

Vermoeidheid bij kanker in de palliatieve fase

Colofon

Deze richtlijn is gebaseerd op de Nederlandse richtlijn van 2010, geschreven door:
Dr. CCC. van der Rijt, internist-oncoloog, Erasmus MC, Rotterdam
H. Vrehan, oncologie-verpleegkundige, UMC Utrecht/Kenniscentrum Palliatieve Zorg, Utrecht

Auteurs van de herschreven Vlaamse richtlijn:

Dr. Wim Demey, oncoloog A.Z. St.-Jozef Malle en A.Z. KLINA, Brasschaat
Dr. Gert Huysmans, huisarts, equipe-arts Netwerk Palliatieve Zorg Noorderkempen

Review:

Ingrid Claes, palliatief verpleegkundige Netwerk Palliatieve Zorg Noorderkempen
Marina Deschepper, palliatief verpleegkundige Netwerk Palliatieve Zorg Noorderkempen
Tinne Mertens, palliatief verpleegkundige Netwerk Palliatieve Zorg Noorderkempen
Dr. Peter Pype, huisarts - Equipearts MBE van het netwerk palliatieve zorg vzw De Mantel - Roeselare
Marc Tanghe, verpleegkundige, palliatief verpleegkundige - netwerk palliatieve zorg vzw Brussel-Halle-Vilvoorde
Dr. Johan Van Den Eynde, huisarts, Equipearts MBE van het netwerk palliatieve zorg Waasland - CRA WZC De Plataan Sint- Niklaas

Inleiding

Vermoeidheid bij kanker is een aanhoudend, subjectief gevoel van uitputting dat in verband staat met kanker of met de behandeling ervan, en dat interfereert met het dagelijks functioneren. Vermoeidheid bij kanker verschilt van normale vermoeidheid door de intensiteit, duur en beleving. Vermoeidheid bij kanker is intenser dan de vermoeidheid die men na inspanning ervaart, reageert niet of nauwelijks op rust of slapen, en is zo overweldigend dat patiënt er niet kan aan ontsnappen.

Kankergerelateerde vermoeidheid kent verschillende uitingsvormen en dimensies:

- lichamelijke vermoeidheid (bv. zwakte, het niet in staat zijn tot het verrichten van lichamelijke inspanning)
- mentale vermoeidheid (bv. concentratie- en geheugenstoornissen, moeite met denken, beslissingen nemen)
- emotionele vermoeidheid (bv. snel geïrriteerd zijn, emotionele labiliteit)
- verminderde interesse en motivatie

Vermoeidheid is één van de meest voorkomende symptomen bij kankerpatiënten. Het is bovendien het symptoom met de grootste invloed op de kwaliteit van leven en het dagelijks functioneren van patiënten en hun naasten. De invloed van vermoeidheid op het dagelijks functioneren is groter dan die van pijn. De behandeling van vermoeidheid is moeilijk, omdat er nog weinig bekend is van de pathofysiologie en er vaak meerdere factoren tegelijk een rol spelen.

Vermoeidheid komt voor in alle stadia van kanker: voor de diagnose is gesteld, rond en na de primaire behandeling, bij patiënten met locoregionaal uitgebreide of gemetastaseerde ziekte bij wie de behandeling palliatief van opzet is en zelfs na volledige genezing. Deze richtlijn is gericht op de vermoeidheid van kankerpatiënten,

voor wie genezing niet meer mogelijk is. Een deel van de patiënten wordt nog behandeld met op palliatie gerichte systemische therapie.

Hoewel deze richtlijn primair gericht is op kankerpatiënten, is veel ervan waarschijnlijk ook van toepassing op patiënten met vermoeidheid ten gevolge van andere levensbedreigende ziektes. Het is bekend dat vermoeidheid bij deze patiënten even vaak voorkomt als bij kankerpatiënten. Wetenschappelijk onderzoek naar gerelateerde factoren en mogelijke interventies is echter nog nauwelijks verricht bij deze niet-oncologische aandoeningen.

Voorkomen

Vermoeidheid komt voor bij 40 tot 100 % van patiënten met gemetastaseerde ziekte, afhankelijk van de wijze waarop vermoeidheid gedefinieerd en gemeten wordt. Gemiddeld heeft 74 % van de patiënten last van vermoeidheid. In de laatste twee weken voor het overlijden is dit 86 %. Vrouwen lijken meer vermoeidheid aan te geven dan mannen en jonge patiënten uiten meer vermoeidheid dan oudere patiënten. Het voorkomen van vermoeidheid bij ouderen wordt echter onderschat, omdat ze zelf vaak denken dat de vermoeidheid gerelateerd is aan hun leeftijd. Bij patiënten met andere levensbedreigende ziektes (AIDS, hartfalen, COPD en nierfalen) komt vermoeidheid in vergelijkbare mate voor (54 tot 87 % van de patiënten).

Ontstaanswijze

De pathofysiologie van kankergerelateerde vermoeidheid is grotendeels onbekend. Er wordt verondersteld dat de vermoeidheid primair gerelateerd is aan de onderliggende ziekte en/of de behandelingen (primaire vermoeidheid). Daarnaast dragen bijkomende lichamelijke en psychosociale factoren bij aan de intensiteit van de vermoeidheid (secundaire vermoeidheid). Vanuit de hypothese dat vermoeidheid een paraneoplastisch verschijnsel is, net zoals bv. gewichtsverlies en anemie, wordt een rol voor cytokines naar voor geschoven. Cytokines kunnen door de tumor geproduceerd worden, vrijkomen uit omliggende weefsels als gevolg van interactie met de tumor, of vrijkomen uit monocytën en macrofagen tijdens de behandeling met chemo- of radiotherapie. Naast aanwijzingen voor het bestaan van een chronische ontstekingsreactie, zijn er eveneens veranderingen in het serotonine-metabolisme en een ontregeling van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as gevonden. Deze veranderingen zouden door cytokines veroorzaakt kunnen zijn.

Oorzaken

Er zijn diverse factoren gerelateerd aan het voorkomen en aan de ernst van de vermoeidheid bij kankerpatiënten. Meestal komen verschillende factoren tegelijkertijd voor. Van de volgende factoren is bekend dat zij verband houden met het optreden en de ernst van de vermoeidheid:

- tumorgerelateerde factoren:
 - o aard van de onderliggende tumor. Zo geeft het niet-kleincellig longcarcinoom meer vermoeidheid dan andere vaak voorkomende tumoren.

- stadium van de ziekte. Patiënten met gemetastaseerde ziekte zijn meer vermoeid dan patiënten met lokaal gevorderde ziekte. Patiënten met een operabele primaire tumor zijn het minst vermoeid.
- tumorgeïnduceerde complicaties:
 - anemie
 - elektrolytafwijkingen (hypercalciëmie, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie)
 - dehydratatie
 - cachexie
 - trombose/longembool
 - nierfalen
 - leverfalen
 - hypoxie
 - bijnierinsufficiëntie
 - neurologische uitval
 - koorts
 - infectie
- comorbiditeit zoals:
 - hypothyreoïdie
 - diabetes mellitus
 - COPD
 - cardiovasculaire aandoeningen
- psychosociale factoren:
 - angst
 - depressie
 - slaapstoornissen
- iatrogene factoren:
 - zowel chemotherapie, immunotherapie, behandeling met 'small molecules', hormonale therapie, radiotherapie en chirurgie kunnen aan de basis liggen van vermoeidheid. De mate waarin vermoeidheid optreedt hangt af van de gekozen behandeling en het gekozen behandelingschema.
 - geneesmiddelen zoals:
 - opioïden
 - psychofarmaca, zoals sedativa en antidepressiva
 - antihistaminica
 - bètablokkers
 - corticosteroïden (bij complicaties zoals spieratrofie of obesitas)
- lichamelijke factoren, meestal veroorzaakt door de onderliggende tumor en/of de behandeling. De symptomen die het sterkst gecorreleerd zijn met vermoeidheid zijn:
 - pijn
 - dyspnoe

Diagnostiek

Anamnese

- medische voorgeschiedenis
- toegepaste behandelingen voor de onderliggende ziekte
- ontstaan en duur van de vermoeidheid, verloop in de tijd

- hoe presenteert zich de vermoeidheid: lichamelijk, emotioneel en/of cognitief
- ernst van de vermoeidheid en de gevolgen ervan voor het dagelijks functioneren op lichamelijk, emotioneel, cognitief en sociaal gebied. Waarvoor voelt patiënt zich thuis en op het werk verantwoordelijk en waarin voelt hij zich hierbij gehinderd?
- dagpatroon van de vermoeidheid
- relatie met rust en inspanning op lichamelijk, cognitief en psychosociaal gebied
- medicatie
- slaappatroon
- voorkomen en ernst van begeleidende symptomen zoals pijn, dyspnoe, spierzwakte, hoest, diarree, obstipatie, dorst, koorts, anorexie...
- gewichtsverlies
- angst en emotionele spanningen
- stemming
- hoe gaat patiënt met vermoeidheid om, wat heeft hij al ondernomen?
- gebruik van complementaire of alternatieve therapieën
- gezinssituatie
- hulp van familie en vrienden

Lichamelijk onderzoek

- voedingstoestand en BMI
- temperatuur, pols, bloeddruk
- hydratatiestoestand, inspectie slijmvliezen
- oedeem
- beoordeling van hart, longen, abdomen
- beoordeling van eventuele neurologische uitval

Aanvullend onderzoek

Zo nodig kan aanvullend onderzoek worden verricht:

- bloedonderzoek met screening naar:
 - o anemie
 - o schildklierfunctie
 - o elektrolytstoornissen: Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium
 - o nier- en/of leverfalen
 - o diabetes
 - o hypoxie
- electrocardiogram
- longfunctie-onderzoek
- medische beeldvorming:
 - o R.X. thorax (hartfalen, respiratoire problematiek)
 - o eventuele screening naar progressie onderliggende aandoening
- vragenlijsten zoals:
 - o depressieschalen
 - o symptoomschalen
 - o VAS schaal vermoeidheid
- waar nodig consult psychiater of psycholoog ter beoordeling van angst en/of depressie

Beleid en behandeling

Behandeling oorzaak

- als de vermoeidheid in belangrijke mate lijkt te zijn veroorzaakt door de onderliggende tumor, wordt systemische therapie overwogen. Deze beslissing – meestal gaat het om hormonale of chemotherapie – moet worden genomen aan de hand van de te verwachten responskansen en de kans op bijwerkingen.
- als de vermoeidheid in belangrijke mate lijkt te zijn veroorzaakt door behandeling met chemotherapie, immunotherapie of 'small molecules', dan wordt het stoppen of wijzigen van de behandeling overwogen aan de hand van de ernst van de vermoeidheid, het nog te verwachten verloop van andere symptomen, en de reactie van de tumor op de behandeling.
- behandeling van anemie:
 - o zo mogelijk oorzakelijke behandeling, bijvoorbeeld behandeling van ijzer-, foliumzuur- of vitamine B12-deficiëntie
 - o bloedtransfusie: omdat de relatie tussen vermoeidheid en het Hb-gehalte niet rechtlijnig is, is een éénduidige grens waaronder getransfundeerd wordt niet aan te geven. In de praktijk wordt een transfusie vaak gegeven bij klachten en een Hb-gehalte < 10 g/dl. Belangrijk is het effect van de transfusie op de vermoeidheid te evalueren, zodat bij een nieuwe daling van het Hb duidelijk is of hernieuwde transfusie effectief zal zijn. Door het snelle effect van een transfusie, is deze vaak erg bruikbaar om patiënten op korte termijn te ondersteunen.
 - o erythropoëtine-analoga: erythropoëtine alpha 40.000 IU 1x per week s.c., erythropoëtine beta 30.000 IU 1x per week s.c. of darbapoëtine alpha 2,25 microgram/kg 1x per week of 6,75 microgram/kg 1x per drie weken s.c. in geval van anemie tijdens behandeling met chemotherapie. Als het Hb boven de 12 g/dl stijgt, wordt erythropoëtine (tijdelijk) gestaakt. Erythropoëtines zijn tegenaangewezen voor kankergerelateerde anemie zonder gebruik van chemotherapie. Bij deze patiënten staat de veiligheid ervan ter discussie vanwege het verhoogd risico op trombose en daardoor een mogelijk negatief effect op overleving.
- behandeling van elektrolytstoornissen:
 - o hypercalciëmie: 3 à 4 l 0,9% NaCl/24 uur, gevolgd door pamidronaat 90 mg I.V. of zoledroninezuur 4 mg I.V..
 - o hyponatriëmie: afhankelijk van de oorzaak kan gekozen worden voor vochtbeperking of toediening van zout via zoutcapsules, extra zouttoevoeging aan de sondevoeding of het infuus, intraveneus of als hypodermoclyse met NaCl 0,9 %.
- behandeling van dehydratatie.
- bij gewichtsverlies: behandeling van de onderliggende oorzaak zo mogelijk (bvb. slokdarmstenose). Als er sprake is van metabole afwijkingen ten gevolge van het anorexie-cachexie-syndroom en een levensverwachting van enkele maanden of langer, kan behandeling met megestrolacetaat 480-800 mg dagdos. p.o. worden overwogen. Hiermee kan op korte termijn ook de vermoeidheid verminderen. Bij langer gebruik verdwijnt het effect op de vermoeidheid echter weer. Bij een kortere levensverwachting kan behandeling

met corticosteroïden worden overwogen (zie verder). Energieverrijkte voeding is hierbij niet zinvol.

- behandeling van comorbiditeit zoals:
 - o hypothyroïdie
 - o bijnierinsufficiëntie
 - o hartfalen of COPD
 - o bacteriële infectie
- bij een onderliggende depressie: gesprekstherapeutische ondersteuning of antidepressiva.
- bij slaapproblemen:
 - o bevorder een regelmatig slaap-waak-ritme door het bespreken van strategieën die het slaap-waak-ritme bevorderen
 - o laat stimulerende middelen, zoals cafeïne, vermijden. Slechte slapers zijn soms extra gevoelig voor stimulerende middelen. Laat ook overdreven alcoholgebruik vermijden.
 - o adviseer ontspanningsactiviteiten
 - o behandel gerelateerde factoren zoals bvb. pijn en jeuk
 - o bij onvoldoende resultaat: kortdurende behandeling met kortwerkende benzodiazepines
- bij bijwerkingen van geneesmiddelen: herevalueer de noodzaak van potentieel vermoeidheid-inducerende of –bevorderende geneesmiddelen zoals psychofarmaca, antihistaminica en bètablokkers, en schrap deze geneesmiddelen waar mogelijk
- bij onderliggende symptomen zoals bvb. pijn of dyspnoe wordt gericht oorzakelijke en symptomatische therapie gestart. Bij opstart van opioïden moet worden gelet op eventuele nieuwe bijwerkingen, die de vermoeidheid kunnen beïnvloeden.

Integrale benadering

Voorlichting

- stem de voorlichting af op de behoefte en de wensen van patiënt en mantelzorg.
- bevorder bij mantelzorgers het inzicht in en het begrip voor de vermoeidheid, zodat zij hiermee adequaat leren omgaan en gevoelens van onmacht worden voorkomen.
- Geef uitleg over de gevolgen van vermoeidheid, de factoren die erop van invloed zijn, en de mogelijkheden om de vermoeidheid te verlichten of te beperken.

Ondersteunende zorg

- overweeg een consult van de diëtist over (aanpassing van de) voeding
- overweeg een consult van de kinesist of ergotherapeut over aanpassingen in huis of het gebruik van hulpmiddelen
- schakel thuisverpleging en gezinshulp in voor aanvullende ondersteuning en begeleiding van de patiënt, het gezin en de andere mantelzorgers.
- overweeg het inzetten van vrijwilligers (eventueel via thuiszorgequipes).

Continuïteit van de zorg

- draag zorg voor een goede communicatie tussen de hulpverleners, zodat patiënt niet steeds zijn problematiek en prioriteiten opnieuw moet doorgeven.

Niet-medicamenteuze behandeling

Balans tussen fysieke activiteit en rust en het stellen van prioriteiten

Bij patiënten in de palliatieve fase is het vinden van een balans tussen inspanning en rust een belangrijk uitgangspunt.

- stimuleer patiënten om te focussen op wat wel nog kan, eerder dan op wat niet meer mogelijk is. Dit is wellicht één van de belangrijkste therapeutische interventies.
- pas het advies aan, aan de lichamelijke conditie van de patiënt
- stimuleer patiënten om een dagoverzicht bij te houden om zo inzicht te verkrijgen in het patroon van de vermoeidheid, in de relatie met ondernomen activiteiten, en in de momenten waarop het meeste energie aanwezig is. Zo kunnen activiteiten beter worden gepland en kan de patiënt leren hoe hij doelmatig met de beschikbare energie kan omgaan. Adviseer een verdeling van de activiteiten over de dag. Adviseer om tijdsdruk te vermijden.
- adviseer patiënten om prioriteiten te stellen, om activiteiten die voor hem of haar belangrijk zijn op te nemen, en andere te delegeren of zich erbij te laten helpen. Bekijk samen met patiënt of de gestelde doelen realistisch zijn.
- adviseer een vast dagritme, door 's ochtends tijdig op te staan en 's avonds op een vast uur te gaan slapen. Zo wordt de natuurlijke 'biologische klok' gerespecteerd.
- stimuleer patiënt waar mogelijk om dagelijks lichamelijke, sociale, cognitieve en ontspannende activiteiten af te wisselen en adviseer over de moeilijkheden die ze hierbij eventueel ondervinden.

Training

Sommige patiënten, met een voldoende lange prognose, komen nog in aanmerking voor één of andere vorm van training.

- bied patiënten met een ernstige vermoeidheid, maar met een redelijke conditie, een trainingsprogramma begeleid door een kinesist aan.
- stimuleer patiënten enkele keren per week te trainen, afgestemd op de conditie van de patiënt.
- stimuleer bedlegerige patiënten, zo mogelijk, regelmatig uit bed te komen.
- stimuleer patiënten eventueel deel te nemen aan een georganiseerd revalidatieprogramma.

Studies naar het effect van training bij patiënten met gemetastaseerde ziekte tonen een toename van de fysieke kracht, maar het effect op vermoeidheid is nog niet bewezen. Bij patiënten met botmetastasen, thrombopenie, anemie, koorts, actieve infectie of co-morbiditeit is extra voorzichtigheid aangewezen bij het toepassen van bewegingsinterventies.

Ontspanning

- bespreek met de patiënt, waar aangewezen, de mogelijkheid van ontspanningstechnieken zoals massage, ontspanningsoefeningen, visualisatietechnieken...

- adviseer patiënt actief op zoek te gaan naar ontspannende activiteiten die de vermoeidheid niet in de hand werken, zoals bvb. lezen, muziek beluisteren, wandelen...

Psychosociale ondersteuning

- informeer patiënt waar nodig over de mogelijkheden van professionele psychologische of psychosociale ondersteuning, geestelijke gezondheidszorg enz..
- informeer patiënt eventueel over het bestaan van zelfhulpgroepen, inloophuizen, dagcentra enz..

Werk

Voor patiënten die nog aan het werk zijn of willen werken, is overleg met arbeidsgeneesheer of mutualiteit soms zinvol om tot een aangepast werkschema te komen.

Medicamenteuze behandeling

Een medicamenteuze proefbehandeling is pas aangewezen als de behandeling van de onderliggende oorzaak van de vermoeidheid onvoldoende effect heeft of er geen zinvolle oorzakelijke behandeling meer mogelijk is.

Corticosteroïden of psychostimulantia worden gebruikt. De keuze tussen beide middelen wordt ondermeer bepaald door bijkomende problematiek waarvoor deze middelen eventueel werkzaam zijn (bvb. dexamethasone bij anorexie of methylfenidaat bij opioïd-geïnduceerde slaperigheid). Voor beide middelen geldt dat een effect, als het optreedt, snel merkbaar is en al na enkele dagen kan worden geëvalueerd.

- corticosteroïden: dexamethasone 4 mg 's morgens, prednisone 30 mg 's morgens of methylprednisolone 24 mg 's morgens. Gezien de bijwerkingen op langere termijn en het verdwijnen van het effect na verloop van tijd, is deze behandeling vooral toepasbaar bij een korte levensverwachting of als kortdurende symptomatische behandeling (max. 4 weken) bij patiënten waarbij kan vermoed worden dat de vermoeidheid tijdelijk is (bvb. gedurende of onmiddellijk na chemotherapie). Corticosteroïden verbeteren de conditie en de dagelijkse activiteiten, maar het direct effect op vermoeidheid is niet bestudeerd.
- Psychostimulantia: methylfenidaat, startdosis 5 mg 's morgens, bij onvoldoende effect om de twee dagen te verhogen tot 10 à 20 mg in twee giften 's morgens en 's middags. Bij uitblijven van effect twee dagen na de laatste verhoging wordt het geneesmiddel gestopt. Methylfenidaat wordt 's morgens en 's middags gegeven om slaapproblemen te voorkomen. Omdat methylfenidaat bindt aan dopaminerge receptoren is het op theoretische gronden niet zinvol het middel te combineren met centraal-werkende dopaminereceptor-antagonisten, zoals antipsychotica en metoclopramide. Terughoudend gebruik bij hypertensie, ischemisch hartlijden en bij psychose of delirium in de voorgeschiedenis. Methylfenidaat moet zeker overwogen worden wanneer depressie een rol speelt, maar kan ook effectief zijn bij andere oorzaken van vermoeidheid. Klinische studies laten echter tegengestelde resultaten zien.

Hoewel vermoeidheid een negatieve invloed heeft op de levenskwaliteit van patiënten, neemt deze invloed af in de laatste levensfase (vaak de laatste levensmaand). Vermoeidheid kan dan zelfs het lijden door andere klachten verminderen (bvb. pijn of dyspnoe). Behandeling van vermoeidheid moet dan ook hiertegen worden afgewogen en is soms niet meer aangewezen omdat het de andere klachten van patiënt negatief beïnvloedt.

Stappenplan

1. beoordeling van de ernst van het probleem:
 - a. ernst van de vermoeidheid en kritische kenmerken
 - b. betekenis voor het dagelijks functioneren, fysiek, emotioneel, sociaal.
2. bij lichte vermoeidheid zonder belangrijke consequenties voor het dagelijks functioneren: informatieverstrekking aan patiënt en mantelzorgers.
3. bij vermoeidheid met consequenties voor het dagelijks functioneren: verdere diagnostiek.
 - a. Anamnese en lichamelijk onderzoek
 - b. Gericht laboratoriumonderzoek
 - c. Op indicatie, aanvullend onderzoek: ECG, longfunctieonderzoek, medische beeldvorming, vragenlijst, consult psychiater/psycholoog...
4. behandeling:
 - a. informatieverstrekking aan patiënt en mantelzorger
 - b. integrale benadering van de met vermoeidheid samenhangende problematiek
 - c. zo mogelijk behandeling van de onderliggende oorzaak
 - d. balans activiteiten, training, ontspanningstherapie, psychosociale ondersteuning...
5. bij onvoldoende effect van bovenstaande of als eerder genoemde maatregelen niet haalbaar zijn: overweeg medicamenteuze symptomatische therapie.
 - a. prednisone 1 dd 30 mg, methylprednisolone 1 dd 24 mg, dexamethasone 1 dd 4 mg.
 - b. methylfenidaat 2 dd 5 – 20 mg.

Bewijsvoering

Behandeling	Grading	Referentie(s)
Bloedtransfusie	1B	Gleeson 1995 ²⁵ , Mercadante 2009 ³⁴
Erythropoëtine bij chemotherapie-geassocieerde anemie	1A	Aapro 2008 ¹ , Bohlius 2007 ¹⁰ , Bokemeyer 2007 ¹² , Rizzo 2008 ⁵⁴ , Seidenfeld 2001 ⁸² , Wilson 2007 ⁷⁴
Voeding	2C	Van der Mei 2000 ³⁵ , National Comprehensive Cancer Network 2009 ⁴¹
Progestativa bij anorexie-cachexie-syndroom	2A	Bruera 1998 ¹⁶ , Lopez 2004 ^{32C} , Minton 2008 ³⁶ , Simons 1996 ⁵⁸ , Westman 1999 ²³
Behandeling van comorbiditeit	1C	National Comprehensive Cancer Network 2009 ⁴¹ , Visovsky 2003 ²¹
Behandeling van gerelateerde symptomen	1C	National Comprehensive Cancer Network 2009 ⁴¹ , Visovsky 2003 ²¹
Cognitieve therapie; balans tussen fysieke activiteiten en rust, prioriteiten stellen	1A	Armes 2007 ⁵ , Barsevick 2004 ⁷ , Ream 2006 ⁴⁸
Lichamelijke training ^D	1A	Cramp 2008 ⁴⁰ , Headly 2004 ²⁷ , Kangas 2008 ⁴⁹ , Oldervoll 2006 ⁴³ , Porock 2000 ⁴⁶ , Stricker 2004 ⁶⁸ , Temel 2009 ⁶⁹
Spijrelaxatie	1C	Jacobsen 2002 ²⁸
Muziektherapie	2C	Krout 2001 ³⁰ , O'Kelly 2002 ⁴²
Psychostimulantia / Methylfenidaat	1B	Auret 2009 ⁹ , Breitbart 2001 ¹³ , Bruera 2005 ¹⁶ , Minton 2008 ³⁶ , Pedersen 2005 ⁴⁵
Corticosteroiden	1C	National Comprehensive Cancer Network 2009 ⁴¹

LEGENDE

Graden van aanbeveling	Voordelen versus nadelen en risico's	Methodologische kwaliteit van de studies	Implicaties
1A Sterke aanbeveling, hoge graad van evidentie	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies.	Sterke aanbeveling, kan worden toegepast bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden.
1B Sterke aanbeveling, matige graad van evidentie	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.	RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies.	Sterke aanbeveling, kan worden toegepast bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden.
1C Sterke aanbeveling, lage of zeer lage graad van evidentie	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.	Observationele studies of casestudies.	Sterke aanbeveling, maar dit kan veranderen als er hogere evidentie beschikbaar komt.
2A Zwakke aanbeveling, hoge graad van evidentie	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's.	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies.	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen naargelang de omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden.
2B Zwakke aanbeveling, matige graad van evidentie	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's.	RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies.	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen naargelang de omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden.
2C Zwakke aanbeveling, lage of zeer lage graad van evidentie	Onzekerheid over voor- of nadelen – evenwicht tussen beide is mogelijk.	Observationele studies of casestudies of RCT's met majeure beperkingen.	Erg zwakke aanbeveling, alternatieven kunnen evengoed te verantwoorden zijn.

bron: Van Royen, P. GRADE, een systeem om niveau van bewijskracht en graad van aanbeveling weer te geven. *Huisarts Nu* 2008; 37(9):505-9

referenties

1 - Aapro MS (2008)

Aapro MS, Link H. September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents. [The Oncologist 2008; 13\(Suppl 3\): 33-36.](#)

2 - Ahlberg K (2003)

Ahlberg K, Ekman Tor, Gaston-Johansson F et al. Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. [The Lancet 2003; 362: 640-650.](#)

3 - Akechi T (1999)

Akechi T, Kugaya A, Okamura H et al. Fatigue and its associated factors in ambulatory cancer patients: a preliminary study. [Journal of Pain and Symptom Management 1999; 1: 42-48.](#)

4 - Ancoli-Israel S (2001)

Ancoli-Israel S, Moore PJ, Jones V. The relationship between fatigue and sleep in cancer patients: a review. [European Journal of Cancer Care 2001; 10: 245-255.](#)

5 - Armes J (2007)

Armes J, Chalder T, Addington-Hal J et al. A randomized controlled trial to evaluate the effectiveness of a brief, behaviorally oriented intervention for cancer-related fatigue. [Cancer 2007; 110: 1385-1395.](#)

6 - Auret KA (2009)

Auret KA, Schug SA, Bremner AP et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial assessing the impact of dexamphetamine on fatigue in patients with advanced cancer. [Journal of Pain and Symptom Management 2009; 37: 613-621.](#)

7 - Barsevick AM (2004)

Barsevick AM, Dudley W, Beck S et al. A randomized clinical trial of energy conservation for patients with cancer-related fatigue. [Cancer 2004; 100: 1302-1310.](#)

8 - Bennett CL (2008)

Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. [JAMA 2008; 299: 914-924.](#)

9 - Berger AM (1999)

Berger AM, Farr L. The influence of daytime inactivity and nighttime restlessness on cancer-related fatigue. [Oncology Nursing Forum 1999; 10: 1663-1671.](#)

10 - Bohlius J (2007)

Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J et al. Erythropoietin or darbepetin for patients with cancer (review) The Cochrane Library Issue 2. 2007.

11 - Bohlius J (2009)

Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. [Lancet 2009; 373: 1532-1542.](#)

12 - Bokemeyer C (2006)

Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in

anaemic patients with cancer: 2006 update. [European Journal of Cancer. 2007; 43: 258-270.](#)

13 - [Breitbart W](#) (2001)

Breitbart W, Rosenfeld B, Kaim M et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of psychostimulants for the treatment of fatigue in ambulatory patients with human immunodeficiency virus disease. [Archives of Internal Medicine 2001; 161: 411-420.](#)

14 - [Bruera E](#) (1989)

Bruera E, Brenneis C, Michaud M et al. Association between asthenia and nutritional status, lean body mass, anemia, psychological status and tumor mass in patients with advanced breast cancer. [Journal of Pain and Symptom Management 1989; 2; 59-63.](#)

15 - [Bruera E](#) (2005)

Bruera E, Driver L, Valero L et al. Patient controlled methylphenidate for cancer-related fatigue: a randomized controlled trial. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 2005; 23: 740.

16 - [Bruera E](#) (1998)

Bruera E, Ernst S, Hagen N et al. Effectiveness of megestrol acetate in patients with advanced cancer: a randomized double-blind, crossover study. [Cancer Prevention & Control 1998; 2: 74-78.](#)

17 - [Bruera E](#) (1985)

Bruera E, Roca E, Cedaro L et al. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomized double-blind study. [Cancer Treatment Reports 1985; 69: 751-754.](#)

18 - [Cella D](#) (2001)

Cella D, David K, Breitbart W et al. Cancer-related fatigue: Prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States Sample of Cancer Survivors. [Journal of Clinical Oncology 2001; 14: 3385-3391.](#)

19 - [Coackley C](#) (2002)

Coackley C, Hutchinson T, Saltmarsh P et al. Assessment and management of fatigue in patients with advanced cancer: developing guidelines. [International Journal of Palliative Nursing 2002; 8: 381-388.](#)

20 - [Cramp F](#) (2008)

Cramp F, Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. [Cochrane Database Systematic Review 2008: CD006145.](#)

21 - [Curt GA](#) (2000)

Curt GA, Breitbart W, Cella D et al. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the fatigue coalition. [The Oncologist 2000; 5: 353-360.](#)

22 - [Echteld MA](#) (2007)

Echteld MA, Passchier JM, Teunissen S et al. Multidimensional fatigue and its correlates in hospitalized advanced cancer patients. [European Journal of Cancer 2007; 43: 1030-1036.](#)

23 - [Forester B](#) (1985)

Forester B, Kornfed DS, Fleiss JL. Psychotherapy during radiotherapy: Effects on emotional and physical distress. [American Journal of Psychiatry 1985; 142: 22-27.](#)

24 - [Glauss A](#) (1996)

Glauss A, Crow R, Hammond S. A qualitative study to explore the concept of fatigue/tiredness in cancer patients and in healthy individuals. [Supportive Care in Cancer 1996; 4: 82-96.](#)

25 - [Gleeson C](#) (1995)

Gleeson C, Spencer D. Blood transfusion and its benefits in palliative care. [Palliative Medicine 1995; 9:](#)

[307-313.](#)

26 - [Goedendorp MM](#) (2009)

Goedendorp MM, Gielissen MFM, Verhagen CAHVM et al. Psychosocial interventions for reducing fatigue during cancer treatment in adults (Review). [The Cochrane Library 2009, Issue 1.](#)

27 - [Headly JA](#) (2004)

Headly JA, Ownby KK, John LD. The effect of seated exercise on fatigue and quality of life in women with advanced breast cancer. [Oncology Nursing Forum 2004; 31: 977-983.](#)

28 - [Jacobsen PB](#) (2002)

Jacobsen PB, Meade CD, Stein KD et al. Efficacy and costs of two forms of stress management training for cancer patients undergoing chemotherapy. [Journal of Clinical Oncology 2002; 20: 2851-2862.](#)

29 - [Kangas M](#) (2008)

Kangas M, Bovbjerg DH, Montgomery GH. Cancer-related fatigue: a systematic and meta-analytic review of non-pharmacological therapies for cancer patients. [Psychological Bulletin 2008; 134: 700-741.](#)

30 - [Krout RE](#) (2001)

Krout RE. The effects of single-session music therapy interventions on the observed and self-reported levels of pain control, physical comfort, and relaxation of hospice patients. [American Journal of Hospice and Palliative Care 2001; 18: 383-390.](#)

31 - [Lawrence DP](#) (2004)

Lawrence DP, Kupelnick B, Miller K et al. Evidence report on the occurrence, assessment and treatment of fatigue in cancer patients. [Journal of National Cancer Institute Monographs 2004; 32: 40-50.](#)

32 - [Lopez AP](#) (2004)

Lopez AP, Figuls MR, Cuchi GU et al. Systematic review of megestrol acetate in the treatment of anorexia-cachexia syndrome. [Journal of Pain and Symptom Management 2004; 27: 360-369.](#)

33 - [Maddocks M](#) (2009)

Maddocks M, Mockett S, Wilcock A. Is exercise an acceptable and practical therapy for people with or cured of cancer? A systematic review. [Cancer Treatment News 2009; 35: 383-390.](#)

34 - [Mercadante S](#) (2009)

Mercadante S, Ferrera P, Villari P et al. Effects of red blood cell transfusion on anemia-related symptoms in patients with cancer. [Journal of Palliative Medicine 2009; 12: 60-63.](#)

35 - [Mei van der SF](#) (2000)

Mei van der SF. Richtlijn vermoeidheid. Landelijke Oncologische Verpleegkundige Richtlijnen LWWOC, VIKC 2000, hoofdstuk 4.2.

36 - [Minton O](#) (2008)

Minton O, Richardson A, Sharpe M et al. A systematic review and meta-analysis of the pharmacological treatment of cancer-related fatigue. [Journal of the National Cancer Institute 2008; 100: 1155-1166.](#)

37 - [Mitchell S](#) (2007)

Mitchell S, Beck S, Hood L et al. Putting evidence into practice: evidence-based interventions for fatigue during and following cancer and its treatment. [Clinical Journal of Oncology Nursing](#)

[2007;11\(1\): 99-113.](#)

38 - [Mock V](#) (2003)

Mock V. Clinical excellence through evidence-based practice: Fatigue management as a model. [Oncology Nursing Forum 2003; 30: 790-796.](#)

39 - [Mock V](#) (2001)

Mock V. Fatigue Management: evidence and guidelines for practice. [Cancer 2001; 92: 1699-1707.](#)

40 - [Morrow GR](#) (2003)

Morrow GR, Hickok JT, Roscoe JA et al. Differential effects of paroxetine on fatigue and depression: a randomized double-blind trial from the University of Rochester Center Community Clinical Oncology Program. [Journal of Clinical Oncology 2003; 21: 4635-4641.](#)

41 - [National Comprehensive Cancer Network](#) (2009)

National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer-Related Fatigue, 2009.

42 - [O'Kelly J](#) (2002)

O'Kelly J. Music therapy in palliative care: current perspectives. [International Journal of Palliative Nursing 2002; 8: 130-136.](#)

43 - [Oldervoll LM](#) (2006)

Oldervoll LM, Loge JH, Paltiel H et al. The effect of a physical exercise program in palliative care: a phase II study. [Journal of Pain and Symptom Management 2006; 31: 421-430.](#)

44 - [Pater JL](#) (1997)

Pater JL, Zee B, Palmer M et al. Fatigue in patients with cancer: results with National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group studies employing the EORTC QLQ-C30. [Supportive Care in Cancer 1997; 5: 410-413.](#)

45 - [Pedersen L](#) (2005)

Pedersen L, Grønvold M, Petersen MA. Methylphenidate as needed for fatigue in patients with advanced cancer - a prospective double blind controlled study. European Journal of Palliative Care. Abstracts of the 9th congress of the European Association for Palliative Care 2005: 127.

46 - [Porock D](#) (2000)

Porock D, Kristjanson LJ, Tinelly K et al. An exercise intervention for advanced cancer patients experiencing fatigue: a pilot study. [Journal of Palliative Care 2000; 16: 30-36.](#)

47 - [Radbruch L](#) (2008)

Radbruch L, Strasser F, Elsner F et al. Fatigue in palliative care patients - an EAPC approach. [Palliative Medicine 2008; 22: 13-32.](#)

48 - [Ream E](#) (1999)

Ream E, Richardson A. From theory to practice; designing interventions to reduce fatigue in patients with cancer. [Oncology Nursing Forum 1999; 26: 1295-1303.](#)

49 - [Ream E](#) (2006)

Ream E, Richardson A, Alexander-Dann C. Supportive intervention for fatigue in patients undergoing chemotherapy: a randomized controlled trial. [Journal of Pain and Symptom Management 2006; 31: 148-161.](#)

50 - [Reuille KM](#) (2002)

Reuille KM. Using self-regulation theory to develop an intervention for cancer-related fatigue. [Clinical Nurse Specialist 2002; 16: 312-319.](#)

51 - [Richardson A](#) (1996)

Richardson A, Ream E. The experience of fatigue and other symptoms in patients receiving chemotherapy. [European Journal of Cancer Care 1996; 5: 24-30.](#)

52 - [Richardson A](#) (1997)

Richardson A, Ream EK. Self-care behaviours initiated by chemotherapy patients in response to fatigue. [Int. Journal Nursing Studies 1997; 34: 35-43](#)

53 - [Rijt van der CCD](#) (2000)

Rijt van der CCD, Veluw van H, Stoter G. Vermoeidheid bij kankerpatiënten. Nederlands Tijdschrift voor Palliatieve Zorg 2000; 1: 1-5.

54 - [Rizzo JD](#) (2007)

Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update. [Journal of Clinical Oncology 2008; 26: 132-149.](#)

55 - [Schubert C](#)

Schubert C, Hong S, Natarajan L et al. The association between fatigue and inflammatory marker levels in cancer patients: a quantitative review. [Brain, Behavior, and Immunity 2007; 21: 413-427.](#)

56 - [Segal RJ](#) (2003)

Segal RJ, Reid RD, Courneya KS et al. Resistance exercise in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. [Journal of Clinical Oncology 2003; 9: 1653-1659.](#)

57 - [Seidenfeld J](#) (2001)

Seidenfeld J, Piper M, Flamm C et al. Epoetin treatment of anemia associated with cancer therapy: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. [Journal of the National Cancer Institute 2001; 16: 1204-1214.](#)

58 - [Simons JPFHA](#) (1996)

Simons JPFHA, Aaronson NK, Vansteenkiste JF et al. Effects of medroxyprogesterone acetate on appetite, weight, and quality of life in advanced-stage non-hormone-sensitive cancer: a placebo-controlled multicenter study. [Journal of Clinical Oncology 1996; 14: 1077-1084.](#)

59 - [Solano JP](#) (2006)

Solano JP, Gomes B, Higginson IJ. A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. [Journal of Pain and Symptom Management 2006; 31: 58-69.](#)

60 - [Spiegel D](#) (1981)

Spiegel D, Bloom JR, Yalom I. Group support for patients with metastatic cancer. [Archives of General Psychiatry 1981; 38: 527-533.](#)

61 - [Spreeuwenberg C](#) (2002)

Spreeuwenberg C, Bakker PJ, Dillmann RJM et al. Handboek palliatieve zorg. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg, 2002, pp. 104-114.

62 - [Stone P](#) (2002)

Stone P. The measurement, causes and effective management of cancer-related fatigue. [International Journal of Palliative Nursing 2002; 8: 120-128.](#)

63 - Stone P (1999)

Stone P, Hardy J, Broadly K et al. Fatigue in advanced cancer: A prospective controlled cross-sectional study. [British Journal of Cancer 1999; 79: 1479-1486.](#)

64 - Stone P (2000)

Stone P, Hardy J, Huddart R, A'Hern R et al. Fatigue in patients with prostate cancer receiving hormone therapy. [European Journal of Cancer 2000; 36; 1134-1141.](#)

65 - Stone P (2000)

Stone P, Richards M, A'Hern R et al. A study to investigate the prevalence, severity and correlates of fatigue among patients with cancer in comparison with of control group of volunteers without cancer. [Annals of Oncology 2000; 11: 561-567.](#)

66 - Stone P (2000)

Stone P, Richardson A, Ream E et al . Cancer-related fatigue: Inevitable, unimportant and untreatable? Results of a multi-centre patient survey. [Annals of Oncology 2000; 11: 971-975.](#)

67 - Stone PC (2008)

Stone PC, Minton O. Cancer-related fatigue. [European Journal of Cancer. 2008; 44: 1097-1104.](#)

68 - Stricker CT (2004)

Stricker CT, Drake D, Hoyer KA et al. Evidence based practice for fatigue management in adults with cancer: exercise as an intervention. [Oncology Nursing Forum 2004; 31: 963-976.](#)

69 - Temel JS (2009)

Temel JS, Greer JA, Goldberg S et al. Journal of Thoracic Oncology 2009; 4: 595-601.

70 - Teunissen SC (2007)

Teunissen SC, Wesker W, Kruitwagen C et al. Symptom prevalence in patients with incurable cancer: a systematic review. [Journal of Pain and Symptom Management 2007; 34: 94-104.](#)

71 - Visovsky C (2003)

Visovsky C, Schneider S. Cancer-Related Fatigue. [Online Journal of Issues in Nursing 2003; 8: 8.](#)

72 - Wang XS (2002)

Wang XS, Giralt SA, Mendoza TR et al. Clinical factors associated with cancer-related fatigue in patients being treated for leukemia and Non-Hodgkin lymphoma. [Journal of Clinical Oncology 2002; 5: 1319-1328.](#)

73 - Westman G (1999)

Westman G, Bergman B, Albertsson M et al. Megestrol acetate in advanced, progressive, hormone-insensitive cancer. Effects on the quality of life: a placebo-controlled, randomized, multicentre trial. [European Journal of Cancer 1999; 35: 586-595.](#)

74 - Wilson J (2007)

Wilson J, Yao GL, Raftery J et al. A systematic review and economic evaluation of epoetin alfa, epoetin beta and darbepoetin alfa in anaemia associated with cancer, especially that attributable to cancer treatment. [Health Technology Assessment 2007; 11: 1-221.](#)

