Eiwitinname van patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom onder behandeling van palliatieve chemotherapie

Sanne Wolters – 14026503 – 4 juni 2018
Afstudeeronderzoek Voeding en Diëtetiek

Inhoudsopgave

Voorwoord 3
Samenvatting 4
Summary 5
Inleiding 6
1.1. Aanleiding 6
1.2. Probleemstelling 7
1.3. Doelstelling 8
1.4. Onderzoeksvraag 8
2. Methode 9
2.1. Onderzoekspopulatie 9
2.2. Dataverzameling 10
2.3. Data-analyse 10
Resultaten 11
Conclusie 16
Discussie 16
Aanbevelingen 19
Literatuurlijst 20
Bijlage 1 – Instructies voor het invullen van het voedingsdagboek 22
Bijlage 2 – Mediane inname van eiwitten tijdens studiebezoeken 25
Bijlage 3 – Eiwitverdeling over maaltijdmomenten 28

Voorwoord

Beste lezer,

Voor u ligt mijn afstudeeronderzoek ter afronding van mijn bachelor Voeding en Diëtetiek op de Haagse Hogeschool in Den Haag. Dit eindwerk is onderdeel van de COLONUT-studie: "*The effect of individualized NUTritional counselling on muscle mass and treatment outcome in patients with metastatic COLOrectal cancer undergoing chemotherapy: the COLONUT study*". Een proefschrift geschreven door Anne van der Werf aan het VU medisch centrum in Amsterdam.
Tijdens het schrijven van mijn scriptie was ik wekelijks te vinden in het VUmc op afdeling diëtetiek en voedingswetenschappen dienst oncologie. Hier heb ik veel geleerd over de relatie tussen oncologie en voeding. Door het analyseren van vele voedingsdagboeken heb ik inzicht gekregen in verschillende voedingspatronen en -gewoontes van patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom. Ook ben ik tijdens het uitvoeren van studiemetingen in gesprek gegaan met deze bijzondere patiëntengroep. Ik heb respect gekregen voor elke patiënt door hun deelname aan de COLONUT-studie en ons een inzicht te willen geven in wat hopelijk bruikbare resultaten geeft voor de toekomst.
Mijn scriptie kon ik niet zonder hulp van anderen schrijven. Vanuit het VUmc heb ik waardevolle begeleiding gekregen van Dr. Jacqueline Langius. Voor de begeleiding vanuit de Haagse Hogeschool wil ik mijn docentbegeleider Matthijs Fleurke bedanken. Vanuit het thuisfront wil ik mijn ouders, zus en vrienden bedanken voor hun feedback en afleiding tussen het schrijven door. Tot slot wil ik graag in het bijzonder mijn begeleider Anne van der Werf bedanken. Zij heeft mij de kans gegeven om dit traject samen met haar aan te gaan. Door Anne heb ik veel geleerd over medisch onderzoek, statistiek en haar kennis over dit specifieke onderwerp. Bedankt voor jouw geïnvesteerde tijd en moeite in mij.

Ik wens u veel leesplezier.

Sanne Wolters

Samenvatting

Inleiding
Colorectaal carcinoom staat in Nederland op de derde plek van meest voorkomende kankersoorten bij zowel mannen als vrouwen. Een hogere inname van eiwitten wordt aanbevolen bij progressie van ziekte en ontwikkeling metastasen om spiermassa te behouden. Tijdens de behandeling van chemotherapie kan misselijkheid ervoor zorgen dat de inname van voeding vermindert. Het is zinvol om bij de dieetadvisering voor deze specifieke patiëntengroep in kaart te brengen welke voedingsmiddelengroepen bij voorkeur worden gegeten en middels welke voedingsmiddelengroepen deze patiënten hun eiwitdoelen halen.

Methode
Bij 78 patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom werd tijdens drie studiebezoeken, vóór (T0), tijdens (T1) en na (T2) de chemotherapie, driedaagse voedingsdagboeken bijgehouden om inzicht te krijgen in het voedingspatroon van deze patiënten. Zo wordt antwoord gegeven op de vraag '*Wat is het verschil in voedingsinname (bekeken per voedingsmiddelengroep) tussen patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom tijdens eerstelijns palliatieve chemotherapie die de aanbeveling van eiwitten wel halen versus patiënten die de aanbeveling niet halen?'*. Via een voedingsberekeningsprogramma gebaseerd op de NEVO-tabel is de inname van eiwitten berekend en gecategoriseerd in voedingsmiddelengroepen. Met de Mann-Whitney U test werd bepaald of er significant verschil was in de eiwitinname uit bepaalde voedingsmiddelengroepen tussen patiënten die de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid wel of niet halen. De proportie patiënten die de eiwitdoelen haalden op verschillende studiebezoeken werden vergeleken met de Chi-kwadraat toets.

Resultaten
Tijdens studiebezoek T0 werd een hogere inname van eiwit uit melkproducten; dieetpreparaten en brood geassocieerd met het behalen van de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid eiwit. Bij studiebezoek T1 waren dit melkproducten; vlees, vleeswaren en gevogelte; kaas; vet, olie en hartige sauzen en brood. Bij T2 waren dit melkproducten en vlees, vleeswaren en gevogelte. Van alle patiënten haalden 69±11% hun persoonlijk eiwitdoel. Bij T0, T1 en T2 haalden 75±8%, 70±13% en 62±5% de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid eiwitten. Gemiddeld werd er 85 gram eiwit per dag ingenomen. Bij T2 werd er significant minder eiwitten gegeten dan tijdens T1 ($p=0.015$). De meeste eiwitten werden tijdens de avondmaaltijd ingenomen.

Conclusie
Dit onderzoek laat zien dat patiënten die de eiwitbehoefte wel halen significant meer eiwitten halen uit de voedingsmiddelengroepen: melk en melkproducten; vlees, vleeswaren en gevogelte; kaas; preparaten en brood, dan patiënten die deze voedingsmiddelengroepen in een minder grote hoeveelheid nemen.

Summary

Introduction
Colorectal cancer is the third most common cancer amongst men and women in the Netherlands. A higher intake of protein is advised when the cancer shows metastasis so as to ensure the maintenance of muscle mass. During chemotherapy, nausea can result in lower intakes of food. In developing dietary advice, it is useful to identify which food groups are preferably eaten by this specific patient group and which of these food groups assure that the patients reach their protein goal best.

Method
Three-day food diaries were kept by 78 patients with metastatic colorectal cancer, who recorded their eating habits thrice a day: before (T0), enduring (T1) and after (T2) chemotherapy. In this way, an answer will be given to the following question: 'What is the difference in food intake (reviewed per food group) between patients with metastatic colorectal cancer during first line palliative chemotherapy who do meet their protein goal versus patients who do not meet their protein goal?'. Insight is gained into the dietary pattern of this patient group. Through a nutritional calculation programme based on the Dutch NEVO table, the intake of protein is calculated and categorised in food groups. The Mann-Whitney U test determined whether there was a significant difference in protein intake between patients who do and those who do not reach their protein goal when specific food groups are consumed. The proportion of patients who achieved their protein goal at study visits were compared with the Chi-squared test.

Results
During T0, a higher intake of protein from dairy products, protein preparations and bread were associated with achievement of the recommended protein intake. At the first follow-up, the following food groups were seen to increase the intake of protein: dairy products; meat, meat products and poultry; cheese; fat, oil and savoury products and bread. During the T2 study visit milk products and meat, meat products and poultry resulted in more intake of protein. Of all patients: an average of 69±11% of the patients met their personal protein goal. Sub analyses showed that at study visit T0, T1 and T2, 75±8%, 70±13% and 62±5% patients reached the right amount of protein intake. The average intake of protein is 85 grams per day. At T2 significant less protein is eaten compared to T1 ($p=0.015$). Most of the protein were taken during dinner.

Conclusion
This research shows that patients who meet their protein requirements, gain significantly more protein if the food they eat is mainly taken from the following food groups: dairy products; meat, meat products and poultry; cheese, protein preparations and bread, than patients who don't eat these food groups.

Inleiding

1.1. Aanleiding

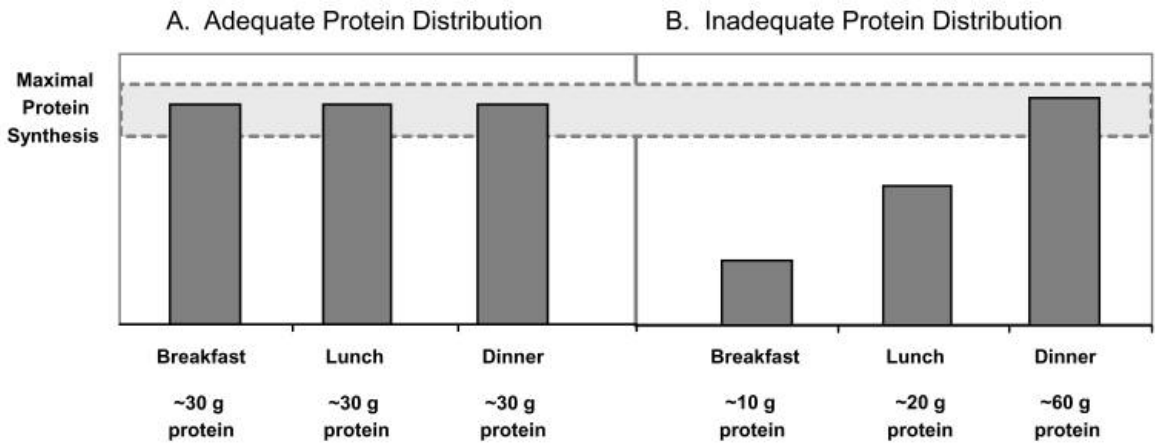
In 2017 werden in Nederland 9.617 patiënten gediagnosticeerd met een colorectaal carcinoom (dikke darmkanker). Bij zowel mannen als vrouwen staat deze ziekte in Nederland op de derde plek van meest voorkomende vormen van kanker [1]. Leefstijlgerelateerde risicofactoren voor het ontwikkelen van colorectaal carcinoom zijn een hoge inname van rood en bewerkt vlees en alcohol en een lage inname van voedingsmiddelen die voedingsvezels bevatten. Daarnaast is een hoog percentage lichaamsvet, voornamelijk rondom het abdomen, een risicofactor voor het ontstaan van deze vorm van kanker. Fysieke activiteit en voldoende inname van vezels worden geassocieerd met een lager risico op colorectale kanker [2].

Twintig procent van de patiënten heeft bij diagnose een carcinoom met metastasen: uitzaaiing naar andere gebieden in het lichaam. In totaal ontwikkelt 50% van alle gevallen metastasen in de loop der tijd [3]. Op de afdeling oncologie van het VU medisch centrum in Amsterdam worden voornamelijk patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom behandeld. Indien lokale behandeling van de metastasen niet mogelijk is, bestaat de behandeling uit een standaard eerstelijns palliatieve chemotherapie: CAPOX(-B), FOLFOX(-B) of capecitabine (-B). Deze behandeling resulteert bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom in een gemiddelde overleving van ruim 20 maanden [4].

Een behandeling wordt palliatief genoemd, indien genezing niet meer mogelijk is. Echter, de patiënt hoeft zich niet direct in de laatste levensfase te bevinden. Door verbetering van de behandeling kunnen metastasen onder controle worden gehouden, waarbij de overleving met enkele maanden kan worden verlengd, ook wel ziektegerichte palliatie. Indien het sterven op de korte termijn wordt verwacht verandert dit in symptoomgerichte palliatie waarbij slechts nog de hinderlijke symptomen hanteerbaar worden gemaakt [5].

Bij ziektegerichte palliatie wordt de belasting van de behandeling afgewogen tegen het verwachte effect van kwaliteit van leven. Ondanks dat de ziekte niet meer actief bestreden kan worden, is bekend dat een patiënt baat heeft bij voeding conform de berekende behoefte [6]. Hierbij wordt een patiënt niet anders behandeld dan tijdens een curatieve chemotherapie, alleen zijn de behandeldoelen slechts voor de korte termijn. Het voedingsadvies is vooral gericht op het behoud van de voedingstoestand met als doel behoud en verbetering van fysieke functionaliteit en kwaliteit van leven en verminderen van bijwerkingen van de behandeling, en niet meer op gezondheidswinst voor de lange termijn.
Hoewel bekend is dat het risico op ondervoeding hoger is bij gemetastaseerde ziekte vanwege een hoger rustmetabolisme en een lagere voedingsinname ten opzichte van niet-gemetastaseerde ziekte, kent het voedingsadvies voor oncologische patiënten geen verschil in aanbevelingen tussen verschillende stadia van het carcinoom [7], [8]. In de conceptrichtlijnen van de European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) uit 2016 worden voor alle oncologische patiënten een energie-inname van 25 - 30 kcal per kg actueel lichaamsgewicht per dag geadviseerd en minimaal 1,2 gram eiwit per kg actueel lichaamsgewicht [9]. Onderzoek wijst uit dat hierbij de verdeling van eiwitten over de dag heen belangrijk is [10]. Om de eiwitsynthese maximaal te stimuleren bij deze kwetsbare doelgroep, is een minimum hoeveelheid van 25 gram eiwit per maaltijd aanbevolen waardoor spiermassa wordt behouden en het risico op invaliditeit wordt beperkt [11]. Zie figuur 1 dat de verdeling van eiwitten over maaltijdmomenten in kaart brengt.

Figuur 1. Een illustratief voorbeeld van de relatie tussen de hoeveelheid ingenomen eiwitten per maaltijd en de resulterende anabole respons. Linker vak (a) laat de gelijkmatige verdeling van 90 gram eiwitinname over de dag zien, met een inname van 30 gram eiwitten bij elk van de drie hoofdmaaltijden. Rechter vak (b) laat een ongelijkmatige verdeling van 90 gram eiwitten zien over de drie hoofdmaaltijden. Er wordt aangenomen dat een gelijkmatige verdeling over de dag zoals in het linker vak resulteert in een grotere anabole respons dan een ongelijkmatige verdeling zoals in het rechter vak.
Ongewijzigd overgenomen van Paddon-Jones, D. and Rasmussen, B.B., *Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia* [10].



1.2. Probleemstelling

Een bekend probleem is dat 40% van de patiënten met een colorectaal carcinoom onvoldoende eiwitten inneemt. Inname van onvoldoende eiwitten is geassocieerd met een hoog BMI, vermoeidheid en obstipatie [12]. Ook bijwerkingen van de chemotherapie, zoals een vol gevoel, smaak- en reukverandering, misselijkheid en braken, droge mond en mucositis, kunnen oorzaken zijn van een verminderde voedingsinname [13].

Een gevolg van deze te lage inname van eiwitten is spiermassaverlies: een veelvoorkomend probleem bij patiënten met colorectaal carcinoom [14]. Dit verlies in spieren komt het meeste voor bij patiënten met gemetastaseerde tumoren. Hiervan heeft 34 tot 72% van de patiënten al voor de start van de behandeling een verlies in spiermassa [15], [16]. Een ongunstige lichaamssamenstelling kan leiden tot een lagere tolerantie van de chemotherapie en een kortere overleving [17]. Bovendien kunnen een ongunstige lichaamssamenstelling en afgenomen spiermassa leiden tot een afgenomen functionele status [18] en meer bijwerkingen van de chemotherapie [19]. Bij spiermassaverlies kan een diëtist een rol spelen in het geven van begeleiding [20].

Deze eiwitbehoefte is vooral gerelateerd aan de spiermassa. Een hogere eiwitinname, zoals beschreven in de ESPEN voedingsrichtlijn B2-2, wordt aanbevolen bij progressie van ziekte om te voorkomen dat een deel van de eiwitten wordt gebruikt als brandstof voor het lichaam in plaats van de opbouw van de vetvrije massa [21]. Hierbij kan voedingsbegeleiding helpen om een adequate inname van eiwitten te bewerkstelligen en kwaliteit van leven te behouden [22]. Deze begeleiding kan bestaan uit informatie en adviezen over voeding van een arts, diëtist en/of verpleegkundige en eventuele behandeling bij voedingsproblemen, zoals het aanbieden van drink- of sondevoeding.

Een gerandomiseerde dubbelblinde klinische studie heeft aangetoond dat een behandeling met eiwitrijke producten bij oncologische patiënten kan helpen om aan de aanbevolen richtlijnen van eiwitten te komen [23]. Deze dieetpreparaten ondersteunen de patiënt om de juiste hoeveelheid energie, eiwitten en nutriënten binnen te krijgen, indien de voedingsinname te laag is. Echter, het succes van deze dieetpreparaten hangt af van de acceptatie van de patiënt [24].

Het kan nuttig zijn om in kaart te brengen middels welke voedingsmiddelengroepen binnen de normale voeding oncologische patiënten hun eiwitdoelen halen. Binnen deze voedingsvoorkeuren kunnen voedingsmiddelengroepen worden geselecteerd met een hoog eiwitgehalte die de basis kunnen vormen voor het dieetadvies.

Het in kaart brengen van een voedingspatroon is al eerder onderzocht bij oncologische patiënten die radiotherapie ondergaan [25]. Dit inzicht ontbreekt bij colorectale patiënten onder behandeling van chemotherapie: een behandeling met andere bijwerkingen dan radiotherapie. Daarnaast heeft eerder onderzoek in deze patiënten aangetoond dat de spiermassa tijdens de chemotherapie afneemt en dat is geassocieerd met een slechtere overleving [16]. Behoudt van spiermassa is daarom belangrijk tijdens de behandeling.
Het is bij deze patiëntengroep niet duidelijk door inname van welke voedingsmiddelengroepen de eiwitaanbeveling vooral wordt gehaald. Het kan zinvol zijn om een dieetadvies te creëren voor deze patiëntengroep, op basis van voorkeuren binnen normale voeding. Dit kan een praktisch gegeven zijn in de voedingsondersteuning op basis van vaak gekozen voedingsmiddelengroepen [26]. Verder onderzoek is nodig om te achterhalen door hoeveel patiënten met colorectaal carcinoom de aanbevolen hoeveelheid eiwitten wel wordt gehaald en met welke voedingsmiddelengroepen, binnen de gehele voeding, dit wordt gedaan.

1.3. Doelstelling

Het doel van dit onderzoek is het in kaart brengen van de gehele voedingsinname van patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom gedurende eerstelijns palliatieve chemotherapie, en het bepalen welke voedingsmiddelengroepen samenhangen met het behalen van de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voeding. Meerdere factoren hebben invloed op het wel of niet halen van de juiste voedingsinname. In opdracht van het VUmc zal enkel worden gekeken naar de inname binnen de voedingsmiddelengroepen op basis van de beschikbare informatie vergaard in het kader van de overkoepelende COLONUT-studie [15].

Het is van belang voor de oncologische diëtetiek om meer inzicht te krijgen in de voedingsinname bij palliatieve colorectale patiënten. Op basis van deze kennis kunnen diëtisten beter inschatten met welke voedingsmiddelengroep een adequate eiwitinname bereikt kan worden in deze patiëntengroep. Hierdoor kunnen diëtisten aangepaste voedingsadviezen geven of bijvoeding voorschrijven. Er zal met name gekeken worden of de aanbevelingen haalbaar zijn met normale voeding of dat deze patiënten alleen hun doelen bereiken wanneer aanvullende bijvoeding wordt voorgeschreven, zowel voor als tijdens behandeling met chemotherapie.

Middels het onderzoeksdoel, kan het praktijkdoel behaald worden. Het innemen van voldoende eiwitinname is nodig om een zo goed mogelijke voedingstoestand te behouden en spiermassaverlies te voorkomen. Voedingstoestand en spiermassa is gerelateerd aan kwaliteit van leven en fysiek functioneren [27]. Adviezen met betrekking tot een goede voedingsinname bij deze patiëntengroep kunnen onderdeel zijn van zorgdoelen tijdens de voorlichting en optimalisatie van het natuurlijke stervensproces en ondersteuning bieden aan patiënten en zorgverleners [28]. Tenslotte kan de verbetering in de voeding zorgen voor een besparing van ziekenhuisverblijf en kosten [13].

1.4. Onderzoeksvraag

Om het doel te behalen wordt in dit onderzoek de volgende vraag gesteld: '*Wat is het verschil in voedingsinname (bekeken per voedingsmiddelengroep) tussen patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom tijdens eerstelijns palliatieve chemotherapie die de aanbeveling van eiwitten wel halen versus patiënten die de aanbeveling niet halen?'*.

Ter ondersteuning bij het beantwoorden van deze vraag, zijn de volgende deelvragen opgesteld: *'Hoeveel patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom tijdens eerstelijns palliatieve chemotherapie halen de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid van eiwitten?*' en *'Tijdens welk maaltijdmoment worden de meeste eiwitten ingenomen?'*.

2. Methode

Deze kwantitatieve studie is goedgekeurd als onderdeel van een grotere RCT-studie *'The effect of individualized NUTritional counseling on muscle mass and treatment outcome in patients with metastatic COLOrectal cancer undergoing chemotherapy'* uitgevoerd door het VU medisch centrum Amsterdam [15]. De onderzoeksopzet is goedgekeurd door de medisch ethische commissie van het VUmc en er is geschreven goedkeuring van deelname door alle participanten. Voor de huidige studie is de dataset van de overkoepelende 'COLONUT-studie' gebruikt. Het hoofddoel van de overkoepelende studie is het effect onderzoeken van voedingsbegeleiding op spiermassa tijdens eerstelijns chemotherapie. De keuzes in de methodiek zijn gebaseerd op de COLONUT-studie.

2.1. Onderzoekspopulatie

De onderzoekspopulatie bestaat uit patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom die worden behandeld met eerstelijns palliatieve chemotherapie. Inclusie vond plaats in vijf centra in Nederland: VU medisch centrum Amsterdam, Ziekenhuis Spaarne Gasthuis Hoofddorp, Ziekenhuis Reinier de Graaf Gasthuis, Ziekenhuis Gelderse Vallei en Amphia Ziekenhuis Breda. Deze wervingsperiode is geleid door de overkoepelende studie en vond plaats van november 2013 tot en met juni 2018. Voor dit onderzoek zijn data gebruikt van november 2013 tot en met maart 2018.
Alle patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom werden voor de start van palliatieve chemotherapie door de behandelend oncoloog benaderd voor deelname. Na bedenktijd van tenminste een dag sprak de behandelend oncoloog weer met de patiënt voor eventuele vragen en voor akkoord tot deelname. Voor de overkoepelende studie werden de participanten gerandomiseerd in twee groepen. Van deze twee groepen ontving de interventiegroep standaard wekelijkse begeleiding door een diëtist. De diëtist keek met name naar voldoende inname van energie en eiwitten. De controlegroep ontving begeleiding op basis van de gebruikelijke (voedings-)zorg: zorg aangeboden door de diëtist op indicatie van de behandelende arts. Data uit beide studiegroepen zijn gebruikt voor deze studie. In dit onderzoek zijn de volgende in- en exclusiecriteria gehanteerd.

Inclusiecriteria

- Leeftijd ≥ 18 jaar
- Stadium IV colorectaal carcinoom (nieuw of recidief)
- Behandeling met eerstelijns palliatieve chemotherapie: CAPOX(-B), FOLFOX(-B) of capecitabine (-B)
- Spreekt de Nederlandse taal

Exclusiecriteria

- Chemotherapie in de afgelopen 3 maanden
- WHO performance status ≥ 3
- Langdurig gebruik van hoge dosis corticosteroïden (≥ 3 weken ≥ 10 mg prednisolon of equivalent)
- Enkel gevoed met sondevoeding

De in- en exclusiecriteria zijn bepaald door de COLONUT-studie. De reden dat chemotherapie in de afgelopen drie maanden geen voorkeur heeft, is vanwege de invloed dat recente chemotherapie kan hebben op de spiermassa van de patiënten. Bij patiënten met een zeer matige conditie (WHO 3) wordt over het algemeen geen chemotherapie gestart. Hierbij is deelname aan de studie bovendien een te grote belasting en geeft het een relatief groot risico dat de patiënten uitvallen gedurende de studieperiode.

Langdurig gebruik van corticosteroïden kan de spiermassa beïnvloeden en daardoor wordt het effect van voedingsinterventie vertekend. Tot slot wordt in deze studie gekeken naar de inname van voedingsmiddelengroepen, waar patiënten gevoed met sondevoeding geen inname van hebben en daarom niet worden meegenomen.

2.2. Dataverzameling

Het onderzoek werd enkelblind uitgevoerd: alleen de onderzoeksassistent die data verzamelde en analyseerde was geblindeerd. De resultaten waren niet blind voor de behandelende diëtist, de patiënten en de studiecoördinator. Aan de patiënten werd medewerking gevraagd door te zwijgen tegen de onderzoeksassistent over de onderzoeksgroep waarin zij zich bevonden.

Er vonden twee studiebezoeken plaats in het ziekenhuis van de patiënt waarbij de patiënten werden bezocht door de onderzoeksassistent: vlak voor de start van de chemotherapie (T0) en tijdens de follow-up CT-scan wanneer therapierespons werd gemeten (T1). Indien patiënten na T1 verder gingen met de chemotherapie, werd studiedeelname gecontinueerd en werd er bij de daaropvolgende CT-scan wederom een studiebezoek verricht (T2). De patiënten werden tijdens inclusie aan onderzoek gevraagd om voorafgaand aan deze studiebezoeken een voedingsdagboek van drie dagen in te vullen. Hiervoor hebben de patiënten instructies gekregen van de onderzoeksassistente hoe ze het dagboek moeten invullen en op welke dagen (zie bijlage 1). De voedingsdagboeken gaven inzicht in de inname van voedingsmiddelen en vocht van twee werkdagen en één weekenddag. Tijdens de studiebezoeken werd het dagboek ingeleverd en door een getrainde onderzoeksassistent gecheckt op nauwkeurigheid en volledige invulling. De onderzoeksassistent heeft geen invloed op de voedingskundige inname van de patiënten en verleent geen voedingskundig advies. Medische- en persoonlijke data (geslacht, lengte en gewicht) werden verkregen uit het medische dossier om de aanbeveling voor eiwitten te berekenen.

2.3. Data-analyse

Statistische analyses zijn uitgevoerd met IBM SPSS Statistics 25. Beschrijvende statistieken (gemiddelden ± SD, mediaan en interkwartielafstanden) zijn gebruikt om de studiepopulatie te omschrijven.

Vervolgens zijn de voedingswaarden van de ingevulde voedingsdagboeken per persoon per dag berekend via een digitaal voedingsberekeningsprogramma, gebaseerd op NEVO-tabel 2003. De voedingsmiddelen werden door de onderzoeksassistent online ingevuld per maaltijdmoment gedurende de dag. Zo werd de inname van alle macro- en micronutriënten bekend. Enkel de eiwitinname is hiervan geanalyseerd en vergeleken met de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid eiwitten (ADH) voor oncologische patiënten van 1,2 gram eiwit per kg lichaamsgewicht.

Een gewichtscorrectie werd gemaakt door een body mass index (BMI) van <20 terug te rekenen naar 20, en een BMI-waarde van >30 terug te rekenen naar 30. Dit om te voorkomen dat patiënten met een hoog gewicht overvoed worden met eiwitten en patiënten met een laag gewicht een te lage aanbeveling krijgen van eiwitten [29]. De BMI is berekend door gewicht te delen door lengte in het kwadraat (kg/m^2), waarbij de WHO-definitie wordt aangehouden voor de classificaties [9].

Alle voedingsmiddelen zijn door de NEVO-tabel geclassificeerd tot 23 voedingsmiddelengroepen. Via het digitale voedingsberekeningsprogramma is inzichtelijk gemaakt hoeveel gram eiwitten er uit elke voedingsmiddelengroep is ingenomen. Vervolgens is van alle drie de studiebezoeken één gemiddelde inname van eiwitten berekend van het driedaagse voedingsdagboek en omgerekend in percentages van de ADH van eiwitten per persoon per dag.

Bij een normale verdeling zal een gemiddelde en standaarddeviatie berekend worden. Indien de waarden niet normaal verdeeld zijn, zal gebruik worden gemaakt van een mediaan en interkwartielafstand. Op basis hiervan worden de participanten gegroepeerd of de eiwitbehoefte behaald is, met de variabelen 'ja' of 'nee'. Op deze manier is in kaart gebracht uit welke voedingsmiddelengroepen de meeste eiwitten komen. De gemiddelde inname van voedingsmiddelengroepen zijn in zijn geheel geanalyseerd, maar er zijn ook sub analyses gemaakt per studiebezoek. Dit vanwege de overkoepelende COLONUT-studie dat de studiepopulatie verdeeld in een interventie- en controlegroep. Het verschil in aantal bezoeken van de diëtist kan invloed hebben op de voedingskeuzes van de patiënt, waardoor er verschil wordt verwacht in voedingsinname tussen de verschillende studiebezoeken.

Het noteren van voeding is gevoelig voor uitschieters. Vandaar dat voedingsdagboeken opnieuw zijn ingevoerd en berekend in het voedingsberekeningsprogramma, indien de gemiddelde eiwitinname per persoon per dag $\geq$5 SD van het gemiddelde van de gehele studiepopulatie afweek. Om te bepalen of er een significant verschil zat in de eiwitinname uit bepaalde voedingsmiddelengroepen werd de Mann-Whitney U test uitgevoerd.

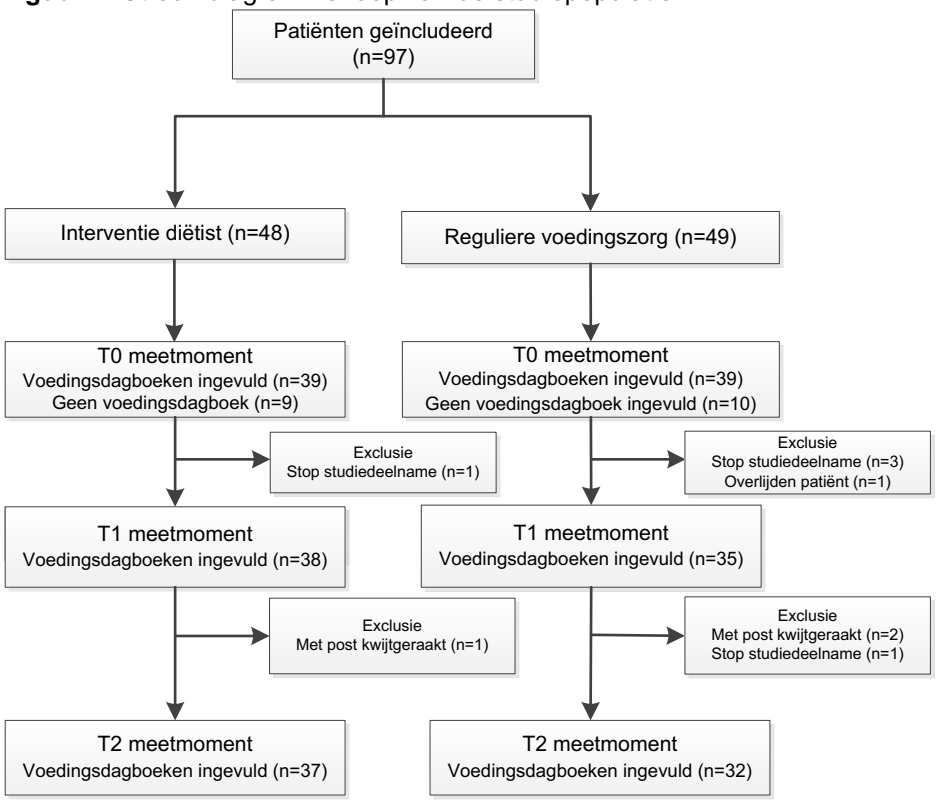
Resultaten werden beschouwd als significant bij $p<0,05$. Middels de Chi-kwadraat test is significantie bepaald van de eiwitinname tussen drie studiebezoeken.

De maaltijdmomenten zijn door de NEVO-tabel ingedeeld in zeven momenten: voorafgaand aan het ontbijt, ontbijt, in de loop van de ochtend, middagmaal, in de loop van de middag, avondmaal en tot slot in de loop van de avond. Via het digitale voedingsberekeningsprogramma werd inzichtelijk gemaakt wat de verdeling van eiwitten was over deze maaltijdmomenten heen. Bovendien is hierbij het 95% betrouwbaarheidsinterval berekend, om de zekerheid van de geschatte waarde weer te geven.

Resultaten

Tijdens de wervingsperiode zijn 97 participanten geïncludeerd die overeenkomen met de inclusiecriteria. Hiervan zijn 48 participanten de studie begonnen in de interventiegroep en 49 participanten in de controlegroep. Figuur 2 laat het verloop van de studie zien. Niet alle participanten hebben bij de eerste meting (T0) een voedingsdagboek voor drie dagen ingevuld. Van 78 patiënten zijn voedingsdagboeken ingevuld vanaf T0. Gedurende de inclusie van de COLONUT-studie bleken het invullen van het voedingsdagboek aan het begin van het oncologische behandeling logistiek lastig en te belastend te zijn voor de participanten. Vandaar de keuze om halverwege de studie een amendement door te voeren en het eerste voedingsdagboek pas bij meting T1 (n=73) in te laten vullen om de last te minderen. Tijdens T2, de derde en laatste meting, zijn 69 voedingsdagboeken ingevuld. Door verschillende redenen zijn sommige voedingsdagboeken niet ingevuld tijdens de studie: na amendement (n=19), stop studiedeelname (n=5), kwijtgeraakt per post (n=3) of overlijden van de patiënt (n=1). In totaal zijn er 220 voedingsdagboeken van drie dagen meegenomen in de analyses.

Figuur 2. Stroomdiagram verloop van de studiepopulatie



Karakteristieken van de studiepopulatie zijn te zien in tabel 1. Deze karakteristieken zijn gebaseerd op alle 97 patiënten die geïncludeerd zijn. Er zijn 19 patiënten die door het amendement geen voedingsdagboek hebben ingevuld bij meetmoment T0, hebben dit wel gedaan bij meetmoment T1. Omdat er geen verschil is gevonden in geslacht, zijn deze resultaten niet apart geanalyseerd per geslacht. De gemiddelde leeftijd van de patiënt was 64.7±11.4 jaar met een BMI van 25.7.
Van de participanten was 64% man. De meeste participanten (56.7%) zijn woonachtig met partner.

Tabel 1. Karakteristieken studiepopulatie (n=97)

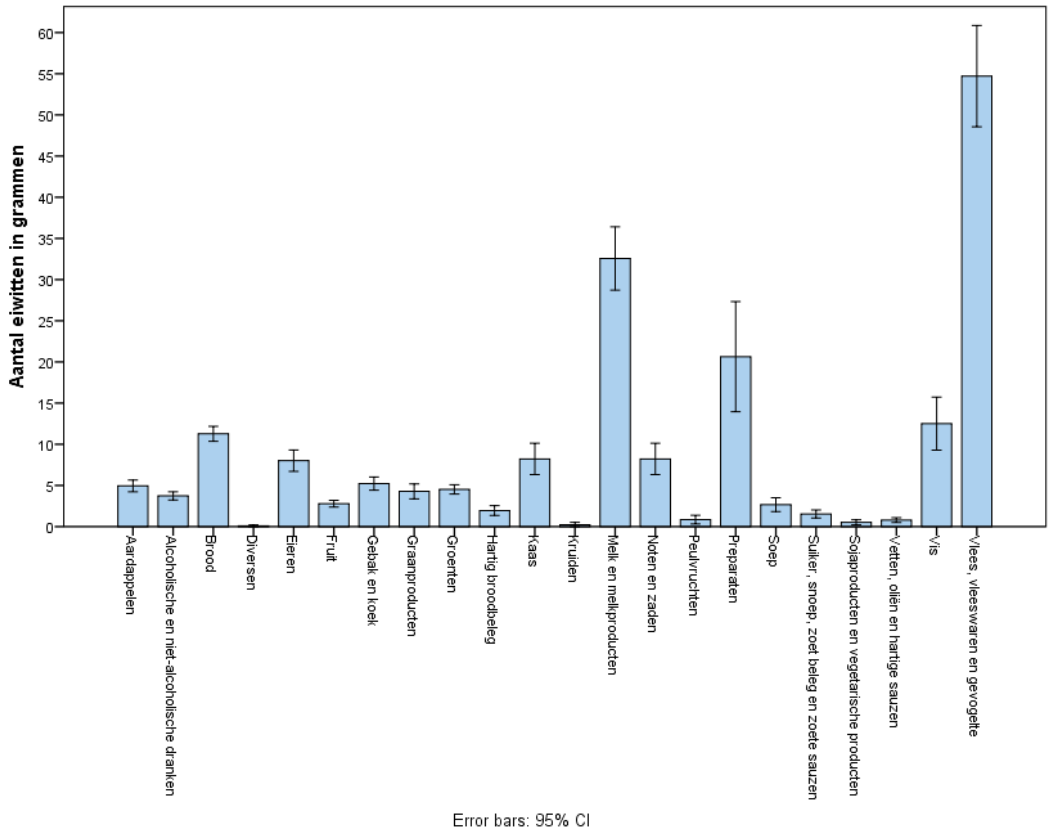
		Totaal, n (%)
Participanten, *n(%)*		97 (100)
	Man	62 (63.9)
	Vrouw	35 (36.1)
Leeftijd (jaren) *gem±SD*		64.7 (11.4)
BMI (kg/m2) *gem±SD*		25.7 (3.9)
Woonsituatie, *n(%)*		
	Woonachtig met ouders	1 (1)
	Alleenwonend	19 (22.7)
	Woonachtig met partner	49 (56.7)
	Woonachtig met kinderen	4 (4.1)
	Huisgenoot	1 (1)
	Onbekend	14 (14.4)

* SD: standaarddeviatie

Gemiddelde inname van alle voedingsmiddelengroepen

In tabel 1 in bijlage 2 wordt de gemiddelde inname van eiwitten uit de voedingsmiddelengroepen beschreven. Gedurende de hele chemotherapie is de gemiddelde eiwitinname 85 gram per persoon, per dag. Van de gehele studiepopulatie haalden 69±11% de persoonlijk opgestelde aanbevolen dagelijkse hoeveelheid eiwitten. Na analyse per studiebezoek blijkt vóór de start van de chemotherapie 75±8% van de patiënten de ADH van eiwitten te halen, tijdens de behandeling was dit 70±13% en bij de tweede follow-up scan werd de ADH door 62±5% van de studiepopulatie behaald.

Gemiddelde inname van eiwitten per voedingsmiddelengroep



Figuur 3. Verdeling van het aantal ingenomen eiwitten in grammen per voedingsmiddelengroep

Figuur 3 laat zien wat de bijdrage is van de hoeveelheid eiwitten in grammen per voedingsmiddelengroep met een 95% betrouwbaarheidsinterval. De vijf voedingsmiddelengroepen die per dag de meeste grammen eiwitten leveren zijn: vlees, vleeswaren en gevogelte; melk en melkproducten; preparaten, vis en brood. Met name wanneer er vlees(waren) en gevogelte werden gegeten, zorgden dit voor een gemiddelde eiwitinname van 54 gram eiwit per dag. Ter aanvulling van de normale voeding zorgen de preparaten, vaak bestaande uit eiwitrijke dranken of supplementen, voor een extra eiwitinname van 20 gram per dag.

Inname van voedingsmiddelengroepen per studiebezoek

In tabel 2 is te zien uit welke voedingsmiddelengroepen de patiënten die het persoonlijke doel van eiwitten wel haalden, significant meer eiwitinname uit halen dan de patiënten die de voedingsmiddelengroepen niet hebben gegeten. Dit laat zien welke voedingsmiddelengroepen er significant voor zorgen dat de doelen wel of niet worden gehaald. De overige niet significante eiwitinname per voedingsmiddelengroep per studiebezoek staan in bijlage 2.

Tabel 2. Mediane eiwitinname in grammen per dag uit voedingsmiddelengroepen waarbij de eiwitinname significant verschilt tussen patiënten die de eiwitdoelen wel versus niet behalen.

	Mediane eiwitinname uit voedingsmiddelengroepen		
	Eiwitdoel behaald	Eiwitdoel niet behaald	Significantie
Studiebezoek T0			
Brood	16.5	9.5	p=0.010
Melk en melkproducten	16.9	6.7	p=<0.001
Preparaten	0.0	0.0	p=0.024
Studiebezoek T1			
Brood	15.0	10.9	p=0.002
Kaas	8.4	2.5	p=0.010
Melk en melkproducten	14.8	8.5	p=0.012
Vetten, oliën en hartige sauzen	0.1	0.0	p=0.020
Vlees, vleeswaren en gevogelte	35.5	16.5	p=<0.001
Studiebezoek T2			
Melk en melkproducten	17.8	8.7	p=0.006
Vlees, vleeswaren en gevogelte	34.7	14.1	p=0.005

In tabel 3 is per studiebezoek te zien, welk percentage eiwitten uit de voedingsmiddelengroep heeft bijgedragen aan het behalen van het eiwitdoel.

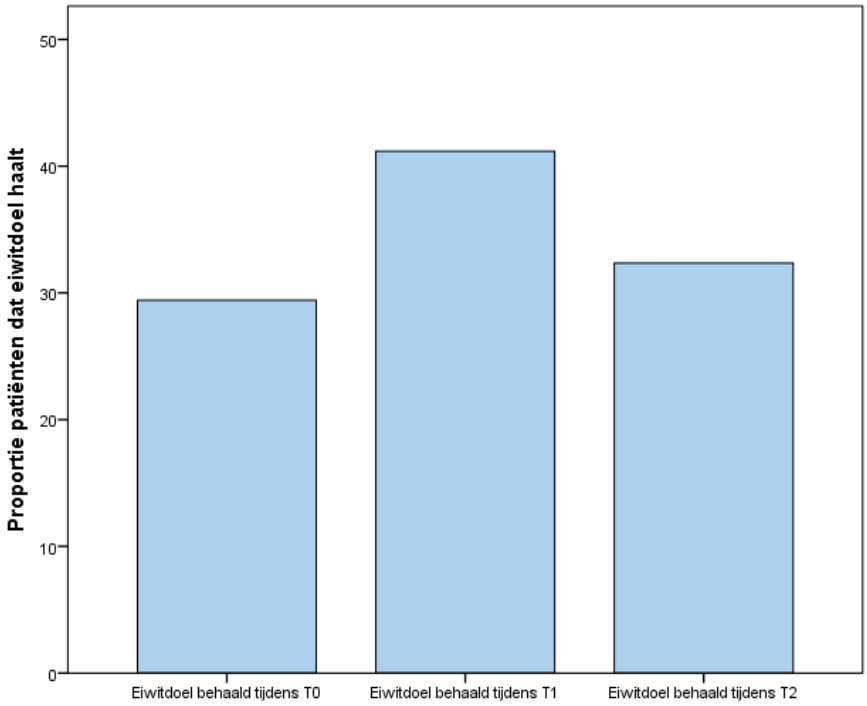
Tabel 3. De voedingsmiddelengroepen die percentueel het meeste bijdragen aan het behalen van de eiwitinname geanalyseerd per studiebezoek.

	Studiebezoek T0		Studiebezoek T1		Studiebezoek T2	
Voedingsmiddelengroepen	N	% van aanbeveling	N	% van aanbeveling	N	% van aanbeveling
Preparaten	7	38.25	14	27.47	3	40.43
Vlees, vleeswaren en gevogelte	13	25.13	37	35.74	14	35.10
Kaas	6	17.57	31	10.81	9	3.62
Melk en melkproducten	16	16.99	37	14.82	14	18.26
Brood	14	16.48	38	15.04	14	11.95

N: aantal patiënten dat de voedingsmiddelengroep inneemt
% van aanbeveling: % van eiwitaanbeveling dat door middel van voedingsmiddelengroep wordt gehaald, in patiënten die deze voedingsmiddelengroep inneemt

Verloop eiwitinname tussen studiebezoeken

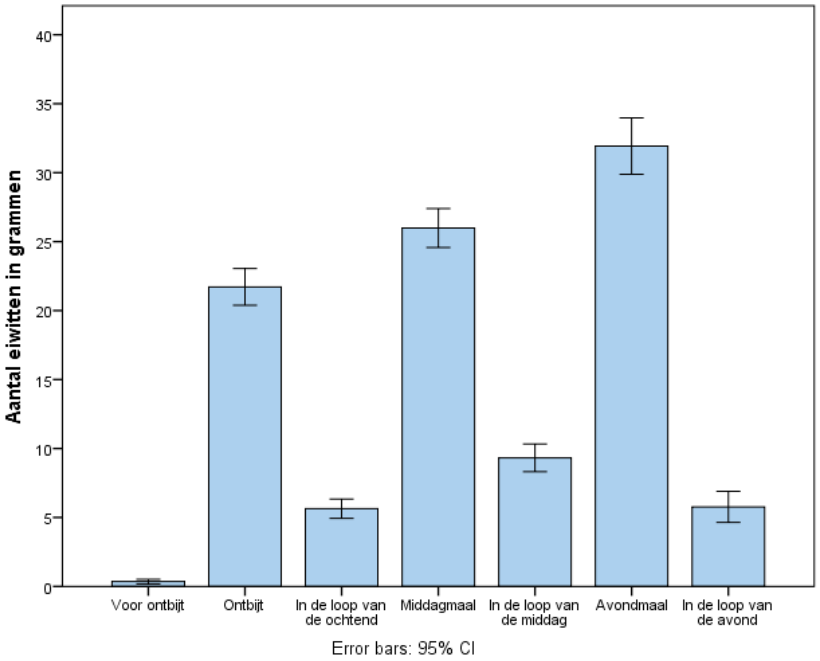
Tussen start en de eerste vervolgmeting is er een toename in de proportie patiënten die de eiwitdoelen halen (zie figuur 4). Echter, dit is niet significant (p=0.078). Tijdens studiebezoek T2 was de proportie patiënten die de eiwitdoelen haalden wel significant lager dan op de vorige meting T1 (p=0.015).



Figuur 4. Proportie patiënten die het persoonlijke eiwitdoel halen (ja of nee) geanalyseerd per studiebezoek.

Maaltijdmoment

Tijdens de drie hoofdmaaltijden: ontbijt, middagmaal en avondmaal worden de meeste eiwitten ingenomen, in oplopende volgorde (zie figuur 5). Hiervan komen de meeste eiwitten uit de voedingsmiddelen die tijdens het avondmaal worden gegeten (32 gram eiwit). In bijlage 3 zijn de ingenomen eiwitten per maaltijdmoment, per studiebezoek apart geanalyseerd.



Figuur 5. Gemiddelde hoeveelheid ingenomen eiwitten in grammen per maaltijdmoment.

Conclusie

Verschillende data is vergaard en geanalyseerd om antwoord te geven op de hoofdvraag: '*Wat is het verschil in voedingsinname (bekeken per voedingsmiddelengroep) tussen patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom tijdens eerstelijns palliatieve chemotherapie die de aanbeveling van eiwitten wel halen versus patiënten die de aanbeveling niet halen?'*.

Voor start van eerstelijns palliatieve chemotherapie voor gemetastaseerd colorectaal carcinoom (T0) hebben patiënten die de aanbeveling van eiwitten wel halen een hogere inname van eiwitten afkomstig uit melk en melkproducten; preparaten en brood vergeleken met patiënten die de aanbeveling niet halen. Tijdens de behandeling (T1) is er een hogere inname van eiwitten uit melk en melkproducten; vlees, vleeswaren en gevogelte; kaas; vetten, oliën en hartige sauzen en brood. Bij de tweede follow-up scan (T2) zorgden de voedingsmiddelengroepen: melk en melkproducten en vlees, vleeswaren en gevogelte voor een hogere eiwit inname.

Van alle patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom haalden 69±11% de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid eiwitten. Voor de start van chemotherapie was dit 75±8%, bij de eerste follow-up is dit 70±13% en bij de tweede follow-up scan wordt de eiwitaanbeveling gehaald door respectievelijk 62±5%.

Er werd geen significant verschil ondervonden tussen studiebezoek T0 en T1 in de proportie patiënten die de eiwitdoelen halen ($p=0.078$). Tijdens studiebezoek T2 was de proportie patiënten die de eiwitdoelen haalden wel significant lager dan op de vorige meting T1 ($p=0.015$).

Hiervan worden de meeste eiwitten, tijdens alle studiebezoek, voornamelijk ingenomen tijdens de avondmaaltijd. Tijdens dit maaltijdmoment is er een gemiddelde inname van 32 gram eiwit.

Discussie

Het huidige onderzoek is een aanvulling op bestaande literatuur over de voedingsinname van patiënten met gemetastaseerde tumoren. De studie heeft middels het invullen van driedaagse voedingsdagboeken de voedingsinname in kaart gebracht van palliatieve patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom onder behandeling van palliatieve chemotherapie. Hierbij is het doel om voor de diëtetiek in kaart te brengen wat er vooral wordt ingenomen door deze patiëntengroep om zo een gericht advies te geven.

Vergelijking soortgelijke studies

Uit de huidige studie is gebleken dat, naast de vochtinname, de vijf meest ingenomen voedingsmiddelengroepen bij deze patiëntengroep zijn: brood; melk en melkproducten; vlees, vleeswaren en gevogelte; groenten en fruit. Patiënten die de eiwitdoelen halen hebben een hogere inname van eiwit uit: vlees, vleeswaren en gevogelte; melk en melkproducten; preparaten; vis en brood, dan patiënten die hun doelen niet halen. Deze bevindingen zijn in overeenstemming met eerdere studies die aantonen dat het eten van eiwitten uit voornamelijk dierlijke producten zorgen voor een hogere eiwitinname [30], [31]. Tijdens studiebezoek T1 is het opvallend dat er een significant verschil is gevonden in eiwitinname door vetten en sauzen tussen de patiënten die hun behoefte wel en niet halen. De klinische relevantie van dit verschil is echter zeer laag. Vanwege de lage mediane eiwitinname van 0,1 gram, draagt deze voedingsmiddelengroep nauwelijks iets bij aan het behalen van de doelen.

Twee observationele studies onder gezonde participanten met een vergelijkbare leeftijdsverdeling, laten een eetpatroon zien met een soortgelijke inname van voedingsmiddelengroepen [32], [33]. Dit kan betekenen dat een normaal eetpatroon kan worden behouden onder deze patiëntengroep, ondanks ziekte. Toch laten eetpatronen in tijden van ziekte zien dat sommige voedingskeuzes niet kunnen worden vergeleken met het eetpatroon van gezonde mensen. De reden hiervoor is misselijkheid, vermoeidheid, angst en depressie [13]. Bovendien kunnen voedingskeuzes van deze patiënten verschillen van gezonde mensen, omdat de patiënt voedingskeuzes maakt in het verlangen om de tumor onder controle te krijgen en terugval te voorkomen [34], [35]. In deze studie is er echter geen duidelijk verschil gevonden tussen de keuze van voedingsmiddelgroepen bij gezonde deelnemers en de patiëntengroep in de huidige studie. Een mogelijke verklaring kan de voorgeschreven medicatie zijn, anti-emetica, die de misselijkheid ten gevolge van de chemotherapie onder controle houdt. Tevens zijn de voedingsdagboeken zeker een week na de kuur bijgehouden door de studiepopulatie. Het vermoeden is dat de patiënt op het moment van registreren hierdoor minder misselijk is en een betere eetlust heeft, dan wanneer de dagboeken zouden zijn ingevuld tijdens de chemotherapie. Onderzoek toont namelijk aan dat de laagste voedingsinname is op de dag van de chemokuur en één dag na de kuur, waarbij de voedingsinname iedere dag stijgt tot de volgende kuur [36].

In de studiepopulatie wordt data geanalyseerd van 97 participanten. Over de voedingsvoorkeuren bij deze specifieke patiëntengroep is nog weinig onderzoek te vinden. Er is slechts één andere vergelijkbare studie onder 151 patiënten met palliatief beleid en bij diverse type tumoren. Dit was een cross-sectionele studie en geen van de patiënten onderging op moment van meting radio- of chemotherapie [26]. De huidige studie bevat een homogene groep en kent meerdere metingen in de tijd van chemotherapie, waarmee ook het beloop van de eiwitinname kon worden beschreven.
Tussen start en de eerste vervolgmeting leek er een toename in de proportie patiënten die de eiwitdoelen haalden, maar dit bleek niet significant. Tijdens vervolgmeting T2 was de proportie patiënten die de eiwitdoelen haalden significant lager dan op de eerste meting. Een mogelijke verklaring zou kunnen zijn dat er tijdens T2 slechts twee voedingsmiddelengroepen: melk en melkproducten en vlees, vleeswaren en gevogelte, zijn gevonden die significant zorgden voor een hogere eiwitinname. Mogelijk ervaren de patiënten na meerdere kuren chemotherapie toch meer bijwerkingen wat mogelijk zorgt voor een verminderde voedingsinname.

Studie beperkingen

Uit de huidige studie is gebleken dat sommige voedingsmiddelengroepen veel worden gegeten door de studiepopulatie. Dit kan voor een diëtist handig zijn in de aanbevelingen naar de patiënt toe. Desondanks is het bekend dat smaak veranderd gedurende verschillende stadia in de chemotherapie. Smaakveranderingen kunnen resulteren in de ontwikkeling van voedselaversie en vermindering van voedingsinname [37]. Dit suggereert dat de uitkomsten niet voor iedereen toepasbaar kunnen zijn en het dieetadvies moet worden afgestemd op de individuele patiënt. Sommige patiënten rapporteren bovendien een bitterheid in hun mond tijdens de chemotherapie en leren deze onaangename smaak te associëren met voedsel dat vlak voor de behandeling is gegeten [24]. Ook dan is het belangrijk voor de diëtetiek om deze kwesties met de patiënt te bespreken voorafgaand aan en tijdens de chemotherapie met strategieën om deze negatieve effecten te voorkomen.

Sterke punten

Data in dit onderzoek zijn verkregen uit voedingsdagboeken ingevuld door de patiënt. Systematische reviews en meta-analyses laten zien dat de meeste studies naar inname van voeding ook gebruik maken van voedingsdagboeken die zijn voltooid door deelnemers [38]. Enerzijds kunnen deze dagboeken rapportagefouten bevatten. Het gaat om subjectieve gegevens waarbij het niet duidelijk is of de patiënten de voedingsdagboeken eerlijk hebben ingevuld en volledig zijn in hun informatievoorziening naar de onderzoeksassistente [39].

Met name obese patiënten zijn geneigd tot onder- of over rapportage [40]. Anderzijds zijn voedingsdagboeken meer valide dan alternatieve methoden om de voedingsinname te bepalen, zoals een voedsel frequentie lijst (FFQ) of een 24-uurs recall [38]. Het voordeel van registratie via voedingsdagboeken is dat dit niet afhankelijk is van geheugen, de patiënt krijgt de instructie om direct te registreren bij consumptie, en het noteren van een gewogen portiegrootte is ook mogelijk. Om een beter overzicht te krijgen van de gemiddelde voedingsinname gedurende de week, zouden de drie dagen verlengd kunnen worden naar zeven dagen om de validiteit te vergroten. Toch laat vergelijkbaar onderzoek naar voedingsinname zien dat drie dagen bij deze kwetsbare doelgroep voldoende inzicht geven in de voedingsinname en vermindert dit de belasting voor de patiënt [41], [42].

Een vergelijkbare studie onder patiënten met sarcopenie, analyseerde de inname van eiwitten over de maaltijdmomenten heen. Vergeleken met deze studie, komen de resultaten overeen: de meeste eiwitten worden ingenomen tijdens de avondmaaltijd [10]. In de huidige studie wordt er echter in de tijd gekeken en per drie meetmomenten apart geanalyseerd. Hierdoor heeft deze studie een beter beeld van de spreiding van eiwitten over maaltijdmomenten tijdens de gehele chemotherapie. Bovendien zijn er slechts drie hoofdmaaltijden als categorie geanalyseerd. De huidige studie neemt ook de tussenmaaltijden mee in de analyse, waardoor er een breder beeld kan worden gegeven hoeveel eiwitten er in de tussendoortjes worden gegeten. Omdat de spreiding van de eiwitten niet gelijk is over de maaltijdmomenten, zou het van belang kunnen zijn voor de diëtist om de patiënt te begeleiden in het voldoende spreiden van de eiwitten over de dag heen om hiermee de eiwitinname te verhogen.

In dit onderzoek wordt er enkel aandacht gevestigd op het macronutriënt eiwit. Andere macronutriënten worden niet meegenomen. Zoals eerder genoemd is een verhoogde inname van eiwitten belangrijk om spierafbraak te voorkomen [21]. Bovendien ligt de focus van de COLONUT-studie ook op de eiwitinname, vanwege de relatie met spiermassa. Mogelijk zijn andere macro- en micronutriënten belangrijk voor deze patiëntengroep, zoals bijvoorbeeld de inname van visolie [43]. Echter, dit moet nog beter onderzocht worden en valt dit buiten de doelstelling van dit onderzoek. In vervolgonderzoek moet worden onderzocht of een verhoogde eiwitinname zal leiden tot een beter klinisch resultaat en wat de rol is van de overige macro- en micronutriënten.

Aanbevelingen

In de praktijk kan gericht dieetadvies worden gegeven aan palliatieve patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom, op basis van voedingsmiddelengroepen waarvan bekend is dat deze een belangrijke rol spelen in het behalen van de eiwitdoelen. Het meenemen van deze voedingsmiddelengroepen in de advisering van de diëtist zou ervoor kunnen zorgen dat de patiënten de eiwitdoelen eerder halen.

Omdat de meeste eiwitten uit vlees en dierlijke producten komen, kan gesteld worden dat de aanbeveling van eiwitten moeilijker gehaald wordt indien er plantaardig wordt gegeten door de patiënt. Het behalen van de eiwitdoelen zonder inname van dierlijke producten lijkt niet reëel. Hierbij kunnen dieetpreparaten een aanvulling bieden en zouden deze laagdrempelig moeten worden voorgeschreven ter verhoging van de eiwitinname.

Het blijkt dat de verdeling van eiwitten niet goed genoeg verdeeld is over de dag met een minimum van 25-30 gram eiwitten per maaltijdmoment. Bovendien is de hoogte eiwit inname bij het avondmaal. Dus zal er voornamelijk aandacht geschonken moeten worden in de dieetadvisering van de overige maaltijdmomenten, zodat het minimum van de eiwitten ook bij deze maaltijdmomenten 25-30 gram is.

Literatuurlijst

1. Nederland, I.k., *Indicentie coloncarcinoom, landelijk man & vrouw, invasief*. 2017.
2. Song, M., W.S. Garrett, and A.T. Chan, *Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention.* Gastroenterology, 2015. **148**(6): p. 1244-60 e16.
3. Siegel, R., C. Desantis, and A. Jemal, *Colorectal cancer statistics, 2014.* CA Cancer J Clin, 2014. **64**(2): p. 104-17.
4. Peeters, M.S., S.; Tabernero J.; Douillard, J.Y.; Koukakis, R., Terwey, H.; Sidhu, R., *Survival outcome in the PRIME study for patients with RAS/BRAFwild type metastatic colorectal cancer (mCRC), by baseline Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS).* J Clin Oncol, 2014. **32**(15): p. 3557-3557.
5. Vogel, J., Beijer, S., Delsink, P., Doornink, N., ten Have, H., van Lieshout, R., *Handboek voeding bij kanker.* De Tijdstroom, 2016(Tweede druk): p. 255.
6. Vogel, J., Beijer, S., Delsink, P., Doornink, N., ten Have, H., van Lieshout, R., *Handboek voeding bij kanker.* De Tijdstroom, 2016(Tweede druk): p. 70.
7. van der Werf, A., et al., *The determinants of reduced dietary intake in hospitalised colorectal cancer patients.* Support Care Cancer, 2018.
8. Cao, D.X., et al., *Resting energy expenditure and body composition in patients with newly detected cancer.* Clin Nutr, 2010. **29**(1): p. 72-7.
9. Arends, J., et al., *ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients.* Clin Nutr, 2017. **36**(1): p. 11-48.
10. Paddon-Jones, D. and B.B. Rasmussen, *Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia.* Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2009. **12**(1): p. 86-90.
11. Bollwein, J., et al., *Distribution but not amount of protein intake is associated with frailty: a cross-sectional investigation in the region of Nurnberg.* Nutr J, 2013. **12**: p. 109.
12. Arthey, K., van der Werf, A., Langius, J., van der Schueren M., *Overgewicht risicofactor voor te lage voedingsinname bij chemotherapie.* NTVD, 2017. **72**(6): p. 32,33.
13. Correia, M.I. and D.L. Waitzberg, *The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis.* Clin Nutr, 2003. **22**(3): p. 235-9.
14. von Meyenfeldt, M., *Cancer-associated malnutrition: an introduction.* Eur J Oncol Nurs, 2005. **9 Suppl 2**: p. S35-8.
15. van der Werf, A., et al., *The effect of individualized nutritional counseling on muscle mass and treatment outcome in patients with metastatic colorectal cancer undergoing chemotherapy: a randomized controlled trial protocol.* BMC Cancer, 2015. **15**: p. 98.
16. Blauwhoff-Buskermolen, S., et al., *Loss of Muscle Mass During Chemotherapy Is Predictive for Poor Survival of Patients With Metastatic Colorectal Cancer.* J Clin Oncol, 2016. **34**(12): p. 1339-44.
17. Aaldriks, A.A., et al., *Frailty and malnutrition predictive of mortality risk in older patients with advanced colorectal cancer receiving chemotherapy.* J Geriatr Oncol, 2013. **4**(3): p. 218-26.
18. Prado, C.M., et al., *Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment.* Clin Cancer Res, 2009. **15**(8): p. 2920-6.
19. Andreyev, H.J., et al., *Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies?* Eur J Cancer, 1998. **34**(4): p. 503-9.
20. Charuhas Macris, P., K. Schilling, and R. Palko, *Academy of Nutrition and Dietetics: Revised 2017 Standards of Practice and Standards of Professional Performance for Registered Dietitian Nutritionists (Competent, Proficient, and Expert) in Oncology Nutrition.* J Acad Nutr Diet, 2018. **118**(4): p. 736-748 e42.
21. Vogel, J., Beijer, S., Delsink, P., Doornink, N., ten Have, H., van Lieshout, R., *Handboek voeding bij kanker.* De Tijdstroom, 2016.
22. Orrevall, Y., *Nutritional support at the end of life.* Am J Clin Nutr, 2015. **31**(4): p. 615-616.
23. Jatoi, A., et al., *An eicosapentaenoic acid supplement versus megestrol acetate versus both for patients with cancer-associated wasting: a North Central Cancer Treatment Group and National Cancer Institute of Canada collaborative effort.* J Clin Oncol, 2004. **22**(12): p. 2469-76.
24. Ravasco, P., *Aspects of taste and compliance in patients with cancer.* Eur J Oncol Nurs, 2005. **9 Suppl 2**: p. S84-91.

25. Schwerin, H.S., et al., *Food, eating habits, and health: a further examination of the relationship between food eating patterns and nutritional health.* Am J Clin Nutr, 1982. **35**(5 Suppl): p. 1319-25.
26. Hutton, J.L., et al., *Dietary patterns in patients with advanced cancer: implications for anorexia-cachexia therapy.* Am J Clin Nutr, 2006. **84**(5): p. 1163-70.
27. Prado, C.M., et al., *Dietary patterns of patients with advanced lung or colorectal cancer.* Can J Diet Pract Res, 2012. **73**(4): p. e298-303.
28. Hui, D., R. Dev, and E. Bruera, *The last days of life: symptom burden and impact on nutrition and hydration in cancer patients.* Curr Opin Support Palliat Care, 2015. **9**(4): p. 346-54.
29. Weijs, P.J.M., Sauerwein, H.P., Kondrup, J., *Protein recommendations in the ICU: g protein/kg body weight – which body weight for underweight and obese patients?* Am J Clin Nutr, 2012. **31**(5): p. 774-775.
30. Shoda, R., et al., *Epidemiologic analysis of Crohn disease in Japan: increased dietary intake of n-6 polyunsaturated fatty acids and animal protein relates to the increased incidence of Crohn disease in Japan.* Am J Clin Nutr, 1996. **63**(5): p. 741-5.
31. Massey, L.K., *Dietary animal and plant protein and human bone health: a whole foods approach.* J Nutr, 2003. **133**(3): p. 862S-865S.
32. Newby, P.K., et al., *Dietary patterns and changes in body mass index and waist circumference in adults.* Am J Clin Nutr, 2003. **77**(6): p. 1417-25.
33. Feuz, A. and C.H. Rapin, *An observational study of the role of pain control and food adaptation of elderly patients with terminal cancer.* J Am Diet Assoc, 1994. **94**(7): p. 767-70.
34. Patterson, R.E., et al., *Changes in diet, physical activity, and supplement use among adults diagnosed with cancer.* J Am Diet Assoc, 2003. **103**(3): p. 323-8.
35. Maskarinec, G., et al., *Dietary changes among cancer survivors.* Eur J Cancer Care (Engl), 2001. **10**(1): p. 12-20.
36. Mardas, M., R. Madry, and M. Stelmach-Mardas, *Dietary intake variability in the cycle of cytotoxic chemotherapy.* Support Care Cancer, 2016. **24**(6): p. 2619-25.
37. Wickham, R.S., et al., *Taste changes experienced by patients receiving chemotherapy.* Oncol Nurs Forum, 1999. **26**(4): p. 697-706.
38. Willet, W.C., *Nutritional Epidemiology.* 3rd ed. New Yrok: Oxford University Press; 2013.
39. Thompson F.E., Subar A.F., Dietary assessment methodology. In: Coulston A.M., Boushey, C.J., Ferruzzi M.G., et al., *Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease.* 3rd ed. San Diego, CA: Academic Press; 2013:3-40.
40. Scagliusi, F.B., et al., *Selective underreporting of energy intake in women: magnitude, determinants, and effect of training.* J Am Diet Assoc, 2003. **103**(10): p. 1306-13.
41. Barber, M.D., et al., *Effect of a fish oil-enriched nutritional supplement on metabolic mediators in patients with pancreatic cancer cachexia.* Nutr Cancer, 2001. **40**(2): p. 118-24.
42. Bosaeus, I., et al., *Dietary intake and resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients.* Int J Cancer, 2001. **93**(3): p. 380-3.
43. Lee, J.Y., et al., *Chemopreventive and Chemotherapeutic Effects of Fish Oil derived Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Colon Carcinogenesis.* Clin Nutr Res, 2017. **6**(3): p. 147-160.

Bijlage 1 – Instructies voor het invullen van het voedingsdagboek

Instructie voor het invullen van het voedseldagboek

Voor het onderzoek waaraan u deelneemt is het de bedoeling dat u van 3 dagen waarvan 1 weekend dag alles opschrijft wat u eet en drinkt. Het is belangrijk dat u dit heel nauwkeurig doet. Daarom adviseren wij u het dagboek direct na de maaltijd in te vullen. Weegt u de voeding in deze dagen zoveel mogelijk af. Zowel het gewicht (gram) als het aantal stuks van het voedingsmiddel moet beide worden ingevuld. Op de volgende bladzijde vindt u een ingevuld voorbeeld. Neemt u bij voorkeur voor elk voedingsmiddel een nieuwe regel en begin een nieuwe dag op een nieuwe bladzijde.
Mocht u vragen hebben bij het invullen, dan kunt u contact opnemen met de onderzoeksassistent.

Noteer zo **volledig** en **nauwkeurig** mogelijk:

- Hoe laat u eet en drinkt
- Rond dit af op 15 minuten
- Wat u eet en drinkt
- Geef aan welk soort voedingsmiddel u gebruikt heeft, bv. *wit* brood, *volle* yoghurt, cola *light*, *runder*gehakt, blikvruchten *op siroop.*
- Geef de merknamen van speciale producten of neem het etiket of de verpakking mee naar de afspraak. Bv. 1 reep chocolade, **droste**. 60 gram
- Beschrijf de ingrediënten van een (zelfgemaakt) gerecht bij het kopje 'recepten' van die dag. Denk daarbij aan uw macaroni, nasi, soep, jus, salades, stampotten, het aanmaken van groente, etc. Kruiden en zout hoeft u hierbij niet op te schrijven. Noteer in het dagboekje hoeveel u van dit gerecht hebt opgegeten.
- Noteer ook alle kleine hapjes en snoepjes tussendoor.
- Hoeveel u eet en drinkt
- Noteer de hoeveelheden in huishoudelijke maten met zo mogelijk een specificatie van de grootte, bv. 1 snee bruinbrood, 3 opscheplepels sperziebonen, 1 beker halfvolle melk, 1 *dikke* plak ontbijtkoek, 1 *kleine* appel. Neem waar dat mogelijk is het gewicht over van de verpakking van een product, bv. bij één persoonsverpakkingen zoals een mars, sommige koeken of toetjes. Of gebruik de informatie om uit te rekenen hoeveel u heeft gebruikt, bv. ¼ deel van 500 gram gehakt is 125 gram.

Beschrijft u voorafgaand aan de opschrijfperiode de inhoud van de door u meest gebruikte kopjes, glazen, bekers en schaaltjes

1 koffiekopje	……ml
1 beker	……ml
1 glas	……ml
1 wijnglas	……ml
1 dessertschaaltje	……ml
_____	……ml
_____	……ml

Succes!

VU medisch centrum

VOORBEELD Dag 1

Datum: 13 november 2012 zo / ma / di / wo / do / vr / za

Onderzoeksnummer: 123

Tijd	Voedingsmiddel	Soort/type	Hoeveelheid	niet invullen	
7.45	Brood	Wit met sesam	2 sneden		
	Brood	Krenten-	1 snee		
	halvarine	Gouda's glorie	2x dik		
	roomboter		1x dik		
	Kaas	48+ Goudse	3 plakjes		
	thee		1 grote beker		
	zoetjes	Natrena	2		
10.00	Koffie	Uit automaat	2 bekertjes		
	koffiemelkpoeder		normaal		
	appeltaart		1 punt		
11.30	Saucijzenbroodje		1		
	kauwgom	Suikervrij	1		
13.00	Brood	Bruin	2 sneden		
	Halvarine	Gouda's glorie	2x dik		
	ham	Schouder-	1 plak		
	hagelslag	puur	1x dik		
	Macaroni (restje)	Zie recept	1/10 recept		
14.45	drop	Munten-	1		
	thee		2 theeglazen		
	zoetjes	natrena	4		
17.00	Macaroni	(recept)	¼ van totaal		
	Enzovoort				

VOORBEELD Recepten dag 1 Onderzoeksnummer: 123

Recept 1: macaroni.

Voedingsmiddel	Soort/type	Hoeveelheid	Niet invullen	
Macaroni		1 pak (500 g)		
gehakt	Half om half	524 gram		
olie	Olijf-	6 eetlepels		
ui		3 kleine		
paprika	rood	1		
Mix voor macaroni	Honig	1 zakje		
champignons		¼ bakje		

Recept 2: _____

Voedingsmiddel	Soort/type	Hoeveelheid	Niet invullen	

Recept 3: _____

Voedingsmiddel	Soort/type	Hoeveelheid	Niet invullen	

Bijlage 2 – Mediane inname van eiwitten tijdens studiebezoeken

Tabel 1. Mediane inname van eiwitten in grammen per dag tijdens studiebezoek T2 geclassificeerd in patiënten die de eiwitdoelen wel versus niet behalen.

Voedingsmiddelengroep	Ja (n=20)			Nee (n=58)			
	n	Mediaan	Interkwartiel afstand	n	Mediaan	Interkwartiel afstand	p
Aardappelen	12	1.9	0.1 – 3.2	32	1.2	0.1 – 1.9	0.344
Alcoholische en niet alcoholische dranken	13	0.8	0.3 – 2.2	38	1.0	0.6 – 1.9	0.614
Brood	14	16.5	9.6 – 32.6	42	9.5	6.8 – 14.4	0.010
Diversen	0	0.0	0.0 – 0.0	0	0.0	0.0 – 0.0	1.000
Eieren	12	4.9	4.9 – 9.3	19	0.0	0.0 – 4.1	0.027
Fruit	13	0.9	0.1 – 1.8	33	0.9	0.3 – 1.8	0.923
Gebak en koek	11	1.3	0.0 – 4.5	31	1.0	0.0 – 2.5	0.629
Graanproducten en bindmiddelen	9	1.1	0.0 – 2.7	12	0.0	0.0 – 0.9	0.082
Groenten	14	1.9	1.0 – 3.4	34	1.1	0.4 – 2.5	0.098
Hartig broodbeleg	4	0.0	0.0 – 0.1	12	0.0	0.0 – 0.8	0.608
Kaas	6	0.0	0.0 – 14.5	26	2.2	0.0 – 6.1	0.738
Kruiden en specerijen	1	0.0	0.0 – 0.0	5	0.0	0.0 – 0.0	0.486
Melk en melkproducten	16	16.9	11.9 – 26.5	39	6.7	2.9 – 12.2	<0.001
Noten, zaden, snacks	7	0.0	0.0 – 2.5	18	0.0	0.0 – 2.3	0.885
Peulvruchten	1	0.0	0.0 – 0.0	4	0.0	0.0 – 0.0	0.638
Preparaten	7	0.0	0.0 – 24.6	6	0.0	0.0 – 0.0	0.024
Samengestelde producten	0	0	0.0 – 0.0	0	0.0	0.0 – 0.0	1.000
Soepen	6	0.0	0.0 – 0.5	12	0.0	0.0 – 0.4	0.743
Sojaproducten en vegetarische producten	2	0.0	0.0 – 0.0	3	0.0	0.0 – 0.0	0.590
Suiker, snoep, zoet beleg en zoete sauzen	9	0.1	0.0 – 1.1	22	0.0	0.0 – 0.6	0.646
Vetten, oliën en hartige sauzen	12	0.2	0.0 – 0.3	23	0.1	0.0 – 0.2	0.057
Vis	5	0.0	0.0 – 2.5	16	0.0	0.0 – 11.9	0.584
Vlees, vleeswaren en gevogelte	16	22.2	2.9 – 37.4	36	14.9	4.1 – 22.0	0.185

N: aantal patiënten dat de voedingsmiddelengroep inneemt

Tabel 2. Mediane inname van eiwitten in grammen per dag tijdens studiebezoek T2 geclassificeerd in patiënten die de eiwitdoelen wel versus niet behalen.

Voedingsmiddelengroep	Ja (n=38)			Nee (n=35)			
	n	Mediaan	Interkwartiel afstand	n	Mediaan	Interkwartiel afstand	p
Aardappelen	29	2.1	0.0 – 3.8	26	1.3	0.0 – 2.7	0.138
Alcoholische en niet alcoholische dranken	34	0.9	0.5 – 2.3	31	0.9	0.6 – 1.6	0.432
Brood	39	15.0	11.3 – 19.2	35	10.9	7.2 – 13.6	0.002
Diversen	1	0.0	0.0 – 0.0	3	0.0	0.0 – 0.0	0.275
Eieren	24	2.5	0.0 – 6.1	21	2.1	0.0 – 3.6	0.312
Fruit	30	0.8	0.2 – 1.7	30	0.7	0.4 – 1.3	0.720
Gebak en koek	26	0.9	0.0 – 3.0	25	1.4	0.0 – 2.8	0.762
Graanproducten en bindmiddelen	19	0.0	0.0 – 3.2	17	0.0	0.0 – 1.9	0.843
Groenten	33	1.8	0.5 – 2.2	30	1.3	0.4 – 2.3	0.653
Hartig broodbeleg	17	0.0	0.0 – 1.7	12	0.0	0.0 – 5.6	0.671
Kaas	8	8.4	0.8 – 12.2	25	2.5	0.0 – 5.5	0.010
Kruiden en specerijen	8	0.0	0.0 – 0.0	4	0.0	0.0 – 0.0	0.251
Melk en melkproducten	37	14.8	8.2 – 25.1	33	8.5	3.6 – 15.6	0.012
Noten, zaden, snacks	23	2.9	0.0 – 5.6	17	0.0	0.0 – 3.9	0.243
Peulvruchten	4	0.0	0.0 – 0.0	2	0.0	0.0 – 0.0	0.464
Preparaten	14	0.0	0.0 – 17.6	12	0.0	0.0 – 1.9	0.489
Samengestelde producten	0	0	0.0 – 0.0	0	0.0	0.0 – 0.0	1.000
Soepen	16	0.0	0.0 – 0.7	15	0.0	0.0 – 0.9	0.704
Sojaproducten en vegetarische producten	4	0.0	0.0 – 0.0	2	0.0	0.0 – 0.0	0.478
Suiker, snoep, zoet beleg en zoete sauzen	9	0.1	0.0 – 1.1	22	0.0	0.0 – 0.6	0.646
Vetten, oliën en hartige sauzen	30	0.1	0.0 – 0.4	18	0.0	0.0 – 0.2	0.020
Vis	13	0.0	0.0 – 5.0	13	0.0	0.0 – 9.7	0.737
Vlees, vleeswaren en gevogelte	37	35.5	18.4 – 42.8	33	16.5	5.8 – 21.2	<0.001

N: aantal patiënten dat de voedingsmiddelengroep inneemt

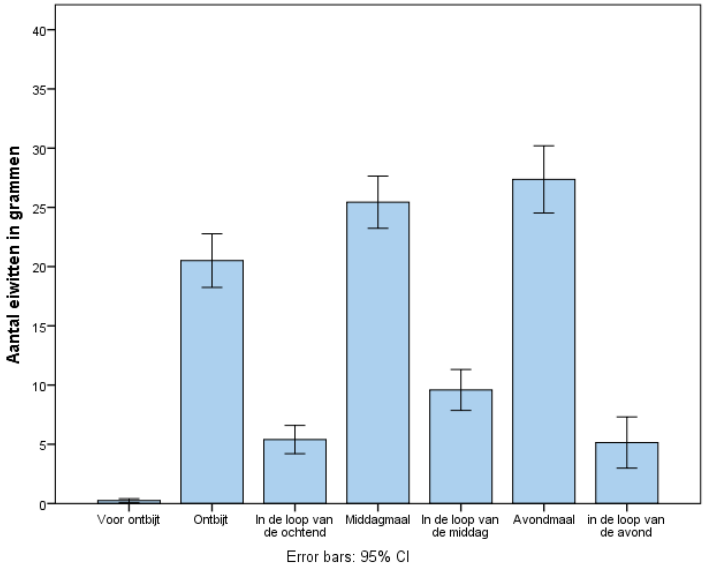
Tabel 3. Mediane inname van eiwitten in grammen per dag tijdens studiebezoek T2 geclassificeerd in patiënten die de eiwitdoelen wel versus niet behalen.

Voedingsmiddelengroep	Ja (n=27)			Nee (n=42)			
	n	Mediaan	Interkwartiel afstand	n	Mediaan	Interkwartiel afstand	p
Aardappelen	14	1.6	0.0 – 4.1	25	1.6	0.1 – 2.6	0.728
Alcoholische en niet alcoholische dranken	27	0.9	0.5 – 2.3	42	1.0	0.5 – 1.7	0.885
Brood	26	11.9	8.6 – 17.8	41	12.9	7.3 – 14.9	0.377
Diversen	0	0.0	0.0 – 0.0	1	0.0	0.0 – 0.0	0.500
Eieren	13	3.2	0.0 – 7.6	32	2.2	0.0 – 4.5	0.345
Fruit	18	0.9	0.0 – 1.4	33	0.7	0.1 – 1.4	0.779
Gebak en koek	11	1.1	0.0 – 1.9	27	1.5	0.6 – 3.0	0.269
Graanproducten en bindmiddelen	14	0.0	0.0 – 4.3	24	0.0	0.0 – 2.5	0.598
Groenten	23	1.8	0.8 – 3.5	39	0.9	0.5 – 1.7	0.139
Hartig broodbeleg	5	0.0	0.0 – 0.0	17	0.0	0.0 – 1.0	0.323
Kaas	11	1.7	0.0 – 4.1	28	1.3	0.0 – 4.5	0.771
Kruiden en specerijen	0	0.0	0.0 – 0.0	8	0.0	0.0 – 0.0	0.164
Melk en melkproducten	25	17.8	10.2 – 26.4	40	8.7	3.3 – 15.2	0.006
Noten, zaden, snacks	12	2.9	0.0 – 9.3	25	0.7	0.0 – 4.7	0.275
Peulvruchten	4	0.0	0.0 – 0.0	0	0.0	0.0 – 0.0	1.000
Preparaten	6	0.0	0.0 – 0.0	14	0.0	0.0 – 2.5	0.988
Samengestelde producten	0	0	0.0 – 0.0	0	0.0	0.0 – 0.0	1.000
Soepen	8	0.3	0.0 – 7.6	10	0.0	0.0 – 0.4	0.062
Sojaproducten en vegetarische producten	2	0.0	0.0 – 0.0	3	0.0	0.0 – 0.0	0.728
Suiker, snoep, zoet beleg en zoete sauzen	12	0.1	0.0 – 1.4	22	0.2	0.0 – 0.9	0.648
Vetten, oliën en hartige sauzen	14	0.1	0.0 – 0.3	35	0.1	0.0 – 0.4	0.796
Vis	8	0.0	0.0 – 10.7	22	0.0	0.0 – 3.6	0.458
Vlees, vleeswaren en gevogelte	26	34.7	15.7 – 41.2	42	14.1	8.3 – 22.6	0.005

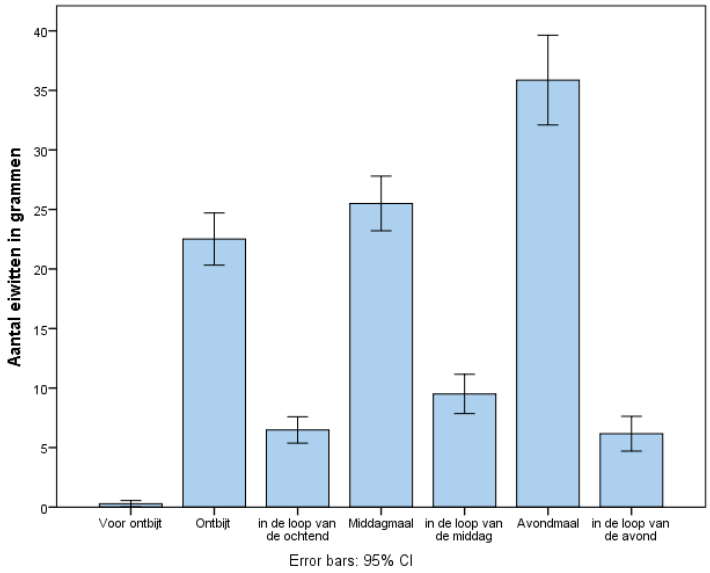
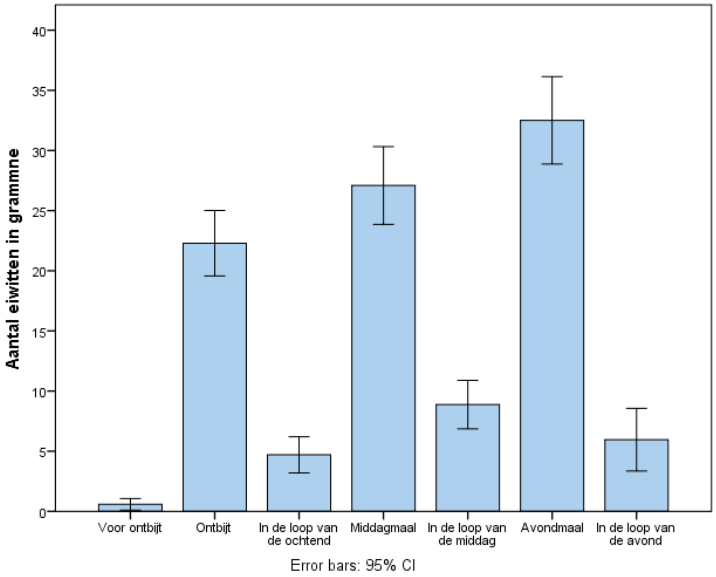
N: aantal patiënten dat de voedingsmiddelengroep inneemt

Bijlage 3 – Eiwitverdeling over maaltijdmomenten

Tabel 1. Verspreiding van de ingenomen eiwitten over maaltijdmomenten tijdens studiebezoek T0



Tabel 2. Verspreiding van de ingenomen eiwitten over maaltijdmomenten tijdens studiebezoek T1



Tabel 2. Verspreiding van de ingenomen eiwitten over maaltijdmomenten tijdens studiebezoek T2