

Vermindert ginseng kankergerelateerde vermoeidheid?

Achtergrond

Vermoeidheid door kanker 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 welzijn¹. Voor weinig middelen is momenteel een bewezen positief effect op deze vorm van vermoeidheid aangetoond². Uit een systematische review is gebleken dat het significante effect van methylfenidaat versus placebo klinisch eerder beperkt is en dat erythropoëtine omwille van mogelijke ongewenste effecten niet meer kan aanbevolen worden bij kankerpatiënten met anemie³. Twee pilotstudies toonden een positief effect aan van ginseng op vermoeidheid bij kankerpatiënten tijdens of na de behandeling^{4,5}.

Klinische vraag

Wat is het effect en wat zijn de ongewenste effecten van ginseng versus placebo op vermoeidheid gerelateerd aan kanker?

Samenvatting

Duiding

Cert Laekeman, Onderzoekscentrum voor Farmaceutische Zorg en Farmaco-economie, KU Leuven

Referentie

Barton DB, Liu HL, Dakhil SR, et al. Wisconsin Ginseng (*Panax quinquefolius*) to improve cancer-related fatigue: a randomised double-blind trial, N07C2. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1230-8.

Bestudeerde populatie

- 364 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 55 (SD 12) jaar, waarvan $\geq 75\%$ vrouwen, gerekruteerd in 40 centra voor kankerbestrijding, die een curatieve behandeling ondergingen of ondergaan (49% nog in behandeling) voor kanker, gediagnosticeerd binnen de twee jaar vóór de start van de studie en gepaard ging met kankergerelateerde vermoeidheid sinds minstens één maand, waarvoor de score op een 11-puntenschaal voor vermoeidheid minstens 4 bedroeg (0=geen vermoeidheid; 10=meer vermoeid zijn is niet mogelijk)
- exclusiecriteria: lymfoom van de hersenen of het centrale zenuwstelsel, andere oorzaken van vermoeidheid, aanwezigheid van pijn of insomnie met een intensiteit van 4 of hoger op een 11-puntenschaal, gebruik van systemische corticosteroïden, opioïden, ginsengpreparaten of andere middelen tegen vermoeidheid, wijziging van de behandeling gepland binnen de 8 weken.

Onderzoekopzet

- multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie met 2 groepen:
 - ~ interventiegroep (n=183): kreeg tweemaal daags ('s morgens bij het ontbijt en 's middags bij de lunch) 1 000 mg poeder van de wortel van Wisconsin (Amerikaanse) Ginseng (*Panax quinquefolius* L.), bestaande uit 3% ginsengosiden
 - ~ controlegroep (n=181): kreeg tweemaal daags placebo
- follow-up: 8 weken.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verschil tussen beide groepen in verandering na 4 en na 8 weken ten opzichte van de beginwaarde voor de **MFSI-SF** (Multidimensional Fatigue Symptom Inventory-Short Form), weergegeven op een 100-puntenschaal (hoe hoger, hoe minder vermoeid)
- secundaire uitkomstmaten: verschil tussen beide groepen in verandering na 4 en na 8 weken ten opzichte van de beginwaarde voor de verschillende subschalen van de MFSI-SF, voor de **POMS** (Profile of Mood States) en de **BFI** (Brief Fatigue Inventory)

- ongewenste effecten en hun ernst werden zowel door de patiënten als door de artsen gescoord op een schaal van 0 tot 10
- subgroepanalyse voor lopende versus voltooide kankerbehandeling
- per protocol analyse.

Resultaten

- studie-uitval: 64 patiënten, gelijk verdeeld tussen beide groepen
- primaire uitkomstmaat: geen significant verschil in verbetering van MFSI-SF na 4 weken tussen beide groepen; na 8 weken was er wel significant meer verbetering in de ginseng- ten opzichte van de placebogroep: resp. 20 (SD 27) versus 10,3 (SD 26,1) eenheden op een schaal van 0 tot 100 ($p < 0,003$); alleen patiënten met een lopende behandeling hadden een significant voordeel en dit zowel na 4 als na 8 weken (resp. $p = 0,02$ en $p = 0,01$)
- secundaire uitkomstmaten: significant meer effect met ginseng versus placebo voor fysieke moeheid ($p = 0,004$) en totale score op MFSI-SF (fysieke moeheid, mentale moeheid, emotionele moeheid, krachteloosheid) ($p = 0,02$) en voor moeheid op POMS ($p = 0,008$)
- geen verschil in ongewenste effecten tussen de ginseng- en de placebogroep.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat hun resultaten de winst na 8 weken aantonen van 2 000 mg Amerikaanse ginseng per dag op kankergerelateerde vermoeidheid. De behandeling ging niet gepaard met noemenswaardige toxische effecten. Er is nood aan studies om meer te weten te komen over de rol van ginseng voor de verbetering van kankergerelateerde vermoeidheid.

Financiering van de studie: de North Central Cancer Treatment Group en de Mayo Clinic voerden samen de studie uit. De studie werd gesponsord via fondsen van de Public Health Service en de Breast Cancer Research Foundation.

Belangenconflicten van de auteurs: niet vermeld.

Methodologische beschouwingen

Dit is een goed opgezette multicenter RCT. De in- en exclusiecriteria zijn goed beschreven. De auteurs stuurden de randomisatie bij om tussen de groepen een gebalanceerde verdeling te bekomen voor mate van vermoeidheid, nieuwe ziekte versus herval, behandeling met bestraling of met chemotherapie, hematologische versus solide tumoren en aantal maanden kankerbehandeling. Uit de tabel met patiëntkarakteristieken blijkt dat beide groepen niet significant verschilden in demografische kenmerken, noch in mate van vermoeidheid. Ook waren de karakteristieken van patiënten die na randomisatie uitvielen niet verschillend van patiënten die effectief met de behandeling startten. Bij de powerberekening hielden de auteurs ook rekening met de vooraf in het protocol opgenomen subgroepanalyse (patiënten met lopende versus voltooide behandeling). In beide groepen waren er voldoende ($n > 150$) patiënten opgenomen om met een power van 90% een klein tot matig effect te kunnen aantonen. Het gebruikte ginsengpreparaat is door de auteurs gedetailleerd beschreven. De opvolging bleef beperkt tot 8 weken.

De onderzoekers voerden een per protocol analyse uit. Hoewel we dit niet kunnen nagaan had imputatie van ontbrekende gegevens geen invloed op de resultaten. De auteurs drukken de primaire uitkomstmaat ook uit in het percentage patiënten met 10% en 30% verbetering. Jammer genoeg krijgt de lezer deze resultaten alleen in grafische vorm te zien, zonder statistische verwerking.

Interpretatie van de resultaten

Het resultaat van deze studie bevestigt de resultaten van twee pilootstudies^{4,5}. Na 8 weken was het relatieve effect op de primaire uitkomstmaat voor vermoeidheid 10% groter met ginseng dan met placebo. Uit de subgroepanalyse blijkt dat de significante verbetering beperkt is tot patiënten onder behandeling. Hoewel statistisch significant, is de klinische relevantie van dit effect niet duidelijk. Uit een figuur blijkt wel dat ongeveer 25% en 10% meer patiënten in de ginseng- versus de placebogroep respectievelijk minstens 10% en 30% beter waren. Door gebrek aan statistische analyse (zie hoger) is het echter moeilijk om deze gegevens correct te interpreteren. Uit de figuur is wel duidelijk op te maken dat er een belangrijk placebo-effect bestaat. Het mogelijke werkingsmechanisme van ginseng is nog niet duidelijk.

Referenties

1. Bennett B, Goldstein D, Lloyd A, et al. Fatigue and psychological distress - exploring the relationship in women treated for breast cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:1689-95.
2. Mitchell SA, Beck SL, Hood LE, et al. Putting evidence into practice: evidence-based interventions for fatigue during and following cancer and its treatment. *Clin J Oncol Nurs* 2007;11:99-113.
3. Chevalier P. Geneesmiddelen voor de behandeling van kankergerelateerde vermoeidheid (vervolg). *Minerva online* 28/02/2011.
4. Younus J, Collins A, Wang X, et al. A double blind placebo controlled pilot study to evaluate the effects of ginseng on fatigue and quality of life in adult chemo-naïve cancer patients. *J Clin Oncol* 2003;22:733.
5. Barton DL, Soori GS, Bauer BA, et al. Pilot study of Panax quinquefolius (American ginseng) to improve cancer-related fatigue: a randomized, double-blind, dose-finding evaluation: NCCTG trial N-03CA. *Support Care Cancer* 2010;18:179-87.
6. Chevalier P. Oefeningen bij kankergerelateerde vermoeidheid. *Minerva* 2009;8(3):40.
7. European Scientific Cooperative On Phytotherapy. Ginseng radix in: ESCOP Monographs. Published by ESCOP Exeter, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2003 pp. 211-222.
8. Hänsel R, Keller K, Rimpler H, Schneider C. Panax in: Hagers handbuch der Pharmazeutischen Praxis. Springer Verlag, Berlin pp. 12-34.
9. European Medicines Agency. Panax ginseng, in: Herbal Monographs.

Besluit van Minerva

Uit deze methodologisch correct uitgevoerde RCT blijkt dat dagelijks gebruik van 2000 mg Amerikaanse ginseng in vergelijking met placebo op korte termijn (na 4 en 8 weken) de vermoeidheid vermindert bij kankerpatiënten onder actieve antitumorale behandeling. De klinische relevantie van het verschil is echter beperkt en de opvolging van de studie was te kort.

Voor de praktijk

Bij kankerpatiënten is voor verschillende vormen van lichamelijke beweging (wandelen, fietsen, zwemmen, weerstandsoefeningen of gecombineerde oefeningen meermaals per week) het positieve effect aangetoond op vermoeidheid tijdens en na de kankerbehandeling^{2,6}. Specifieke aanbevelingen over de meest aangewezen oefeningen (aërobe of weerstandsoefeningen) en de toepassing (frequentie, duur en intensiteit) zijn niet mogelijk, vermits precieze gegevens hierover ontbreken⁶. Screening en behandeling van potentieel etiologische factoren, begeleiding bij het plannen van activiteiten, educatie, maatregelen om de slaapkwaliteit te verbeteren, relaxatietherapie en massage worden aanbevolen maar de evidentie hiervan is beperkt². Voor de behandeling van anemie met een $Hb < 10g/dl$ moet het voordeel worden afgewogen tegen de nadelen (toename van trombo-embolie en hypertensie, stimuleren van tumorgroei)^{2,3}. Voor methyلفenidaat is er in verschillende kleine studies een beperkt effect aangetoond^{2,3}. Voor het gebruik van andere middelen bestaat er onvoldoende evidentie². De huidige RCT toont een beperkt klinisch effect aan van Amerikaanse ginseng op kankergerelateerde vermoeidheid. Er is in België geen enkel geneesmiddel geregistreerd op basis van de wortel van Panax quinquefolius L. Men moet een duidelijk onderscheid maken tussen deze ginsengsoort en de echte ginseng, Panax ginseng C.A. Meyer, afkomstig uit Zuidoost Azië. Onderscheid in werking tussen beide ginsengsoorten vertaalt zich momenteel echter nog niet duidelijk in klinische studies⁷⁻⁹.