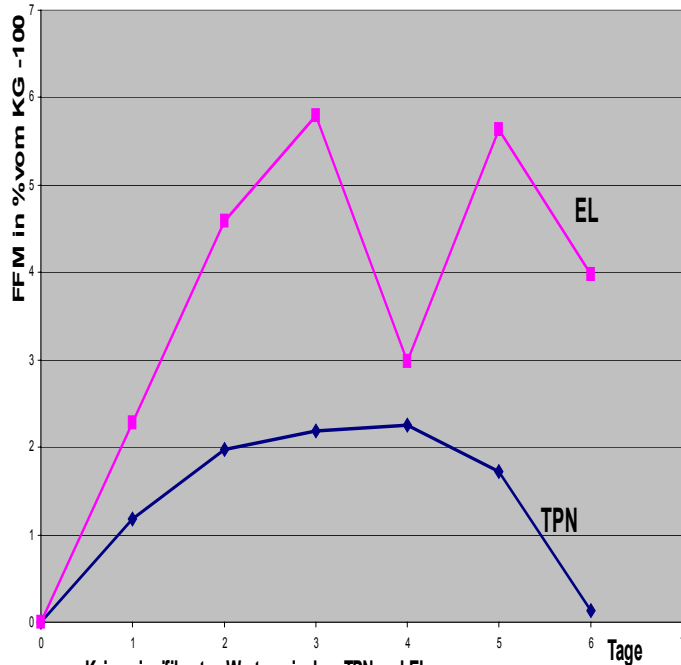
Körpergewicht im Verlauf (in % vom 1.Wert-100)



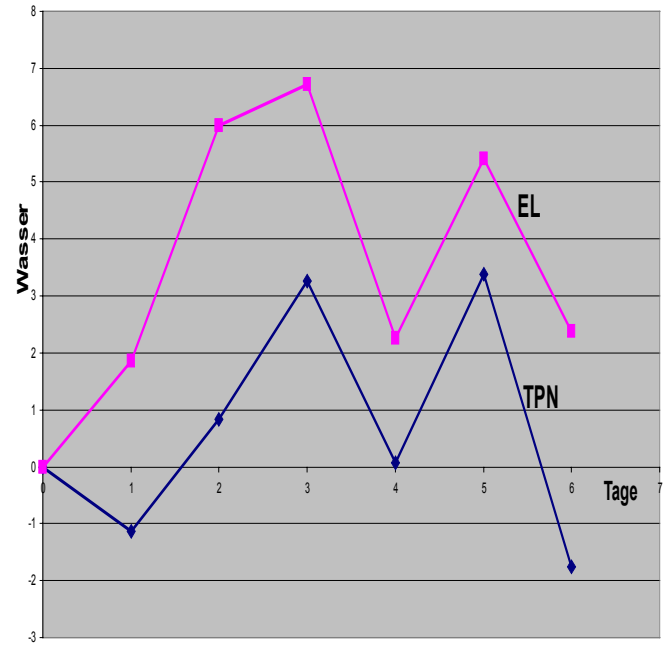
BMI-SDS im Verlauf



Fettfreie Masse (%vom KG) (in % vom 1. Wert -100)



Wasser (% vom KG) (in % vom 1. Wert -100)



Zusammenfassung:

	TPN	EL
KG	↑↑	→
BCM	→	→
Wasser	↑	↑↑
Fettmasse	↑	↓

Fazit:

Für <7 Tage ist parenterale Ernährung nicht sinnvoll!

Stammzelltransplantation (SZT):

1. Parenterale Ernährung indiziert bei allogener SZT (Grad Ib)

	Pat.	Methode	Effekt
1. Weisdorf 1984, USA	22	prophylaktisch TPN gematchte, histor. Kontrollen Erwachsene	Engraftment deutlich früher Gesamtüberleben nicht unterschiedlich
2. Weisdorf 1987, USA	137	randomisiert TPN vs 5% Glukose Kinder und Erwachsene	Gesamtüberleben, Zeit bis zum Rezidiv, u. EFÜ sign. besser in der TPN-Gruppe

Stammzelltransplantation:

2. Parenterale Ernährung der enteralen Ernährung nicht überlegen (Grad Ib)

	Pat.	Methode	Effekt
1. Szeluga 1987, USA	27/30	TPN vs. Enteral randomisiert Kinder und Erwachsene	keine Unterschiede bzgl. Überleben, Engraftment, Krankenhausaufenthalt. Kosten bei TPN 2,3 fach zu enteral, ental weniger Komplikationen
2. Papadopoulou 1998, U.K.	19/20	TPN vs. Enteral nicht randomisiert	keine Unterschiede bzgl. Erhalt des EZ
3. Hopman 2003, Niederlande	12/22	TPN vs. Enteral nicht randomisiert	keine Unterschiede bzgl. Erhalt des EZ, Infektionen, gastrointestinalen Symptomen Aber: weniger Fieber enteralen
4. Langdana 2001, Irland	49	Enteral	42 hatten nur enterale Ernährung, 7 zusätzlich parenterale Ernährung Erhalt des EZ

Stammzelltransplantation:

3. Autologe Stammzelltransplantationen: kein hohes Risiko für Mangelernährung (III)

	Pat.	Meßmethode	Effekt
1. Kajiume 2000, Japan	8	KG, Körperfett, Albumin, Prealbumin prospektiv	alle Parameter normal am Tag 28
2. Pedron 2000, Spanien	34	Anthropometrie Serumproteine prospektiv	alle Parameter normal am Tag 30 (bis auf Prealbumin)

Finalsituation

- Ernährungstherapie bei final erkrankten Kindern mit einer Krebserkrankung selten indiziert (B)
- Eine Ernährungstherapie ändert die Prognose nicht.
- Einsatz nur dann, wenn die Lebensqualität erhöht wird.

Gibt es evidenzbasierte Daten für krebskranke Kinder zu:

1. Wie häufig ist Gewichtsverlust:
bei Diagnose? (IIa)
während Chemotherapie? (IIa)
2. Mangelernährung:
Auswirkungen (IIa)
Definition in der pädiatrischen Onkologie? (C)
3. Ernährungstherapie:
oral, enteral (III), parenteral (Ib,
erhöhte Infektionsrate: Ia)

Stammzelltransplantation:
Allogen: parenteral (Ib), enteral (Ib)
Autolog: kein hohes Risiko einer
Mangelernährung (III)

Finalsituation (B)



Algorithmus:
Indikationen für
den Einsatz
von Ernährungs-
therapie bei
krebskranken
Kindern

Adäquater Ernährungszustand

>90% des Ideal-KG
u. KG-Verlust <5%

Orale Nahrungsaufnahme >50% d.
Energie- u. Proteinbedarfs

Ja

Kontrolle

Nein

Hohes Risiko
für eine Mangelernährung
durch Therapie antizipiert

Nein

Kontrolle

Ja

Voraussichtlich:
<3 Mo: Magensonde
>3 Mo: Gastrostomie

Mangelernährung

81-90% des Ideal-KG
u. KG-Verlust 5-10%

1. $\leq 80\%$ des KG (bez. auf d. KL)
2. KG-Verlust >10%
3. Abfall der KG-Perzentile um 2 Perz.
(4. TSF u. MUAC < 5. Perzentile)

Ja

Gastrointestinaltrakt
normal

Nein

Wird der Pat. > 7 Tage
Ernährungstherapie
benötigen?

Ja

TPN bis der Gastro-
intestinaltrakt
wieder funktionsfähig

Nein

Kontrolle
und Beginn
falls nötig

**Wir haben umzudenken
in der pädiatrischen Onkologie!**

Enterale vor parenteralen Ernährung