

## **BIJLAGE: INHOUDELIJKE REACTIE STICHTING FIT4SURGERY**

### **1. Mismatch tussen formulering van PICO en opzet onderzoek**

Stichting Fit4Surgery constateert een mismatch tussen de formulering van de PICO en de opzet van de bekeken onderzoeken. Idealiter komen partijen op voorhand tot consensus over de status van het beschikbare wetenschappelijke bewijs en wordt een gezamenlijk plan geformuleerd voor implementatie (via onderzoek) met een onderzoeksopzet waaraan alle partijen zich committeren. Het lijkt erop dat deze cruciale afstemming in het proces over het hoofd is gezien, wat de eindconclusie van de conceptduiding aanzienlijk beïnvloed.

Wij willen onze verbazing uiten over het proces van het formuleren van de PICO, waarbij gezamenlijk met stakeholders is samengewerkt om de afbakening tot kwetsbare patiënten vast te stellen. Want er kon op voorhand al geconstateerd worden dat de geïncludeerde studies juist alle patiënten beslaan, wat resulteert in een aanzienlijke diversiteit binnen de populatie. Deze ‘mismatch’ heeft geleid tot een lage score van de bewijslast, zoals in de conceptduiding aangegeven. Het is van groot belang dat de afbakening van de PICO en de geïncludeerde studies nauw op elkaar aansluiten om de effectiviteit van prehabilitatie voor specifieke doelgroepen terdege te kunnen beoordelen.

#### *Focus op hoogrisicopatiënten*

In de conceptduiding wordt gesteld dat dit “standpunt” zich richt op hoogrisicopatiënten zonder argumentatie waarom dat zo is. Daarnaast wordt alleen ASA 3 of hoger als criterium genomen voor hoog risico. Als Stichting Fit4Surgery geloven wij sterk in het belang van prehabilitatie voor alle colorectaal carcinoompatiënten en pleiten we, mede met bovenstaand argument over de overgeslagen stap, voor een heroverweging van de PICO-formulering om een meer passende afbakening te bewerkstelligen. Dit zal helpen bij het verkrijgen van sterker wetenschappelijk bewijs en de ontwikkeling van effectieve prehabilitatieprogramma's die zijn afgestemd op de behoeften van alle patiënten.

### **2. Prehabilitatie is wezenlijk anders dan reeds bestaande standaardzorg**

In de conceptduiding lijkt de suggestie te worden gewekt dat prehabilitatie slechts een samenraapsel zou zijn van bestaande zorg, waar training aan wordt toegevoegd. Onze stichting is van mening dat prehabilitatie een veelomvattende en veel uitgebreidere aanpak is, met vijf essentiële pijlers die nauw op elkaar zijn afgestemd, resulterend in een synergistisch effect.

De vijf pijlers van prehabilitatie zijn:

1. Training, hoog intensief en gesuperviseerd
2. Suppletie van eiwitten en vitaminen ter ondersteuning van de training
3. Specifieke mentale ondersteuning
4. Een stoppen-met-roken programma gericht op vroegtijdig stoppen
5. Adequate correctie van anemie

Het is belangrijk om te benadrukken dat deze pijlers aanzienlijk afwijken van de standaardzorg. Terwijl de standaardzorg wellicht al enige aandacht besteedt aan de genoemde aspecten, gaat prehabilitatie verder dan het corrigeren van achterstanden binnen specifieke pijlers. Het prehabilitatieprogramma biedt een geïntegreerde aanpak die de algehele gezondheid en het herstel van patiënten verbetert, met als doel de best mogelijke uitkomsten van de operatie te bereiken.

De conceptduiding stelt dat een deel van de interventies al standaard op indicatie wordt toegepast bij patiënten die een operatie moeten ondergaan, maar dat zij ook een structureel onderdeel kunnen zijn van het programma. De interventies, zo vervolgt de conceptduiding, kunnen worden begeleid door een multidisciplinair team van zorgverleners waaronder de chirurg, fysiotherapeut, diëtist, psycholoog en zo nodig internist en geriater. Deze stelling klopt niet; eigenlijk is er maar weinig van het prehabilitatieprogramma onderdeel van de standaardzorg.

#### *Training, hoog intensief en gesuperviseerd*

De training is hoog intensief en gesuperviseerd. Deze training wordt binnen de standaardzorg niet gegeven.

#### *Suppletie van eiwitten en vitamines ter ondersteuning van de training*

In de beschrijving van de dieetinterventie ontbreekt dat het accent van de dieetinterventie ligt op het aanbieden van eiwitsupplementen en suppletie van vitamines. Uiteraard is er ook aandacht voor adviezen en correctie van eventuele ondervoeding. Suppletie van eiwit en vitamines om de training te ondersteunen is geen onderdeel van de standaardzorg. Daarnaast krijgen alle patiënten voorlichting over voeding. In de standaardzorg is er slechts een voedingsinterventie bij patiënten die volgens een screeningslijst worden geclassificeerd als “ondervoed”.

#### *Specifieke mentale ondersteuning*

Mentale begeleiding is een belangrijk onderdeel van prehabilitatie waarbij optimale patiënt informatie, patiënt empowerment, individuele gesprekken, relaxatie en slaap oefeningen worden ingezet. Een aanvullend belangrijk onderdeel in dit kader is het *peer-to-peer* contact tijdens de trainingen in groepsverband. Al deze aspecten zijn geen standaardzorg.

#### *Een stoppen-met-roken programma gericht op vroegtijdig stoppen*

Wat betreft stoppen met roken is bewezen dat enkel een advies onvoldoende is. Bovendien bestaat er geen specifiek stoppen-met-roken programma voor de perioperatieve fase. In de reguliere stoppen-met-roken programma's wordt pas na de derde groepssessie daadwerkelijk gestopt met roken, wat niet haalbaar is voor patiënten die op korte termijn moeten worden geopereerd. Sinds de introductie van prehabilitatie is er echter een serieus programma ontwikkeld voor stoppen met roken in de periode voorafgaand aan de operatie. Dit programma omvat individuele coaching en nicotinevervanging en is te vinden op [www.sinefuma.nl](http://www.sinefuma.nl). Dit benadrukt dat er eigenlijk geen adequaat stoppen-met-roken programma bestaat in de pre-operatieve setting, behalve het programma dat wordt voorgesteld in het "Standpunt Prehabilitatie".

#### *Adequate correctie van anemie*

Voor het onderdeel anemie is er slechts beperkte aandacht in de standaardzorg. Volgens de richtlijnen van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesie (NVA) wordt de "4,5,6-regeling" gehanteerd. Dit betekent dat een patiënt zonder comorbiditeit mag worden geopereerd met een hemoglobine (Hb) niveau van 4 mmol/L. Voor patiënten met ernstige comorbiditeit wordt 6 als het minimale Hb niveau gehanteerd zonder verdere interventie. Echter, de literatuur die ten grondslag ligt aan het "Standpunt Prehabilitatie" toont aan dat patiënten in alle categorieën met een Hb lager dan 6.5 mmol/L vijf keer meer kans hebben op een naadlekkage. Pas bij een Hb van 7.5 mmol/L bij vrouwen en 8.0 mmol/L bij mannen is er geen risico meer<sup>1</sup>. Buiten prehabilitatie krijgt anemiecorrectie doorgaans pas aandacht bij het bezoek aan de anesthesist, meestal pas twee weken voor de operatie, wat te laat is voor een effectieve interventie. Dit illustreert dat hoewel er een anemieprotocol bestaat, dit onvoldoende aandacht en toepassing krijgt in de standaardzorg in Nederland.

#### *Prehabilitatie kan geen verschillende soorten interventies omvatten*

De conceptduiding stelt: 'Multimodale prehabilitatie kan verschillende soorten interventies omvatten'. Dit is incorrect. Multimodale prehabilitatie omvat juist de in het "Standpunt Prehabilitatie" vastgestelde interventies in alle vijf de pijlers, omdat die de gewenste effecten sorteren en synergistisch werken. Zo zijn bijvoorbeeld training en extra eiwitten direct aan elkaar gerelateerd.

---

<sup>1</sup> Huisman DE, Reudink M, van Rooijen SJ, Bootsma BT, van de Brug T, Stens J, Bleeker W, Stassen LPS, Jongen A, Feo CV, Targa S, Komen N, Kroon HM, Sammour T, Lagae EAGL, Talsma AK, Wegdam JA, de Vries Reilingh TS, van Wely B, van Hoogstraten MJ, Sonneveld DJA, Veltkamp SC, Verdaasdonk EGG, Roumen RMH, Slooter GD, Daams F. LekCheck: A Prospective Study to Identify Perioperative Modifiable Risk Factors for Anastomotic Leakage in Colorectal Surgery. *Ann Surg.* 2022 Jan 1;275(1):e189-e197. doi: 10.1097/SLA.0000000000003853. PMID: 32511133; PMCID: PMC8683256.

### 3. Waarom is er alleen gekeken naar gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's)?

Stichting Fit4Surgery heeft geconstateerd dat er in de conceptduiding alleen gebruikgemaakt is van gerandomiseerde studies. Dit leidt in onze ogen tot een onjuist en onvolledig wetenschappelijk beeld van de huidige stand van prehabilitatie. Ook cohort studies of studies met een emulated target trial design<sup>2</sup> zouden moeten worden meegenomen.

In de conceptduiding wordt uitgegaan van drie RCT's uit Canada en één RCT uit Nederland. Binnen de context van colorectale kankerchirurgie zijn echter ook diverse interessante cohortstudies uit Nederland gepubliceerd over multimodale prehabilitatie, evenals een RCT gericht op preoperatieve training<sup>3</sup> bij hoogrisicopatiënten, die allemaal positieve resultaten binnen de Nederlandse zorgcontext hebben opgeleverd. Volgens onze stichting is er sprake van een niet te negeren kennislacune als deze studies niet ook worden meegenomen.

Er is een gerandomiseerde gecontroleerde studie uitgevoerd bij patiënten met colorectale aandoeningen waarbij is aangetoond dat prehabilitatie effectief is<sup>4</sup>. Fit4Surgery is van mening dat de RCT overtuigend bewijs levert voor de effectiviteit van prehabilitatie.

De volledige beschikbare literatuur laat overtuigend zien: er bestaat een duidelijk fysiologisch mechanisme: de kans op complicaties bij een operatie is gerelateerd aan de fysieke fitheid van de patiënt, en deze fitheid kan vaak worden verbeterd door de interventies die met prehabilitatie worden toegepast, in een poging om de fysieke conditie zo goed mogelijk te optimaliseren. Dit wordt tevens ondersteund door het Zorginstituut, zoals vermeld op pagina 35 van de conceptduiding.

#### *RCT bij prehabilitatie leidt tot ethisch dilemma*

Belangrijk om op te merken is dat het opzetten van een gerandomiseerde gecontroleerde studie naar prehabilitatie ethische kwesties met zich meebrengt. Een voorbeeld hiervan is de lopende ENHANCE-studie bij patiënten met blaaskanker. Deze studie is gerandomiseerd, en patiënten in de controlegroep mogen niet deelnemen aan trainingsprogramma's. De studie kan aanzienlijk langer duren, aangezien sommige patiënten in praktijk terughoudend blijken te zijn om deel te nemen vanwege het risico geen training te mogen volgen, of ze gaan toch trainen terwijl ze in de controlegroep zitten.

Wat nu opvalt in de conceptduiding is dat de aangehaalde evidentie laag scoort op GRADE. In de conceptduiding wordt bij een van de uitkomsten de kwaliteit van het bewijs als laag beoordeeld, met name omdat de patiënten niet geblindeerd waren. Is het, gezien bovengenoemd argument, redelijk om te verwachten dat er een SHAM-groep wordt ingesteld op het moment dat we prehabilitatie onderzoeken?

---

<sup>2</sup> Heil TC, Verdaasdonk EGG, Maas HAAM, van Munster BC, Rikkert MGMO, de Wilt JHW, Melis RJF. Improved Postoperative Outcomes after Prehabilitation for Colorectal Cancer Surgery in Older Patients: An Emulated Target Trial. *Ann Surg Oncol*. 2023 Jan;30(1):244-254. doi: 10.1245/s10434-022-12623-9. Epub 2022 Oct 5. PMID: 36197561; PMCID: PMC9533971.

<sup>3</sup> Berkel AEM, Bongers BC, Kotte H, Weltevreden P, de Jongh FHC, Eijsvogel MMM, Wymenga M, Bigirwamungu-Bargeman M, van der Palen J, van Det MJ, van Meeteren NLU, Klaase JM. Effects of Community-based Exercise Prehabilitation for Patients Scheduled for Colorectal Surgery With High Risk for Postoperative Complications: Results of a Randomized Clinical Trial. *Ann Surg*. 2022 Feb 1;275(2):e299-e306. doi: 10.1097/SLA.0000000000004702. PMID: 33443905; PMCID: PMC8746915.

<sup>4</sup> Molenaar CJL, Minnella EM, Coca-Martinez M, Ten Cate DWG, Regis M, Awasthi R, Martínez-Palli G, López-Baamonde M, Sebío-García R, Feo CV, van Rooijen SJ, Schreinemakers JM, Bojesen RD, Gögenur I, van den Heuvel ER, Carli F, Slooter GD; PREHAB Study Group. Effect of Multimodal Prehabilitation on Reducing Postoperative Complications and Enhancing Functional Capacity Following Colorectal Cancer Surgery: The PREHAB Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2023 Jun 1;158(6):572-581. doi: 10.1001/jamasurg.2023.0198. Erratum in: *JAMA Surg*. 2023 May 3;: PMID: 36988937; PMCID: PMC10061316.

Een alternatieve manier om te kijken naar de beschikbare evidentie, met impact op GRADE, is met de tool voor het beoordelen van de therapeutische kwaliteit van oefenprogramma's die worden gebruikt in gerandomiseerde klinische onderzoeken.<sup>5</sup>

Wanneer we de conceptduiding doornemen, zien we dat op pagina 9 van het rapport ook wordt bevestigd dat prehabilitatie een logische interventie is. Vervolgens is onderzoek nodig, niet alleen om aan te tonen dat het effectief is, maar ook om de werkmethoden te ontwikkelen, te evalueren en te optimaliseren. Onder het kopje 'Passend onderzoek' op pagina 35 staat dat RCT-onderzoek nodig is. RCT-onderzoek heeft hier zeker zijn plaats, maar in revalidatieonderzoek is er, in tegenstelling tot geneesmiddelenstudies waarbij één medicijn dubbelblind kan worden toegediend, veel meer variabiliteit in de interventies. Om de effectiviteit te verhogen, is het noodzakelijk om deze meer op maat toe te passen<sup>6</sup> en is implementatie in onderzoeksverband veel doeltreffender.

In feite wordt dit ook ondersteund door:

Op pagina 36 worden mogelijke nadelen genoemd. Bij de studie van Molenaar was een groot nadeel dat de patiënten moesten loten en dat er een strikte standaardbenadering was met complexe logistiek voor de patiënten. Bij standaardimplementatie in de zorg (waarbij er ook ruimte is om het aan te passen aan de betreffende patiënt) werd een inclusie van ongeveer 90% bereikt, met ook zeer goede waardering door de patiënten.

Het advies van de Wetenschappelijke Adviesraad op pagina 37:

'De WAR is van mening dat in toekomstig onderzoek de hoogrisicopopulatie goed gedefinieerd moet worden om de voorliggende onderzoeksvraag te kunnen beantwoorden. De WAR adviseert om duidelijke inclusie- en exclusiecriteria op te stellen, zodat alleen patiënten met een hoog risico op postoperatieve complicaties worden geselecteerd en patiënten die niet meer trainbaar zijn, worden uitgesloten. Bovendien is aangegeven dat het belangrijk is om naast de cruciale en belangrijke uitkomsten in het onderzoek ook angst, depressie en fysieke conditie als secundaire uitkomsten te meten. Tot slot benadrukt de WAR dat een negatieve conclusie over de stand van de wetenschap en praktijk niet betekent dat de huidige standaard preoperatieve zorg niet meer gegeven zou moeten worden.'

Dit zijn zeer relevante vragen die niet adequaat beantwoord kunnen worden in een RCT, maar wel in innovatie- en implementatieonderzoek, wat wij momenteel (binnen het beleidskader) oppakken en voortzetten. We staan open voor suggesties en de input van de WAR in dit proces.

#### **4. Gehanteerde uitkomstmaten wel degelijk van grote waarde**

Het Zorginstituut uit kritiek op de gehanteerde uitkomstmaten, maar het is van belang op te merken dat de uitkomstmaten wel degelijk van grote waarde zijn. Een voorbeeld dat in dit verband naar voren komt is het volgende: 'Eén RCT (Molenaar et al., 2023) vergeleek het aantal IC-opnames tot 30 dagen postoperatief.

Het percentage IC-opnames in de prehabilitatiegroep bedroeg 3,3% (4/123) in vergelijking met 10,9% (14/128) in de controlegroep, met een odds ratio van 0,29 (95%BI: 0,09 tot 0,89). Hoewel dit een belangrijke uitkomst is, lijkt het momenteel in het geheel onder te sneeuwen.

---

<sup>5</sup> Hoogeboom TJ, Kousemaker MC, van Meeteren NL, Howe T, Bo K, Tugwell P, Ferreira M, de Bie RA, van den Ende CH, Stevens-Lapsley JE. i-CONTENT tool for assessing therapeutic quality of exercise programs employed in randomised clinical trials. *Br J Sports Med.* 2021 Oct;55(20):1153-1160. doi: 10.1136/bjsports-2019-101630. Epub 2020 Nov 3. PMID: 33144350; PMCID: PMC8479742.

<sup>6</sup> Horn SD, DeJong G, Deutscher D. Practice-based evidence research in rehabilitation: an alternative to randomized controlled trials and traditional observational studies. *Arch Phys Med Rehabil.* 2012 Aug;93(8 Suppl):S127-37. doi: 10.1016/j.apmr.2011.10.031. PMID: 22840879.

Het lijkt erop dat de focus in deze context voornamelijk ligt op de opnameduur, en deze is al relatief kort in Nederland. Met de huidige beschikbare aantallen lijkt het inderdaad onmogelijk om een significant verschil in opnameduur aan te tonen. Het cruciale verschil lijkt vooral te liggen in de zorg die patiënten nodig hebben na hun ziekenhuisopname, wat aanzienlijk minder kan zijn bij degenen die prehabilitatie hebben ondergaan. Dit aspect is volgens onze stichting momenteel niet voldoende meegenomen in de evaluatie.

Daarnaast is er alleen gekeken naar ernstige complicaties (CD 3A of hoger, CCI 26,2 of hoger). Omdat prehabilitatie ook (vooral) invloed heeft op niet-chirurgische complicaties (zoals cardiopulmonale complicaties) zouden in de ogen van Stichting Fit4Surgery alle complicaties moeten worden meegenomen.

## 5. Vermeden zorgkosten, een te eenzijdige benadering

In de conceptduiding wordt geschreven: 'Hierbij kan worden opgemerkt dat er in deze berekening geen rekening gehouden is met eventuele substitutie-effecten, de uitgaven aan (minder) complicaties en andere indirecte kosten omdat precieze gegevens hierover ontbreken (...) Indien enkel gekeken wordt naar de directe kosten van multimodale prehabilitatie voor maximaal 2.320 patiënten, leidt het niet vergoeden van deze behandeling naar schatting tot vermeden directe uitgaven van maximaal € 1,7 miljoen per jaar.'

Het is van belang op te merken dat de berekening van het Zorginstituut Nederland, waaruit blijkt dat negatieve duiding zou kunnen leiden tot een besparing van €1,7 miljoen aan zorgkosten, een te eenzijdige benadering is. Dit staat recht tegenover de berekening van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten die heeft berekend dat er in 5 jaar tijd 60 miljoen euro kan worden bespaard in zorgkosten, enkel al bij een landelijk aanbod van prehabilitatie voor alle colorectaal carcinoom patiënten. Nog los van alle andere zorgpaden. En hierbij zijn nog niet eens de besparingen buiten het ziekenhuis meegenomen.

De conclusie over de vermeden zorgkosten brengt volgens Stichting Fit4Surgery ook nog een ander dilemma voort. Het creëert een te dominante en smalle financiële blik, waarbij de maatschappelijke baten van prehabilitatie buiten beschouwing worden gelaten, evenals de werkelijke voordelen op korte en middellange termijn. Dit gebrek aan erkenning van de bredere voordelen van prehabilitatie leidt ertoe dat prehabilitatie onnodig wordt ondergewaardeerd in vergelijking met curatieve zorg.

## 6. Nadelen van prehabilitatie speculatief

In de conceptduiding wordt gesproken over nadelen van prehabilitatie. Dit zijn aannames die niet worden ondersteund door de feitelijke realiteit. In de oncologie is er geen wetenschappelijk bewijs voor het uitstellen van een operatie tot 8 weken na de diagnose, zoals aangetoond in Molenaar et al., 2023. Bovendien is prehabilitatie ontwikkeld om te voldoen aan de SONCOS-normen, en dit gebeurt in de periode van 3-4 weken na de diagnose.

Prehabilitatie kan inderdaad uitdagend zijn, en dat hoort zo te zijn, anders zou het weinig effect hebben. Toch is het belangrijk op te merken dat prehabilitatie niet negatief wordt ontvangen, integendeel. Patiënten zijn doorgaans bijzonder enthousiast over hun deelname aan prehabilitatieprogramma's. Ze nemen meer dan 90% van de geplande sessies deel en geven aan dat ze veel baat hebben bij het programma. Ze ervaren meer zelfvertrouwen, voelen zich beter voorbereid en waarderen de individuele begeleiding zeer. Bovendien wordt prehabilitatie meestal aangeboden in fysiotherapiepraktijken in of dichtbij hun woonplaats, wat prehabilitatie voor hen gemakkelijk toegankelijk maakt. Dit resulteert vaak in een actievere rol van de patiënten in hun eigen zorg, en zij voelen zich niet langer machteloos.

De eigen ervaring van zorgprofessionals die dagelijks met prehabilitatie te maken hebben en de ervaring van hun patiënten verschilt aanzienlijk van de negatieve aannames zoals in de conceptduiding worden vermeld. Daarom biedt Stichting Fit4Surgery Het Zorginstituut graag de mogelijkheid om enkele voormalige deelnemers te interviewen, in de hoop dat dit zal bijdragen aan

een accurater beeld van de waarde en impact van prehabilitatie in tegenstelling tot hetgeen beschreven in de conceptduiding.

## 7. Werkingsmechanisme

In de conceptduiding staat: 'Multimodale prehabilitatie richt zich op preoperatieve risicofactoren die mogelijk geassocieerd zijn met een verhoogd risico op postoperatieve complicaties en/of een vertraagd herstel na colorectale chirurgie, zoals een matige fysieke conditie, een slechte voedingsstatus, psychische stoornissen, comorbiditeit en intoxicaties. Het heeft de voorkeur om deze interventies al vóór de operatie en niet pas erna aan te bieden. Patiënten die fitter de operatie ingaan zouden er beter uitkomen (better in, better out). Bovendien zijn patiënten na de operatie in een minder goede conditie dan voor de operatie door klachten als moeheid, slechte eetlust, slaapstoornissen en psychische klachten. Hierdoor zijn zij na de operatie mogelijk minder gemotiveerd dan voor de operatie. Daarnaast is er preoperatief ruimte voor deze interventies, omdat patiënten meestal moeten wachten tot ze geopereerd worden.'

In reactie op bovenstaande passage wil Stichting Fit4Surgery graag benadrukken dat de inzet van prehabilitatie ernaar streeft niet alleen bij patiënten met een matige fysieke, metabole of mentale gesteldheid correcties toe te passen, maar juist bij alle patiënten een multimodale interventie uit te voeren om de gemiddelde conditie van de patiënten te verbeteren. Het is namelijk niet mogelijk om vooraf te voorspellen welke patiënt complicaties zal krijgen. Het heeft alleen zin om een dergelijke interventie vóór de operatie uit te voeren. Om die reden is in onze ogen de vermelding in de conceptduiding van een postoperatieve interventie en kwesties met betrekking tot motivatie geheel niet ter zake doende<sup>7</sup>.

---

<sup>7</sup> van der Velde, M., van der Leeden, M., Geleijn, E. *et al.* What moves patients to participate in prehabilitation before major surgery? A mixed methods systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act* **20**, 75 (2023).