

Biedt weerstandstraining een echte meerwaarde om kankergerelateerde vermoeidheid tegen te gaan?

Referentie

Ernst M, Wagner C, Oeser A, et al. Resistance training for fatigue in people with cancer. Cochrane Database Syst Rev 2024, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD015518

Duiding

Ryan Tock, MSc Infirmières; Michel De Jonghe, Centre Académique de Médecine Générale, UCLouvain

Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Vermindert een oefenprogramma met weerstandstraining versus geen oefenprogramma (of een minimale actieve interventie) kankergerelateerde vermoeidheid bij volwassenen?

Achtergrond

In België neemt de incidentie van kanker sinds vele jaren gestaag toe (1). Kankergerelateerde vermoeidheid wordt omschreven als het subjectieve gevoel van overheersende en blijvende moeheid die niet verdwijnt door te slapen of te rusten en die een negatief effect kan hebben op het emotionele, fysieke en mentale welzijn van de patiënt (2,3). Deze vermoeidheid kan voorkomen vóór, tijdens of na de behandeling, meerdere jaren aanhouden en een aanzienlijke impact hebben op de kwaliteit van leven, de dagelijkse activiteiten en de geestelijke gezondheid (4). De oorzaak is multifactorieel en omvat inflammatoire, neuro-endocriene en psychosociale mechanismen (5,6). De aandoening blijft vaak ondergediagnosticeerd en onbehandeld (6). Een in Minerva besproken netwerkmeta-analyse toonde dat de combinatie van aerobe oefeningen en weerstandsoefeningen de meest effectieve strategie vormt om kankergerelateerde vermoeidheid te verminderen, zowel tijdens als na de behandeling (7,8). Ook yoga en regelmatige lichaamsbeweging hadden gunstige effecten. Uit deze studie bleek echter ook de methodologische beperkingen van de bestaande studies. Een recente Cochrane systematische review richtte zich specifiek op de effectiviteit van oefenprogramma's met weerstandstraining voor de behandeling van deze vorm van vermoeidheid (9).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse.

Geraadpleegde bronnen

- CENTRAL, MEDLINE, Embase, CINAHL (EBSCO), PsycINFO (Ovid), PEDro, LILACS, SportDiscus (EBSCO) - laatste zoekopdracht: oktober 2023
- registers: ClinicalTrials.gov, WHO ICTRP
- aanvullende zoekopdrachten: updates van eerdere Cochrane reviews.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) waarbij een gestructureerd oefenprogramma met weerstandstraining (≥ 5 sessies met face-to-face-instructies bij aanvang) voor, tijdens of na de kankerbehandeling opgestart in ziekenhuizen/universiteiten, andere trainingsfaciliteiten, thuis (onder toezicht, gemengd of zelf uitgevoerd), werd vergeleken met een controlegroep (geen interventie, standaardzorg of minimaal actieve interventie zoals rekoefeningen/ontspanning/educatie) op vlak van kankergerelateerde vermoeidheid of kwaliteit van leven
- studies met < 20 deelnemers per groep werden uitgesloten

- in totaal includeerde men 21 RCT's; in 14 studies werd weerstandstraining gestart tijdens de kankerbehandeling (chirurgie, chemo-/radiotherapie, transplantatie, androgeendeprivatietherapie), en in 7 studies na de kankerbehandeling; geen enkele studie onderzocht het effect van training vóór de kankerbehandeling; de meeste studies rapporteerden alleen effecten op korte termijn.

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: volwassenen (≥ 18 jaar) met kanker (alle typen/stadia)
- exclusiecriteria: palliatieve zorg aan het levenseinde /in de terminale fase
- in totaal werden 2 221 deelnemers geïnccludeerd met een brede waaier van kankertypes, waaronder borstkanker, prostaatkanker, hematologische maligniteiten, endometriumkanker, nasofaryngeale kanker, pancreaskanker, longkanker en gynaecologische kanker; de geslachtsverdeling varieerde per studie met meer vrouwen in studies over borstkanker en alleen mannen in studies over prostaatkanker; de gemiddelde leeftijd van de deelnemers varieerde tussen 44,7 en 71,9 jaar met een mediaan van ongeveer 60 jaar; deelnemers hadden kanker in stadium 0 tot IV, naargelang de specifieke criteria in elke studie; de kankerbehandelingen waren chirurgie, radiotherapie, chemotherapie, hormoontherapie (inclusief androgeensuppressie voor prostaatkanker) en hematopoëtische stamceltransplantatie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - kankergerelateerde vermoeidheid, gemeten met gevalideerde schalen:
 - **Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F)** (schaal van 0-52 met hogere score wijzend op beter resultaat en minimaal klinisch belangrijk verschil ≈ 3)
 - **Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)** (schaal van 20-100 met hogere score wijzend op slechter resultaat en minimaal klinisch belangrijk verschil $\approx 11,5$)
 - **Chalder Fatigue Scale** (schaal van 0-33 met hogere score wijzend op slechter resultaat en minimaal significant verschil $\approx 2,3$)
 - **Schwartz Cancer Fatigue Scale; Fatigue Assessment Questionnaire (Glaus); PROMIS Fatigue 8a (T-scores)**
 - op korte (≤ 12 weken), middellange (> 12 weken tot < 6 maanden) en lange termijn (≥ 6 maanden) na de interventie
 - resultaten uitgedrukt als gemiddelde verschillen (MD) (identieke schalen) of als gestandaardiseerde gemiddelde verschillen (SMD) (verschillende schalen) met reconversie naar FACIT-F indien relevant
- secundaire uitkomstmaten:
 - kwaliteit van leven: **EORTC QLQ-C30** (schaal van 0-100 met hogere score wijzend op beter resultaat en minimaal significant verschil ≈ 10); **FACT-An** (schaal van 0-188 met hogere score wijzend op beter resultaat en minimaal significant verschil ≈ 7)
 - depressie: **Abbreviated Geriatric Depression Scale** (schaal 0-15 met hogere score wijzend op slechter resultaat); **CES-D** (schaal van 0-60 met hogere score wijzend op slechter resultaat)
 - angst: **STAI** (schaal van 20-80 met hogere score wijzend op slechter resultaat)
 - ongewenste gebeurtenissen vanaf ≥ 1 gebeurtenis, gerelateerd/niet gerelateerd aan de studie
- analyses per tijdvenster; random-effectsmodellen; berekening I^2/χ^2 voor heterogeniteit.

Resultaten

- resultaten voor de primaire uitkomstmaat (kankergerelateerde vermoeidheid) met weerstandstraining tijdens de kankerbehandeling versus geen training:

Weerstandstraining	Tijd na de interventie	Effect (95% BI)	Interpretatie	Zekerheid (GRADE)
Tijdens de behandeling	≤12 weken	MD (FACIT- Fatigue) 3,90 (1,30 tot 6,51)	MCID=3 bereikt	Matig
Tijdens de behandeling	>12 weken tot <6 maanden	MD (Multidimensional Fatigue Inventory) -8,33 (-18,34 tot +1,68)	Effect onzeker	Zeer laag
Tijdens de behandeling	≥6 maanden	MD (FACIT-Fatigue) -0,70 (-4,16 tot 2,76)	Geen duidelijk effect	Zeer laag
Na de behandeling	≤12 weken	MD (Chalder Fatigue Scale) -0,27 (-2,11 tot 1,57) (SMD -0,05; -0,39 tot 0,29)	Geen duidelijk effect	Zeer laag

MD = mean difference (gemiddeld verschil); MCID = Minimal Clinically Important Difference (minimaal klinisch belangrijk verschil).

- resultaten voor de secundaire uitkomstmaten:

Uitkomstmaat	Tijdens of na de behandeling, Follow-up na de interventie	Maat/schaal	Schatting (met 95% BI)	Interpretatie	Zekerheid
Kwaliteit van leven	Tijdens, ≤12 weken	MD (EORTC QLQ-C30)	4,93 (2,01 tot 7,85)	Klein mogelijk voordeel	Laag
Kwaliteit van leven	Tijdens, >12 weken tot <6 maanden	MD (EORTC QLQ-C30)	6,48 (-4,64 tot 17,60)	Onzeker	Zeer laag
Kwaliteit van leven	Tijdens, ≥6 maanden	MD (FACT-An)	0,50 (-8,46 tot 9,46)	Geen duidelijk effect	Zeer laag
Kwaliteit van leven	Na, ≤12 weken	MD (EORTC QLQ-C30)	3,87 (-1,22 tot 8,97)	Klein mogelijk voordeel/onzeker	Laag
Depressie	Tijdens, ≤12 weken	SMD	-0,05 (-0,31 tot 0,22)	Weinig/geen verschil	Matig
Depressie	Tijdens, ≥6 maanden	SMD	-0,21 (-0,43 tot 0,01)	Weinig/geen verschil	Laag
Angst	Tijdens, ≤12 weken	SMD	-0,16 (-0,47 tot 0,15)	Weinig/geen verschil	Laag
Angst	Tijdens, ≥6 maanden	DM	-0,20 (-2,41 à 2,01)	Weinig/geen verschil	Laag

MD = mean difference (gemiddeld verschil); SMD: standardized mean difference (gestandaardiseerd gemiddeld verschil); Tijdens: interventie uitgevoerd tijdens de kankerbehandeling; Na: interventie uitgevoerd na de kankerbehandeling.

Besluit van de auteurs

Deze studie toont op korte termijn gunstige effecten aan van weerstandstraining tijdens de kankerbehandeling, vergeleken met geen training, op kankergerelateerde vermoeidheid en kwaliteit van leven bij mensen met kanker. Weerstandstraining na de kankerbehandeling heeft op korte termijn mogelijk ook een klein gunstig effect op de kwaliteit van leven. Gegevens over middellange- en langetermijneffecten zijn schaars. Onderzoekers van weerstandstrainingsprogramma's zouden de ongewenste effecten consequenter en vollediger moeten rapporteren voor alle studiearmen, inclusief de controlegroepen, om naast een narratieve rapportering tot een synthese van het bewijs te kunnen komen.

Financiering van de studie

Interne financiering door de Faculteit Geneeskunde en Universitair Ziekenhuis Keulen (Cochrane Haematology, Institute of Public Health) en **extern door het** Federaal Ministerie van Onderwijs en Onderzoek (Duitsland).

Belangenconflicten van de auteurs

Sommige auteurs meldden belangenconflicten, waaronder financiering door publieke of private instellingen, samenwerkingen met de farmaceutische industrie of het ontvangen van sprekersvergoedingen; andere auteurs verklaarden geen belangenconflict te hebben.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze systematische review is op een methodologisch robuuste manier uitgevoerd: a priori protocol, grondige zoektocht naar literatuur (in databanken en registers), selectie en dataextractie door twee onderzoekers, alleen inclusie van gerandomiseerde gecontroleerde studies, beoordeling van het risico van bias (Cochrane RoBI tool) en zekerheid van bewijs (GRADE), analyses per tijdsvenster, subgroep- en sensitiviteitsanalyses, harmonisatie van de schalen (gestandaardiseerd gemiddeld verschil met reconversie naar FACIT-F (tijdens behandeling) en Chalder Fatigue Scale (na behandeling)), en opsporen van publicatiebias (funnelplot + Egger) waarbij geen asymmetrie gedetecteerd werd ($p=0,93$). Desondanks zijn er verschillende belangrijke beperkingen te melden. Ten eerste stelt de onmogelijkheid van blinding alle studies bloot aan een hoog risico van prestatie- en detectiebias. Ten tweede is er een aanzienlijke klinische en methodologische heterogeniteit (op vlak van soorten kanker, intensiteit en supervisie van de programma's, context van de interventies, meetschalen). Er is een groot risico van bias op vlak van de selectie (soms onzekere allocation concealment) of de uitval (sommige studies met >30% ontbrekende gegevens) van deelnemers. Sommige atypische studies beïnvloeden disproportioneel de geschatte globale effecten en dragen significant bij aan de waargenomen heterogeniteit. Gegevens na 12 weken zijn nog steeds schaars. Diverse schattingen zijn gebaseerd op slechts één kleine studie, wat de onnauwkeurigheid van de resultaten (imprecisie) vergroot. Tot slot vertoont de rapportering van ongewenste effecten aanzienlijke heterogeniteit, waardoor een robuuste meta-analyse van de veiligheid niet mogelijk is, resulterend in een zeer lage zekerheid van bewijs (GRADE).

Beoordeling van de resultaten

Bij patiënten met kanker lijkt weerstandstraining tijdens de behandeling vermoeidheid op korte termijn te verminderen en de kwaliteit van leven lichtjes te verbeteren. De effecten op middellange en lange termijn blijven echter onzeker door gebrek aan voldoende gegevens. Na de behandeling heeft weerstandstraining mogelijk een bescheiden effect of eerder geen effect op de kwaliteit van leven op korte termijn. Er bestaat overigens geen overtuigend bewijs over enig voordeel op vermoeidheid, depressie of angst. We moeten deze resultaten echter met voorzichtigheid interpreteren. De deelnemers waren volwassenen met verschillende soorten kanker, voornamelijk borst- en prostaatkanker, die in behandeling waren of die een behandeling achter de rug hadden. Deze populatie is in grote lijnen vergelijkbaar met die in de eerstelijnszorg. Maar zeer kwetsbare patiënten of palliatieve patiënten werden uitgesloten, wat de generaliseerbaarheid beperkt. De weerstandsprogramma's waren gestructureerd, altijd onder volledige ($N=12$) of partiële ($N=6$) supervisie en vonden plaats in een centrum of thuis met initiële omkadering. Deze modaliteiten zijn in België haalbaar op voorwaarde dat er begeleiding is van een kinesitherapeut of dat de therapie in een gespecialiseerd centrum gebeurt. In de eerstelijnszorg kan hun implementatie daarentegen moeilijk zijn zonder gespecialiseerde ondersteuning. Geen enkele studie onderzocht het effect van weerstandstraining vóór de behandeling, waardoor geen conclusies getrokken kunnen worden over de timing van de interventie. De controlegroep kreeg doorgaans de standaardzorg, soms met

minimale activiteit (ontspanning, stretching). Deze groep weerspiegelt vrij goed de klinische realiteit, waar gestructureerde oefeningen vaak niet aangeboden worden. Kankergerelateerde vermoeidheid en kwaliteit van leven zijn klinisch relevante criteria voor de patiënt. De metingen waren gebaseerd op gevalideerde vragenlijsten, wat de betrouwbaarheid van de resultaten versterkt. De gerapporteerde ongewenste effecten zijn zeldzaam en over het algemeen mild. Echter waren de gegevens onvolledig en heterogeen, waardoor het onmogelijk is om met zekerheid conclusies te trekken over de veiligheid. Globaal genomen lijkt de balans gunstig uit te vallen voor gemotiveerde patiënten, op voorwaarde dat er goede begeleiding is en contra-indicaties vooraf zorgvuldig afgewogen worden.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De Clinical Practice Guidelines 2020 van ESMO bevelen lichamelijke activiteit aan (met voorkeur voor matig intensieve weerstandstraining) voor patiënten zonder cachexie om kankergerelateerde vermoeidheid te verminderen en de kwaliteit van leven te verbeteren. Deze richtlijnen sluiten aan bij de praktische aanbevelingen van 150 minuten aerobe activiteit per week en minstens twee tot drie keer per week krachttraining met nadruk op training van de grote spiergroepen, eventueel via thuisoefeningen (bijvoorbeeld wandelen gecombineerd met weerstandsoefeningen). Voor oudere personen (≥ 65 jaar) beveelt ESMO eveneens een combinatie van aerobe en weerstandsoefeningen aan om de vermoeidheid onder controle te houden (10).

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse van de Cochrane Collaboration toont aan dat weerstandstraining in vergelijking met geen training op korte termijn gunstige effecten heeft op vermoeidheid en kwaliteit van leven tijdens een behandeling voor kanker. Weerstandstraining na de kankerbehandeling heeft op korte termijn mogelijk ook een klein gunstig effect op de kwaliteit van leven. Uit deze systematische review met meta-analyse blijkt dat er nog onvoldoende gegevens beschikbaar zijn om solide definitieve besluiten te trekken. De review pleit voor grootschaligere studies, met grotere steekproeven, langere follow-upperiodes en een harmonisatie van evaluatieschalen en -criteria (met name voor vermoeidheid en kwaliteit van leven). Een meer gestandaardiseerde rapportage van ongewenste gebeurtenissen is bovendien noodzakelijk om een robuuste veiligheidsanalyse te kunnen uitvoeren.

Referenties zie website