



Wat is de effectiviteit van manuele lymfedrainage als behandeling van chronisch lymfoedeem na een behandeling voor borstkanker?

Referentie

De Vrieze T, Gebruers N, Nevelsteen I, et al. Manual lymphatic drainage with or without fluoroscopy guidance did not substantially improve the effect of decongestive lymphatic therapy in people with breast cancer-related lymphoedema (EForT-BCRL trial): a multicentre randomised trial. *J Physiother* 2022;68:110-22. DOI: 10.1016/j.jphys.2022.03.010

Duiding

Vickie Van Besien, docent Ugent en hoofdkinesist Lymfekliniek UZ Gent
Belangenvermenging met het onderwerp:
mede-bestuurslid interuniversitaire opleiding
Oedema met auteur De Vrieze T.

Klinische vraag

Wat is het effect van fluoroscopisch geleide lymfedrainage in vergelijking met klassieke of placebo lymfedrainage, telkens toegevoegd aan een decongestieve lymfatische therapie, op de vermindering van chronisch lymfoedeem ter hoogte van de arm bij patiënten die een behandeling voor borstkanker ondergingen?

Achtergrond

Meer dan 16% van de vrouwen ontwikkelt lymfoedeem na een behandeling voor borstkanker (1). Voor de behandeling van lymfoedeem wordt decongestieve lymfatische therapie aanbevolen (2). Een intensieve behandelingsfase met huidzorg, manuele lymfedrainage, meerlagige compressietherapie en oefentherapie wordt gevolgd door een onderhoudsfase met huidzorg, educatie tot zelfbehandeling, compressiemouwen, oefeningen en manuele lymfedrainage. Een systematische review van de Cochrane Collaboration en vier aanvullende recentere RCT's konden echter geen meerwaarde aantonen van de 'klassieke' lymfedrainage (3-7). Een mogelijke verklaring hiervoor ligt in het feit dat de 'blinde' uitvoering van lymfedrainage geen rekening houdt met de patiëntspecifieke beschadiging van het lymfesysteem na okselklierdissectie. Met lymfefluoroscopie kan men deze gewijzigde stroom van lymfe in kaart brengen. Op basis van deze gegevens zou men de manuele technieken kunnen aanpassen om het transport van lymfe door collaterale lymfevaten en lymfecollectoren te stimuleren. Dat zou dan kunnen leiden tot een meer doeltreffende lymfedrainage (8-12). Wegens het gebrek aan bewijs over het effect van de huidige klassieke lymfedrainage in combinatie met de wereldwijde hoge kost en impact op ons gezondheidssysteem is het opportuun om nieuwe technieken voor lymfedrainage te ontwikkelen (13,14).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering van patiënten in vijf Belgische hospitalen (waarvan 4 universitaire ziekenhuizen)
- inclusiecriteria: vrouwelijke patiënten ouder dan 18 jaar, met unilateraal lymfoedeem van arm en/of hand na behandeling voor borstkanker; chronisch lymfoedeem stadium 1 tot 2b sinds minstens 3 maanden; minstens 5% volume verschil tussen beide armen en/of handen; geen actieve metastases of kanker aanwezig op het moment van inclusie
- exclusiecriteria: lymfoedeem van arm en/of hand wegens een andere oorzaak, niet in staat om de volledige studieduur deel te nemen, mentaal of psychisch onvermogen om deel te

nemen aan de studie, allergie voor indocyanine groen, jodium of natrium jodium, verhoogde activiteit van de schildklier, aanwezigheid van goedaardige tumoren ter hoogte van de schildklier, voorgaande lymfekliertransplantaties of lymfoveneuze shunt, bilaterale okselklieruitruiming

- uiteindelijke inclusie van 194 deelnemers (onder wie 1 man) met een gemiddelde leeftijd van 61 (SD 10) jaar, een gemiddelde BMI van 28,1 (SD 5,7) kg/m² met lymfoedeem sinds mediaan 25 (IQR 5 tot 62) maanden.

Onderzoeksopzet

Multicenter enkelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie met blindering van de effectbeoordelaars (15)

- alle patiënten kregen decongestieve lymfatische therapie, bestaande uit een intensieve behandelingsfase van 3 weken met 14 sessies van 60 minuten (lymfedrainage van schouder en romp, verwijderen van compressiezwachtel, meten van armomtrek, verderzetten van lymfedrainage van arm en hand, huidzorg, aanbrengen compressiezwachtel, oefeningen), gevolgd door een onderhoudsfase van 6 maanden met 18 sessies (initieel 2/week en 1/maand in de 5^e en 6^e maand) van 30 minuten met lymfedrainage en huidzorg (dragen van compressiemouw/handschoen overdag en oefeningen thuis)
- bij alle patiënten voerde men een lymfefluoroscopie uit voor de start van de behandeling en op het einde van de intensieve en de onderhoudsfase
- voor het uitvoeren van de manuele lymfedrainage randomiseerde men de deelnemers in 3 groepen:
 - klassieke lymfedrainage (n=64): handbewegingen volgens de normale anatomie van het lymfesysteem
 - fluoroscopisch geleide lymfedrainage (n=65): aanpassen van de handbewegingen met meer druk (tot 80 mmHg) op plaatsen met veel collateralen volgens de fluoroscopie
 - placebo lymfedrainage (n=65): diepe dwarse massage van nek-, rug-, schouder-, arm- en handspieren
- follow-up tot 6 maanden na de onderhoudsfase met verschillende metingen op verschillende tijdstippen (voor de start van de behandeling, na drie weken intensieve behandeling, op maand 1, 3 en 6 van de onderhoudsfase en na 6 maanden follow-up).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - verandering van het volume van hand (gemeten met de methode van waterverplaatsing) en arm (gemeten met een perimeter die de omtrek van verschillende segmenten van de onderarm meet)
 - verandering van opstapeling van lymfevocht ter hoogte van de schouder en de romp (door het percentage vocht in de huid te meten met een hydrometer)
- secundaire uitkomstmaten:
 - verandering van lymfoedeem gerelateerde functioneringsproblemen (met specifieke vragenlijst)
 - verandering in levenskwaliteit (met de **McGill Quality of Life Questionnaire**)
 - voorkomen van erysipelas
 - ongewenste effecten als gevolg van de fluoroscopie en de behandeling
 - globale tevredenheid met de behandeling en met de lymfedrainage (op het einde van de follow-up)
 - therapietrouw voor de zelf uit te voeren handelingen van de decongestieve lymfatische therapie
- intention-to-treatanalyse.

Resultaten

- geen statistisch significant verschil tussen de 3 behandelgroepen voor wat betreft vermindering van arm- en handvolume, evenmin voor wat betreft verandering van vochttopstapeling ter hoogte van schouder en romp (primaire uitkomstmaat), noch na 3 weken intensieve behandeling, noch tijdens de onderhoudsbehandeling, noch na 6 maanden follow-up
- geen statistisch significant verschillen tussen de 3 behandelgroepen voor wat betreft de secundaire uitkomstmaten.

Besluit van de auteurs

Voor patiënten met borstkanker gerelateerd lymfoedeem is er geen additioneel effect van manuele lymfedrainage in het kader van decongestieve lymfatische therapie.

Financiering van de studie

Deze studie werd gefinancierd door het agentschap voor innovatie door Wetenschap en Technologie (IWT 60519).

Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangen conflicten van de auteurs.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Het volledige protocol van deze studie werd vooraf gepubliceerd (16). De randomisatie over de drie onderzoeksgroepen gebeurde in blokken van zes met een computerprogramma. De toewijzing werd verricht door een onafhankelijke onderzoeker en was geblindeerd voor de patiënten en voor de andere onderzoekers die de klinische onderzoeken en de metingen uitvoerden. De onderzoekers die de therapie uitvoerden, waren uiteraard niet geblindeerd voor de toewijzing maar wel voor alle uitkomstmaten van de patiënten. Blinding van de patiënten werd na het einde van de follow-up periode geëvalueerd aan de hand van een vragenlijst. Hieruit bleek dat 67% van de patiënten geen idee had aan welke interventiegroep ze toegewezen waren.

De onderzoekers berekenden dat er 201 deelnemers nodig waren om een verschil van 15% in oedeem ter hoogte van arm/hand of schouder/romp te kunnen vaststellen. Deze drempel voor klinische relevantie werd bepaald op basis van klinische gegevens en consensus tussen experts, maar niet door objectief studiemateriaal. Bij de steekproefberekening hield men ook rekening met een studie-uitval van 5% (9 deelnemers). Omdat slechts 4 patiënten uitvielen na 3 weken intensieve behandeling (ongeveer gelijk verdeeld over de onderzoeksgroepen) was er waarschijnlijk wel voldoende power met een uiteindelijke studiegrootte van 194 deelnemers. De fysiotherapeuten die de therapie uitvoerden, hadden allen ervaring met beide technieken van lymfedrainage en kregen voorafgaand nog verschillende trainingssessies om individuele verschillen te elimineren en de uitgevoerde technieken te stroomlijnen.

Beoordeling van de resultaten

Verscheidene systematische reviews onderzochten het effect van lymfedrainage op volumereductie van de arm bij borstkankergerelateerd lymfoedeem (3,17-19). Men vond een niet-significante gemiddelde volumereductie van 7,11% ten opzichte van geen lymfedrainage. In de huidige studie was deze volumereductie echter nog lager (4%) dan in de voorgaande studies.

De huidige studie onderzocht ook de specifieke levenskwaliteit en de volumereductie ter hoogte van de regio van schouder/thorax met een beduidend langere follow-up dan in voorgaande studies. Dat gebeurde op aanraden van de auteurs van de systematische review van de Cochrane Collaboration van Ezzo (3). Geen enkele voorgaande RCT onderzocht bovendien de toegevoegde waarde van fluoroscopisch geleide lymfedrainage (in vergelijking met traditionele lymfedrainage en placebo lymfedrainage) bij decongestieve lymfatische therapie. In tegenstelling tot de verwachtingen van de

onderzoekers kon er geen meerwaarde voor fluoroscopisch geleide lymfedrainage gevonden worden. De technieken voor lymfedrainage die hierbij toegepast worden zijn gebaseerd op oppervlakkig werkende lymfecollectoren die gevisualiseerd kunnen worden door de contrastvloeistof en de infraroodcamera. Bij chronisch oedeem ziet men echter vaak vochtrijk/pitting oedeem evolueren naar vetrijk fibrotisch oedeem. Het fibrotisch (vet)weefsel kan dan niet door middel van manuele technieken gereduceerd en getransporteerd worden door het lymfesysteem. Ondanks de uitgebreide drainage van de lymfetrajecten ter hoogte van de schouder en thorax werd er in tegenstelling tot de verwachtingen toch meer proximale stuwung van oedeem gezien in vergelijking met de klassieke lymfedrainage. Dat kunnen de auteurs niet verklaren.

Niettegenstaande men geen klinisch relevante meerwaarde van (klassieke en lymfofluoroscopisch geleide) lymfedrainage, bovenop de andere componenten van de decongestieve lymfatische therapie kon aantonen, bestaat er wel wetenschappelijk bewijs voor sommige andere componenten van de decongestieve lymfatische therapie, zoals compressie (20-22) en oefeningen (23). Daarom is het belangrijk oedeemtherapeuten te stimuleren om tijdens de behandeling van chronisch lymfoedeem van de arm extra aandacht te besteden aan deze behandelcomponenten. Omdat lymfoedeem ook een chronisch probleem is, moet men oedeemtherapeuten eveneens stimuleren om patiënten met lymfoedeem educatie te geven over lymfoedeem en de behandeling. Op die manier kan de patiënt zichzelf optimaal behandelen (24).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Het gebrek aan eenduidige en overtuigende resultaten uit de huidige literatuur hebben ertoe geleid dat in de Nederlandse Richtlijn voor Lymfoedeem, lymfedrainage niet meer als eerstelijnsbehandeling wordt aanbevolen (24,25)

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde multicenter enkelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie met geblindeerde effectbeoordelaars kon bij personen met chronisch lymfoedeem ter hoogte van arm/hand geen verschil aantonen tussen een fluoroscopisch geleide lymfedrainage, klassieke drainage en een placebogroep op vlak van reductie van arm/handvolume en opstapeling van lymfevocht ter hoogte van de schouder/romp. Ook voor andere secundaire uitkomstmaten zoals oedeemgerelateerde functioneringsproblemen en levenskwaliteit kan geen effect aangetoond worden. De lymfedrainage maakte deel uit van een decongestieve lymfatische therapie met een intensieve fase van 3 weken en een onderhoudsfase van 6 maanden. Over de andere componenten van deze behandeling kunnen we op basis van deze studie geen uitspraak doen.

Referenties

1. DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013;14:500-15. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70076-7
2. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2020 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2020;53:3-19. DOI: 10.2458/lymph.4649
3. Ezzo J, Manheimer E, McNeely ML, et al. Manual lymphatic drainage for lymphedema following breast cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;5:CD003475. DOI: 10.1002/14651858
4. Bergmann A, da Costa Leite Ferreira MG, de Aguiar SS, et al. Physiotherapy in upper limb lymphedema after breast cancer treatment: a randomized study. *Lymphology* 2014;47:82-91.
5. Gradalski T, Ochalek K, Kurpiewska J. Complex decongestive lymphatic therapy with or without voder II manual lymph drainage in more severe chronic postmastectomy upper limb lymphedema: a randomized noninferiority prospective study. *J Pain Symptom Manage* 2015;50:750-7. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2015.06.017
6. Tambour M, Holt M, Speyer A, et al. Manual lymphatic drainage adds no further volume reduction to complete decongestive therapy on breast cancer-related lymphoedema: a multicentre, randomised, single-blind trial. *Brit J Cancer* 2018;119:1215-22. DOI: 10.1038/s41416-018-0306-4

7. Sen EI, Arman S, Oral A, et al. Manual lymphatic drainage may not have an additional effect on the intensive phase of breast cancer-related lymphedema: a randomized controlled trial. *Lymphat Res Biol* 2021;19:141-50. DOI: 10.1089/lrb.2020.0049
8. Kwon S, Price RE. Characterization of internodal collecting lymphatic vessel function after surgical removal of an axillary lymph node in mice. *Biomed Opt Express* 2016;7:1100-15. DOI: 10.1364/BOE.7.001100
9. Ahmed RL, Schmitz KH, Prizment AE, Folsom AR, et al. Risk factors for lymphedema in breast cancer survivors, the Iowa Women's Health Study. *Breast Cancer Res Treat* 2011;130:981-91. DOI: 10.1007/s10549-011-1667-z
10. Weissleder H, Weissleder R. Lymphedema: evaluation of qualitative and quantitative lymphoscintigraphy in 238 patients. *Radiology* 1988;167:729-35. DOI: 10.1148/radiology.167.3.3363131
11. Suami H, Koelmeyer L, Mackie H, Boyages J. Patterns of lymphatic drainage after axillary node dissection impact arm lymphoedema severity: a review of animal and clinical imaging studies. *Surg Oncol* 2018;27:743-50. DOI: 10.1016/j.suronc.2018.10.006
12. Belgrado JP, Vandermeeren L, Vandekerckhove S, et al. Near-infrared fluorescence lymphatic imaging to reconsider occlusion pressure of superficial lymphatic collectors in upper extremities of healthy volunteers. *Lymphatic Res Biol* 2016;14:70-7. DOI: 10.1089/lrb.2015.0040
13. De Vrieze T, Nevelsteen I, Thomis S, et al. What are the economic burden and costs associated with the treatment of breast cancer-related lymphoedema? A systematic review. *Support Care Cancer* 2020;28:439-49. DOI: 10.1007/s00520-019-05101-8
14. De Vrieze T, Gebruers N, Nevelsteen I, et al. Breast cancer-related lymphedema and its treatment: how big is the financial impact? *Support Care Cancer* 2021;29:3801-13. DOI: 10.1007/s00520-020-05890-3
15. De Vrieze T, Gebruers N, Nevelsteen I, et al. Manual lymphatic drainage with or without fluoroscopy guidance did not substantially improve the effect of decongestive lymphatic therapy in people with breast cancer-related lymphoedema (EforT-BCRL trial): a multicentre randomised trial. *J Physiother* 2022;68:110-22. DOI: 10.1016/j.jphys.2022.03.010
16. De Vrieze T, Vos L, Gebruers N, et al. Protocol of a randomised controlled trial regarding the effectiveness of fluoroscopy-guided manual lymph drainage for the treatment of breast cancer-related lymphoedema (EforT-BCRL trial). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;221:177-88. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.12.023
17. Liang M, Chen Q, Hou Y, et al. Manual lymphatic drainage for lymphedema in patients after breast cancer surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e23192. DOI: 10.1097/MD.00000000000023192
18. Thompson B, Gaitatzis K, Janse de Jonge X, et al. Manual lymphatic drainage treatment for lymphedema: a systematic review of the literature. *J Cancer Surviv* 2021;15:244-58. DOI: 10.1007/s11764-020-00928-1
19. Lin Y, Yang Y, Zhang X, et al. Manual lymphatic drainage for breast cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Breast Cancer* 2022;22:e664-e73. DOI: 10.1016/j.clbc.2022.01.013
20. Damstra RJ, Partsch H. Compression therapy in breast cancer-related lymphedema: a randomized, controlled comparative study of relation between volume and interface pressure changes. *J Vasc Surg* 2009;49:1256-63. DOI: 10.1016/j.jvs.2008.12.018
21. King M, Deveaux A, White H, Rayson D, et al. Compression garments versus compression bandaging in decongestive lymphatic therapy for breast cancer-related lymphedema: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 2012;20:1031-6. DOI: 10.1007/s00520-011-1178-9
22. Rogan S, Taeymans J, Luginbuehl H, et al. Therapy modalities to reduce lymphoedema in female breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2016;159:1-14. DOI: 10.1007/s10549-016-3919-4
23. Kwan ML, Cohn JC, Armer JM, et al. Exercise in patients with lymphedema: a systematic review of the contemporary literature. *J Cancer Surviv* 2011;5:320-36. DOI: 10.1007/s11764-011-0203-9
24. Damstra RJ, Halk AB. The Dutch lymphedema guidelines based on the International Classification of Functioning, Disability, and Health and the chronic care model. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2017;5:756-65. DOI: 10.1016/j.jvsv.2017.04.012
25. Damstra RJ, Halk AB, Urgert M. Richtlijn lymfoedeem. NVDV. Richtlijndatabank 2002, herzien in 2014.