

Kan een neuromusculair oefenprogramma chemotherapie-geïnduceerde perifere neuropathie voorkomen?

Referentie

Streckmann F, Elter T, Lehmann HC, et al. Preventive effect of neuromuscular training on chemotherapy-induced neuropathy: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2024;184:1046-53. DOI: 10.1001/jamainternmed.2024.2354

Duiding

Ryan Tock, MSc Infirmières.
Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Verminderen sensomotorische training en vibratietraining in vergelijking met standaard oncologische zorg de incidentie van chemotherapie-geïnduceerde perifere neuropathie bij volwassenen die oxaliplatine of vinca-alkaloïden krijgen?

Achtergrond

Hoewel veel mensen met kanker over het algemeen goed herstellen na de diagnose en behandeling, blijft een aanzienlijk aantal last hebben van aanhoudende fysieke, emotionele en sociale problemen. Deze langetermijneffecten, of ze nu direct verband houden met de kanker of met de behandeling, kunnen leiden tot functionele beperkingen met impact op het leven (1-4). Chemotherapie-geïnduceerde perifere neuropathie (CIPN) wordt tegenwoordig erkend als een belangrijk ongewenst effect (5-8), dat kan leiden tot dosisbeperkingen en een negatieve impact op de kwaliteit van leven (9). Een recente studie onderzocht het effect van een neuromusculair oefenprogramma op het voorkomen of verminderen van de incidentie van chemotherapie-geïnduceerde perifere neuropathie (10).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering in 4 centra: Universitair Ziekenhuis Keulen, Sint-Antoniusziekenhuis Eschweiler, Oncologiepraktijk Sachsenring Keulen, praktijk voor interne oncologie en hematologie Keulen
- inclusiecriteria: volwassenen (≥ 18 jaar) met kanker in behandeling met chemotherapie met oxaliplatine of vinca-alkaloïden, die mentaal en fysiek in staat zijn om schriftelijke toestemming te geven
- exclusiecriteria: reeds bestaande neuropathie door andere oorzaken, eerdere kankerbehandelingen, contra-indicatie voor lichaamstrillingen (instabiele botmetastasen, acute beentrombose, heupprothese), myocardinfarct/angor of hartfalen NYHA III-IV binnen 6 maanden
- in totaal werden 158 patiënten gerandomiseerd met een gemiddelde leeftijd van 49,1 jaar (18-82 jaar); 93 mannen (58,9%) en 65 vrouwen (41,1%).

Onderzoeksopzet

Multicenter gerandomiseerde gecontroleerde studie met 3 parallelle studiearmen:

- gesuperviseerd sensomotorisch trainingsprogramma (SMT) (n=55): evenwichtsoefeningen op instabiele oppervlakken met individuele voortgangsofbouw
- vibratie- of *Whole-Body Vibration* (WBV)-training (n=53): statische/dynamische oefeningen op oscillerend trillingsplatform met gestandaardiseerde frequentie en amplitude
- treatment as usual (TAU) (n=50): standaard oncologische zorg zonder gestructureerd oefenprogramma
- SMT en WBV verliepen in sessies van 15 tot 30 minuten, tweemaal per week, onder toezicht van daartoe opgeleid personeel en parallel met de chemotherapie

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: incidentie van chemotherapie-geïnduceerde perifere neuropathie (CIPN) aan het einde van de behandeling; diagnose gebaseerd op:
 - een reeks klinische testen: gevoeligheid voor trillingen, diepe osteotendineuze reflexen (achillespees, knie, biceps), perceptie van de positie van eerste en tweede teen, tastzin van been en voet, kracht van het onderbeen (Medical Research Council-schaal)
 - neuropathie werd gedefinieerd als afwijkende bevindingen op minstens 2 van de 3 belangrijkste parameters: reflexen, trillingszin en positiebepaling
 - bevestiging door aanvullende onderzoeken: tastzin, spierkracht, zenuwgeleiding van de nervus tibialis en de nervus suralis, en de **FACT/GOG-Ntx** vragenlijst (score ≥ 2 werd beschouwd als pathologisch)
- secundaire uitkomstmaten:
 - subjectieve symptomen (visuele analoge schaal voor pijn, branderig gevoel, gevoelloosheid)
 - controle van het evenwicht met behulp van een krachtplatform: bipodale test met ogen open en ogen gesloten, en unipodale test
 - bepaling van het niveau van fysieke activiteit (Freiburg-vragenlijst voor fysieke activiteit, MET-scores)
 - kwaliteit van leven: **FACT/GOG-Ntx**, **EORTC QLQ-C30**
 - neuropathische pijn: Pain-DETECT-vragenlijst
 - klinische parameters: dosisvermindering van de chemotherapie, onderbreking van de behandeling, hospitalisatie, herval, mortaliteit
- de primaire uitkomstmaat en alle kwalitatieve secundaire uitkomstmaten werden voor elke studiearm afzonderlijk beoordeeld met de **Fisher's exact test** en verschillen tussen de studiearmen werden beoordeeld met de **Mantel-Haenszel (MH)-test**; er werden zowel ITT- als per-protocolanalyses uitgevoerd.

Resultaten

- de resultaten voor de primaire uitkomstmaat tonen een statistisch lagere incidentie van chemotherapie-geïnduceerde perifere neuropathie (CIPN) met sensomotorische training (SMT) en vibratietraining (WBV) enerzijds versus gebruikelijke zorg (TAU) anderzijds (*zie tabel 1*)

Tabel 1. Incidentie van chemotherapie-geïnduceerde perifere neuropathie (CIPN) in de verschillende behandelgroepen (SMT, WBV, TAU) met vergelijking tussen SMT en WBV enerzijds en TAU anderzijds; volgens intention-to-treat- (ITT) en per-protocol (PP)-analyses.

Analyse	Groep	Aantal (n)	Incidentie CIPN (%)	95% BI	p-waarde versus TAU
ITT	TAU	34	70,6%	58,0-83,2	-
ITT	SMT	40	30,0%	17,9-42,1	0,001
ITT	WBV	34	41,2%	27,9-54,5	0,03
PP	TAU	30	73,3%	61,1-85,6	-
PP	SMT	28	28,6%	16,6-40,5	0,002
PP	WBV	24	37,5%	24,4-50,5	0,01

ITT: intention-to-treat-analyse; PP: per-protocolanalyse.

- de resultaten van de secundaire uitkomstmaten tonen:
 1. statistisch significante resultaten op vlak van
 - a. neurosensorische en motorische functies
 - trillingszin: verbeterd in de SMT-groep (18/55; 32,7%) vergeleken met de TAU-groep (25/50; 50,0%) ($p=0,02$)
 - tastzin: geen deficit in de SMT-groep (0/55) vergeleken met 4/50 (8,0%) in de TAU-groep ($p=0,04$)

- kracht in de onderste ledematen: deficit waargenomen bij 1/55 (1,8%) in de SMT-groep versus 6/50 (12,0%) in de TAU-groep ($p=0,04$)
- b. verlaging van de dosis chemotherapie
 - minder dosisverminderingen in de SMT-groep (12/38; 31,6%) vergeleken met de TAU-groep (22/39; 56,4%) en de WBV-groep (21/39; 53,8%) ($p=0,04$)
- c. mortaliteit
 - significant lager mortaliteitscijfer in de SMT-groep (1/52; 1,9%) vergeleken met de TAU-groep (7/41; 17,1%) ($p=0,04$)
- d. subjectieve neuropathische symptomen
 - de auteurs melden significante verbetering voor de SMT-groep versus controlegroep, maar rapporteren geen exacte cijfers; in de SMT-groep zijn er niet meer symptomen van pijn of branderig gevoel (0,00; 95% BI 0,00-0,00) na chemotherapie, ten opzichte van voor chemotherapie
- e. houdingscontrole
 - beter evenwicht bij bipodale positie met open ogen, gesloten ogen en bij unipodale positie in de SMT-groep
 - behoud van winst in bipodale positie met gesloten ogen tot 3 maanden na het einde van de behandeling in beide interventiegroepen
- 2. geen effect op kwaliteit van leven, niveau van fysieke activiteit, FACT/GOG-Ntx-vragenlijst, duur van ziekenhuisopname en herval
- 3. veiligheid: er werden 7 ongewenste effecten gerapporteerd (waaronder 1 ernstig), zonder bewezen verband met de interventies.

Besluit van de auteurs

In lijn met onze a priori-hypothese levert deze gerandomiseerde klinische studie het eerste bewijs dat specifieke oefenprogramma's die het neuromusculaire systeem stimuleren (sensomotorische training en vibratietraining) de incidentie van chemotherapie-geïnduceerde perifere neuropathie met 50% tot 70% doet dalen.

Financiering van de studie

De studie werd gefinancierd door de Deutsche Krebshilfe; de financier had geen rol in de opzet van de studie, de verzameling, de analyse of de interpretatie van de gegevens, noch in het opstellen van het manuscript of de beslissing om het in te dienen.

Belangenconflicten van de auteurs

Twee auteurs ontvingen sprekersvergoedingen van BMS (Bristol Myers Squibb) en AbbVie/Allergan, buiten het kader van deze studie.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze multicenter gerandomiseerde gecontroleerde studie werd uitgevoerd in vier Duitse centra. Dat beperkt het risico wat single-center bias wat de extrapoleerbaarheid in het gedrag kan brengen. De powerberekening is helder en goed onderbouwd. De randomisatie gebeurde op een transparante manier. De effectbeoordelaars waren voor alle klinische en elektrofysiologische metingen geblindeerd voor de toewijzing van de deelnemers, wat het risico van beoordelingsbias vermindert. De studie maakte gebruik van gevalideerde meetinstrumenten, zoals standaard klinische testen, zenuwgeleidingsonderzoeken en erkende vragenlijsten (FACT/GOG-Ntx, EORTC QLQ-C30, Pain-DETECT). De primaire uitkomstmaat werd nauwkeurig bepaald en geobjectiveerd door een consistente reeks klinische en paraklinische metingen. Voor de analyses gebruikte men zowel intention-to-treat- als per-protocolgegevens, wat de robuustheid van de methodologie versterkt. De studie heeft echter enkele methodologische tekortkomingen. Door de relatief kleine steekproefgrootte zijn de betrouwbaarheidsintervallen breed, wat de precisie van de schattingen doet dalen. Blindering van deelnemers en onderzoekers was niet mogelijk vanwege de aard van de

interventie, wat aanleiding kan geven tot prestatiebias. De covid-19-pandemie verstoortte het verloop van de studie: vertragingen, een hoger uitvalpercentage en ontbrekende gegevens voor verschillende patiënten. Daarnaast waren sommige van de vragenlijsten die gebruikt werden om de kwaliteit van leven en pijn te beoordelen niet specifiek voor chemotherapie-geïnduceerde perifere neuropathie. Daardoor kan de sensitiviteit van de metingen afgenomen zijn. Voorafgaande aanpassing van deze instrumenten, gevolgd door een verificatie van hun interne consistentie met behulp van de Cronbach's alfa-coëfficiënt, had hun validiteit in deze context kunnen versterken en voor een nauwkeurigere analyse kunnen zorgen.

Beoordeling van de resultaten

De resultaten van deze RCT tonen dat vibratietherapie chemotherapie-geïnduceerde perifere neuropathie (CIPN) kan verminderen en tegelijkertijd zowel subjectieve als objectieve functies kan behouden en verbeteren, zoals vibratiegevoeligheid, tastzin, kracht in de onderste ledematen, pijn, branderig gevoel en evenwichtscontrole. Daarnaast moesten de patiënten minder vaak hun dosis verlagen, lag het mortaliteitscijfer lager en waren ze lichamelijker actiever.

Het ontbreken van een placebogroep of van een groep die een nepinterventie kreeg, beperkt echter de mogelijkheid om de effecten alleen toe te schrijven aan de interventie. Het uitvalpercentage bedroeg 22% in de interventiegroep versus 32% in de groep die standaardzorg kreeg, hetgeen suggereert dat de therapietrouw van de patiënten niet werd beïnvloed door de interventie. De keuze van de auteurs om de bestudeerde behandelingen te beperken tot oxaliplatine en vinca-alkaloïden is logisch want deze stoffen behoren tot de meest gebruikte behandelingen van kanker die een hoge incidentie van CIPN (70%-90%) hebben (7). Het is echter belangrijk op te merken dat de leeftijd van de deelnemers in deze studie niet werd meegenomen als covariaat bij de stratificatie. Verschillende studies hebben immers aangetoond dat hoge leeftijd geassocieerd is met een verhoogd risico van chemotherapie-geïnduceerde perifere neuropathie zowel wat betreft incidentie als persistentie (11-14). Een grotere steekproef had analyses per leeftijdssubgroep mogelijk gemaakt om het effect van leeftijd op de resultaten te onderzoeken.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In de richtlijnen van 2020 van de American Society of Clinical Oncology (ASCO) wordt geadviseerd om geen farmacologische middelen te gebruiken om chemotherapie-geïnduceerde perifere neuropathie te voorkomen, en wordt het gebruik van acetyl-L-carnitine afgeraden. Ondanks het beperkte effect, met slechts een bescheiden klinisch voordeel en een risico van ongewenste effecten, blijft duloxetine de enige aanbevolen medicamenteuze behandeling bij patiënten met pijnlijke perifere neuropathie. Lichamelijke activiteit of oefentherapie werden tot op heden niet officieel aanbevolen als preventieve of curatieve strategie, vanwege de lage kwaliteit van het beschikbare bewijs (15).

Besluit van Minerva

Deze multicenter gerandomiseerde gecontroleerde studie levert het eerste bewijs dat specifieke oefenprogramma's die het neuromusculaire systeem stimuleren (sensomotorische training en vibratietraining) het optreden van chemotherapie-geïnduceerde perifere neuropathie met 50% tot 70% kunnen verminderen. De resultaten van deze methodologisch goed opgezette studie zijn veelbelovend en ondersteunen de noodzaak van verder onderzoek, idealiter met grotere steekproeven, om de resultaten te bevestigen en te verfijnen met subgroepanalyses die onder andere rekening houden met de leeftijd van de patiënten.

Referenties zie website