



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG

2023029184

Datum 13 februari 2024  
Betreft Standpunt Multimodale prehabilitatie voorafgaand aan een operatie bij hoog risico patiënten met colorectaal carcinoom

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Advies Pakket en Kwaliteit  
Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl  
T +31 (0)20 797 85 55  
**Contactpersoon**  
mw. mr. B. Blekkenhorst  
T +31622748832

**Onze referentie**  
2023029184

Geachte mevrouw Dijkstra,

Hierbij zenden wij u het standpunt 'Multimodale prehabilitatie voorafgaand aan een operatie bij hoog risico patiënten met colorectaal carcinoom'.

#### *Standpunt*

Op basis van de beschikbare literatuur concluderen we dat niet aangetoond is dat multimodale prehabilitatie beschouwd kan worden als effectieve behandeling bij hoog risico patiënten met een in opzet curatieve resectie van colorectaal carcinoom. Deze interventie voldoet bij de genoemde indicatie niet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' en kan daarom niet worden vergoed danwel verstrekt uit het basispakket van de zorgverzekering.

#### *Passende zorg*

Passende zorg begint met een behandeling die effectief en doelmatig is. Multimodale prehabilitatie kan niet worden beschouwd als een effectieve behandeling bij hoog risico patiënten met een operatie voor colorectaal carcinoom. Het gaat hierbij om patiënten met een hoog risico op complicaties en achteruitgang in zelfstandig functioneren na de operatie.

De beschikbare studies die zijn gebruikt voor ons standpunt zijn voornamelijk verricht bij een brede populatie van patiënten die geopereerd worden vanwege colorectaal carcinoom en niet bij hoog risico patiënten. Met een brede populatie bedoelen wij alle patiënten zonder onderscheid te maken tussen patiënten die verder gezond zijn of comorbiditeit hebben, fitte of minder fitte patiënten, vitale of kwetsbare oudere patiënten. De samengevoegde resultaten in deze brede populatie laten geen klinisch relevante meerwaarde van prehabilitatie zien. In overleg met partijen is al vóór start van de duiding afgesproken dat prehabilitatie aan een geselecteerde groep patiënten, de hoog risico patiënten, aangeboden zou moeten worden. Omdat bij hen de meeste winst van prehabilitatie te verwachten is. Daarom is de duiding gericht op deze specifieke hoog risico populatie. Het is mogelijk dat de hierboven genoemde samengevoegde resultaten een onderschatting geven van wat er bereikt kan worden in de hoog risico groep, en dat prehabilitatie in de minder gezonde, minder fitte en kwetsbaardere patiënten wel degelijk tot klinisch relevante effectiviteit leidt.

Dit moet eerst goed onderzocht en aangetoond worden voordat wij kunnen concluderen dat prehabilitatie voldoende bewezen effectief is, en daarmee uit het basispakket vergoed kan worden. Partijen worden gestimuleerd dit onderzoek te verrichten.

#### *Maatschappelijke gevolgen*

Meerdere partijen (Stichting Fit4Surgery, Stichting Darmkanker, KNGF, NVKG, NVD en VSG) hebben om uitstel van het standpunt gevraagd, vanwege een lopende observationele vergelijkende studie via de beleidsregel innovatie van de Nederlandse Zorgautoriteit. De studie loopt tot april 2024 en de partijen hebben gevraagd om de resultaten nog mee te nemen in de beoordeling. Zij verwachten dat de resultaten van deze studie zouden kunnen leiden tot een andere conclusie met betrekking tot de effectiviteit van prehabilitatie. Ook zullen door een negatief standpunt deze en andere lopende studies rond prehabilitatie via de beleidsregel innovatie waarschijnlijk stoppen per 1 januari 2024. Hierdoor zullen ziekenhuizen prehabilitatie initiatieven moeten gaan afschalen, terwijl de infrastructuur voor het onderzoek is opgezet en de daarmee gepaard gaande kosten al zijn gemaakt.

We hebben het standpunt niet uitgesteld, omdat het lopende onderzoek vanwege de studieopzet, studiepopulatie en uitkomstmaten naar ons oordeel de conclusies van het standpunt niet gaat veranderen. Dit onderzoek heeft namelijk opnieuw de brede groep van patiënten die geopereerd worden vanwege colorectaal carcinoom als doelgroep. Daarnaast worden het risico op ernstige complicaties, snelheid van herstel en kwaliteit van leven niet meegenomen als uitkomstmaten. Ten slotte is het een cohortonderzoek met een historische controlegroep. Dat is een opzet waarmee de kwaliteit van het bewijs niet hoger zal uitkomen dan waarop wij zijn uitgekomen met de nu al beschikbare studies.

#### *Onderzoek naar effectiviteit bij hoog risico patiënten*

We hebben op 10 januari jl. met partijen overleg gehad en hen zoals hierboven ook beschreven, geadviseerd om gerandomiseerd onderzoek op te zetten bij hoog risico patiënten om de vraag te beantwoorden of deze zorg voldoet aan de voorwaarden om opgenomen te worden in de basisverzekering. De beweging naar onderzoek in deze hoog risico groep is tijdens het overleg benadrukt en de aanwezige partijen hadden hier begrip voor.

#### *Inzet zorg vanuit de basisverzekering*

Een prehabilitatieprogramma bevat daarnaast onderdelen van standaardzorg die reeds vergoed worden uit de basisverzekering. Dit standpunt vormt geen beperking voor de inzet van zorgvormen die reeds onder de basisverzekering vallen en wellicht ook kunnen worden ingezet voor deze patiëntgroep.

Zorgvormen die reeds onder de basisverzekering vallen zijn bijvoorbeeld:

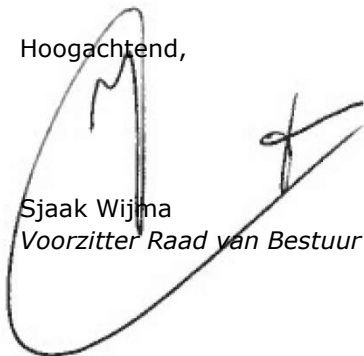
- \* het volgen van een stoppen-met-roken programma;
- \* diëtiëk voor zover dit een geneeskundig doel heeft (bijvoorbeeld behandeling van ondervoeding);
- \* zorg zoals klinisch psychologen die plegen te bieden, en
- \* overige geneeskundige zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden (bijvoorbeeld behandeling van eventuele comorbiditeit, begeleiding door een geriater en behandeling van bloedarmoede).

Aanspraak op deze zorgvormen kan gerealiseerd worden als aan de nadere voorwaarden is voldaan zoals gesteld in de wet- en regelgeving. De patiënt moet bijvoorbeeld redelijkerwijs op de zorg zijn aangewezen en een indicatie moet gesteld worden door de aangewezen zorgaanbieder.

Dit standpunt heeft als ingangsdatum 12 februari 2024.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'S' followed by a smaller 'W' and a horizontal line.

Sjaak Wijma  
Voorzitter Raad van Bestuur

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Advies Pakket en Kwaliteit

**Datum**  
13 februari 2024

**Onze referentie**  
2023029184



# Standpunt Zvw

Multimodale prehabilitatie  
voorafgaand aan een operatie bij  
hoog risico patiënten met  
colorectaal carcinoom

Definitief | 12 februari 2024

# Inhoudsopgave

	<b>Samenvatting</b>	<b>4</b>
	<b>Inleiding</b>	<b>6</b>
1.1	Aanleiding	6
1.2	Centrale vraag	6
<b>2</b>	<b>Hoe toetst Zorginstituut Nederland</b>	<b>7</b>
2.1	De procedure in vogelvlucht	7
2.1.1	<i>Beoordeling geneeskundige zorg</i>	7
2.1.2	<i>Beoordeling 'de stand van de wetenschap en praktijk'</i>	7
2.1.3	<i>Beoordelingsstappen</i>	7
2.1.4	<i>Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces</i>	8
<b>3</b>	<b>De te beoordelen interventie en indicatie</b>	<b>9</b>
3.1	Achtergronden	9
3.1.1	<i>Aandoening</i>	9
3.1.2	<i>Prevalentie in incidentie</i>	9
3.1.3	<i>Behandeling van colorectaal carcinoom</i>	9
3.1.4	<i>Indicatiegebied</i>	10
3.1.5	<i>Standaard perioperatieve zorg</i>	11
3.2	De te beoordelen (nieuwe) interventie	12
3.2.1	<i>Korte beschrijving</i>	12
3.2.2	<i>Claim</i>	13
3.2.3	<i>Positionering interventie ten opzichte van standaardbehandeling/ gebruikelijke behandeling</i>	13
3.3	Beschrijving in richtlijnen	13
<b>4</b>	<b>Methode systematisch literatuuronderzoek</b>	<b>15</b>
4.1	Opstellen PICOT en passend onderzoeksprofiel	15
4.1.1	<i>PICOT(s)</i>	15
4.1.2	<i>Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen</i>	16
4.1.3	<i>Passend onderzoeksprofiel</i>	19
4.2	Zoeken en selecteren van de evidence	19
4.3	Samenvatten van de evidence	20
4.4	Beoordelen van de kwaliteit van de evidence	20
<b>5</b>	<b>Resultaten systematisch literatuuronderzoek</b>	<b>21</b>
5.1	Resultaten zoekactie	21
5.2	Kenmerken geïncludeerde studies	22
5.3	Effecten interventie	24
5.3.1	<i>Cruciale uitkomsten</i>	24
5.3.2	<i>Belangrijke uitkomsten</i>	33
5.4	Lopende studies	34
<b>6</b>	<b>Vaststellen eindbeoordeling 'stand van de wetenschap en praktijk'</b>	<b>35</b>
6.1	Bespreking van relevante aspecten	35
6.1.1	<i>Positionering en claim</i>	35
6.1.2	<i>Werkingsmechanisme</i>	35
6.1.3	<i>Effecten</i>	35
6.1.4	<i>Overige overwegingen</i>	36
6.1.5	<i>Afweging relevante aspecten</i>	36
6.2	Conclusie	37
<b>7</b>	<b>Beoordelingsproces en standpunt</b>	<b>39</b>

7.1	Raadpleging partijen	39
7.1.1	<i>Voortraject</i>	39
7.1.2	<i>Consultatie conceptstandpunt</i>	39
7.2	Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)	45
7.3	Standpunt Zorginstituut Nederland	46
<b>8</b>	<b>Consequenties voor de praktijk</b>	<b>47</b>
8.1	Zorgverzekeraars	47
8.2	Patiëntenorganisaties	47
8.3	Financiële paragraaf	47
8.4	Evaluatie en monitoring	48
8.5	Ingangsdatum standpunt	48
	<b>Bijlage 1 – Wet- en regelgeving</b>	<b>49</b>
	<b>Bijlage 2 - Zoekstrategie</b>	<b>51</b>
	<b>Bijlage 3 - Standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies</b>	<b>55</b>
	<b>Bijlage 4 – Uitgesloten studies</b>	<b>61</b>
	<b>Bijlage 5 – Kenmerken geïnccludeerde studies</b>	<b>65</b>
	<b>Bijlage 6 - Beoordeling risico op bias</b>	<b>75</b>
	<b>Bijlage 7 – Reacties van partijen op conceptstandpunt</b>	<b>80</b>
	<b>Referenties</b>	<b>98</b>
	<b>Colofon</b>	<b>102</b>

# Samenvatting

In dit standpunt beoordelen we of multimodale prehabilitatie vóór een operatie vanwege kanker aan de dikke darm of endeldarm effectief is. Het gaat om patiënten met een slechtere gezondheidstoestand door bijvoorbeeld ernstige comorbiditeit, een slechte lichamelijke conditie of kwetsbare ouderen. Deze patiënten hebben een hoog risico op complicaties na de operatie of hebben lange tijd nodig om van de operatie te herstellen. Multimodale prehabilitatie is een programma om de gezondheidstoestand van een patiënt te verbeteren, zodat die beter aan een operatie begint.

## *Conclusie of multimodale prehabilitatie in het basispakket hoort*

De conclusie van Zorginstituut Nederland is dat multimodale prehabilitatie bij een operatie vanwege kanker aan de dikke darm of endeldarm niet behoort tot de verzekerde zorg in het basispakket. Het is niet voldoende aangetoond dat het een effectieve behandeling is voor de beschreven patiëntengroep. Hieronder leggen wij uit waarom en hoe we dit hebben onderzocht.

## *Uitleg over de behandeling multimodale prehabilitatie*

Mensen die een operatie ondergaan vanwege kanker aan de dikke darm of endeldarm krijgen daarna vaak complicaties en moeten lang herstellen. Zeker bij ouderen kan het herstel maanden duren. Vaak herstellen zij nooit helemaal.

Multimodale prehabilitatie is een programma dat aan patiënten op maat wordt aangeboden voorafgaand aan de operatie. Het bestaat uit meerdere onderdelen: lichamelijke training, verbeteren van de voeding afgestemd op het trainen en psychologische ondersteuning. Deze onderdelen kunnen worden aangevuld met onderdelen van de standaardzorg voor de operatie. Het doel is om de gezondheidstoestand van de patiënt te verbeteren. Zo kan de patiënt minder kans hebben op complicaties na de operatie. Ook kan het zijn dat mensen sneller herstellen en hun kwaliteit van leven verbetert.

## *Uitleg over ons onderzoek naar het effect van prehabilitatie*

De beoordeling in dit standpunt is gebaseerd op vijf wetenschappelijke studies. Die studies gaan over de effecten van prehabilitatie bij een operatie vanwege kanker aan de dikke darm of endeldarm. We hebben op basis van deze studies bekeken of multimodale prehabilitatie voorafgaand aan de operatie bij hoog risico patiënten inderdaad leidt tot betere resultaten na de operatie.

Op basis van de beschikbare studies is het zeer onzeker of multimodale prehabilitatie leidt tot minder risico op ernstige complicaties. Ook is niet zeker dat geopereerde patiënten sneller herstellen. Verder zijn er geen aanwijzingen dat prehabilitatie de kwaliteit van leven van patiënten verbetert.

Multimodale prehabilitatie is een intensief programma voor patiënten die net een slechte diagnose hebben gehad. Om het programma uit te voeren zijn ook veel hulpverleners en geld nodig. Daarom moet deze behandeling alleen worden ingezet als het patiënten ook echt helpt. Op basis van ons literatuuronderzoek concluderen we dat dit nog niet genoeg is aangetoond. Er is meer onderzoek nodig bij deze patiëntengroep om de effectiviteit van prehabilitatie aan te tonen.

## *De stand van de wetenschap en praktijk*

De belangrijkste taak van het Zorginstituut is het verduidelijken van de aard, inhoud en omvang van het basispakket, oftewel welke zorg in het basispakket thuishoort. Om effectieve zorg voor iedere burger te garanderen, gaan we nauwkeurig te werk bij het vaststellen van wat wel of geen verzekerde zorg is. De belangrijkste vraag daarbij is of de behandeling of zorg écht werkt. In de wet heet dit: of de zorg voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Dit wordt beoordeeld aan de hand van gepubliceerd

wetenschappelijk onderzoek. Daarnaast luisteren we naar argumenten van betrokken beroeps- en patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars. Die wegen we mee in ons uiteindelijke besluit.

#### *Over de standpunten van het Zorginstituut*

Zorginstituut Nederland geeft aan welke zorg in het basispakket zit. Een behandeling of bepaalde zorg is pas verzekerde zorg, als voldoende bewezen is dat die écht werkt. Patiënten, zorgverleners en zorgverzekeraars hebben inspraak tijdens het opstellen van een standpunt. Zij kunnen aangeven welke vragen zij belangrijk vinden om mee te nemen bij de beoordeling. Ook kunnen zij op het standpunt reageren voordat het Zorginstituut dit vaststelt. Daarnaast worden alle standpunten van het Zorginstituut zorgvuldig gelezen en besproken door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). Hierin zitten onafhankelijke wetenschappers, artsen, apothekers, methodologen en gezondheidseconomen. Zij adviseren de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over het standpunt. Pas na hun advies kan de Raad van Bestuur het standpunt vaststellen en de minister van VWS informeren. Die informatie gaat dan ook naar de koepels van patiënten, zorgverleners en zorgverzekeraars. Ook publiceren we het standpunt op onze website. Alle reacties van betrokken partijen en de WAR zijn daarin opgenomen. En het Zorginstituut beschrijft wat we met die reacties hebben gedaan. Zo krijgt iedereen duidelijkheid en bewaken we met elkaar dat het basispakket zorg van goede kwaliteit bevat, niet meer dan nodig en niet minder dan noodzakelijk. Iedereen moet immers kunnen rekenen op goede en betaalbare zorg, nu en in de toekomst.





# Inleiding

## 1.1 Aanleiding

Sinds een aantal jaren is er in Nederland veel belangstelling voor multimodale prehabilitatie. Multimodale prehabilitatie is een gestructureerd programma dat is gericht op het verbeteren van de gezondheidstoestand van de patiënt voorafgaand aan een operatie. Er zijn inmiddels meerdere studies gaande en afgerond naar de effectiviteit van prehabilitatie voorafgaand aan een resectie van colorectaal carcinoom. Dit heeft ertoe geleid dat steeds meer ziekenhuizen multimodale prehabilitatie een plek willen geven in het zorgpad of al aanbieden als standaardzorg. Er is echter onduidelijkheid of multimodale prehabilitatie als voldoende bewezen effectief te beschouwen is en daarmee een te verzekeren prestatie is. Zorgverzekeraars hebben daarom aan het Zorginstituut gevraagd om de effectiviteit van prehabilitatie voorafgaand aan een resectie van colorectaal carcinoom te beoordelen. Partijen hebben hierbij aangegeven dat deze interventie ingezet zou moeten worden bij patiënten met een slechtere gezondheidstoestand en een hoog risico op complicaties of achteruitgang in functioneren na de operatie. Omdat bij deze groep de meeste winst van prehabilitatie is te verwachten. Het gaat om patiënten met bijvoorbeeld ernstige comorbiditeit, een slechte lichamelijke conditie of kwetsbare ouderen. Zij worden ook wel hoog risico patiënten genoemd.

## 1.2 Centrale vraag

De centrale vraag van dit standpunt is of multimodale prehabilitatie voorafgaand aan een resectie van colorectaal carcinoom bij hoog risico patiënten voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Is dit het geval, dan valt de interventie bij de genoemde indicatie onder de basisverzekering van de Zorgverzekeringswet.

## 2 Hoe toetst Zorginstituut Nederland

Een wettelijke taak van het Zorginstituut is om – op eigen initiatief of op verzoek – op basis van de regelgeving te verduidelijken of zorg al dan niet tot het te verzekeren basispakket van de Zorgverzekeringswet behoort. Het maken van deze standpunten noemen wij ‘duiding van zorg’.

In dit geval gaat het om een standpunt over de vraag of de te beoordelen interventie te scharen is onder de omschrijving van ‘geneeskundige zorg’. Verder moet worden getoetst of de interventie voldoet aan het criterium ‘de stand van de wetenschap en praktijk’. Voor de relevante wet- en regelgeving verwijzen wij naar bijlage 1.

### 2.1 De procedure in vogelvlucht

#### 2.1.1 *Beoordeling geneeskundige zorg*

Wij stellen allereerst vast of de te beoordelen interventie valt onder de omschrijving ‘geneeskundige zorg’; is de interventie ‘zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden’? Om te beoordelen of zorg behoort tot de zorg die een bepaalde beroepsgroep pleegt te bieden, gaat het er om welke klachten/aandoeningen een bepaalde beroepsgroep behandelt en welke vormen van zorg men daarvoor in het algemeen aanbiedt. Met andere woorden: behoort de zorg tot het domein van een bepaalde beroepsgroep en rekent deze beroepsgroep de zorg tot zijn deskundigheidsgebied.<sup>1</sup>

Toetsing aan ‘het plegen te bieden-criterium’ speelt in de beoordeling in de regel een ondergeschikte rol, omdat meestal duidelijk is resp. buiten twijfel staat dat de te beoordelen interventie tot het domein van één van de in de in het Besluit zorgverzekering genoemde beroepsgroepen behoort. Ook bij de beoordeling die in dit rapport aan bod komt, is dat het geval.

#### 2.1.2 *Beoordeling ‘de stand van de wetenschap en praktijk’*

Het draait in dit geval om de vraag of de interventie voldoet aan het andere vereiste, namelijk of het zorg is conform ‘de stand van de wetenschap en praktijk’. Kan de interventie bij de betreffende indicatie(s) als effectief worden beschouwd?

Om dit te bepalen gaan wij na of het medische beleid (diagnostiek, behandeling), gelet op de gunstige en de ongunstige gevolgen ervan (bijwerkingen, veiligheid), leidt tot relevante (meer)waarde voor de patiënt in vergelijking met de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling (de zogenoemde relatieve effectiviteit). Anders gezegd: vinden wij de ‘netto-toevoeging’ van de te beoordelen interventie in vergelijking met de al bestaande zorg een gewenste, relevante toevoeging en voldoende/groot genoeg, en hebben wij er voldoende vertrouwen in dat deze toevoeging ook daadwerkelijk optreedt?

Onze werkwijze om ‘de stand van de wetenschap en praktijk’ te beoordelen is uitgebreid beschreven in het rapport *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk* (geactualiseerde versie 2023).<sup>2</sup>

#### 2.1.3 *Beoordelingsstappen*

De beoordeling is gebaseerd op de principes van evidence-based medicine (EBM) en er wordt gebruik gemaakt van de GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations) methode. De beoordeling kent de volgende stappen:

- Claim en pakketvraag: Een beoordeling start met het formuleren van de doelstelling van de interventie (ook wel de claim genoemd) en de plaatsbepaling ervan. Daarna wordt de daarbij passende vraagstelling geformuleerd, oftewel de

<sup>1</sup> Daarbij gaat het om het soort zorg en wat globaal het behandelaanbod inhoudt. Het plegen te bieden-criterium is niet bedoeld om te beoordelen of specifieke behandelingen (interventies) aangeboden worden en als effectief beschouwd worden. Dan draait het om een ander criterium, namelijk ‘de stand van de wetenschap en praktijk’.

<sup>2</sup> Zorginstituut Nederland. *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk* (geactualiseerde versie 2023). Diemen, 11 april 2023. Dit rapport is te vinden op onze website: [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

- pakketvraag. Dit doet het Zorginstituut in de vorm van één of meerdere PICO(Ts)-vragen, waarmee gestructureerd duidelijk gemaakt wordt welke aspecten relevant zijn om de relatieve effectiviteit van de te beoordelen interventie te bepalen.
- Systematische literatuursearch: Hierbij wordt de relevante evidence gezocht en geselecteerd.
  - Samenvatten van de evidence: Het Zorginstituut beschrijft de resultaten van de geïncludeerde studies. Indien mogelijk worden de resultaten van vergelijkbare onderzoeken samengevoegd (gepooled) tot één samenvattende schatting van het in de onderzoeken bestudeerde effect.
  - Beoordelen van de kwaliteit van bewijs: Het Zorginstituut bepaalt, per uitkomst en op basis van studies die over die uitkomst rapporteren, wat de kwaliteit van bewijs is van de (gepoolde) effecten.
  - Evidence naar conclusie: De kwaliteit van bewijs wordt gewogen in relatie tot de context (of eventueel contextuele factoren) waarmee alle andere relevante aspecten worden bedoeld, zoals passend onderzoek en medische argumenten, om te komen tot een oordeel SWP.

#### **2.1.4 Welke partijen betrekken wij bij het beoordelingsproces**

Wij hebben de beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk' van interventies ingebed in een proces, dat waarborgt dat de benodigde relevante input beschikbaar komt en dat een weloverwogen standpunt kan worden ingenomen. In beginsel worden professionals via hun wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen en zorgverzekeraars op verschillende momenten in het beoordelingstraject geconsulteerd.<sup>[1]</sup>

Om ons te verzekeren van inbreng van actuele wetenschappelijke kennis en van ervaring met de medische praktijk, heeft ons instituut een Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) in het leven geroepen. Deze is multidisciplinair samengesteld en bestaat uit externe, onafhankelijke leden met deskundigheid en ervaring op het terrein van assessment vraagstukken in de zorg. De WAR adviseert de Raad van Bestuur van ons instituut op basis van de kwaliteit van het wetenschappelijke bewijs en van de overige overwegingen/argumenten die naar zijn inzicht een rol in de beoordeling spelen. De Raad van Bestuur weegt alle relevante informatie en formuleert op basis daarvan een standpunt over 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

## 3 De te beoordelen interventie en indicatie

### 3.1 Achtergronden

#### 3.1.1 Aandoening

Colorectaal carcinoom is kanker van het colon (dikke darm) en het rectum (endeldarm). Het ontstaat uit epitheelcellen in het slijmvlies dat de binnenkant van de darm bekleedt.<sup>[2]</sup> Het begint bijna altijd met een poliep (zweeling), die te beschouwen is als een voorstadium van kanker. De overleving van patiënten met een colorectaal carcinoom is sterk afhankelijk van de uitgebreidheid van de ziekte ten tijde van de diagnose, waarbij vroege diagnose gepaard gaat met een betere prognose. Sinds 2014 wordt daarom bij mensen van 55 tot 75 jaar bevolkingsonderzoek gedaan naar colorectaal carcinoom.

De uitgebreidheid van colorectaal carcinoom wordt ingedeeld in stadia:<sup>[3, 4]</sup>

- stadium 0: de tumor beperkt zich tot het slijmvlies in de darmwand. Dit wordt een carcinoma in situ genoemd;
- stadium 1: de tumor beperkt zich tot de darmwand;
- stadium 2: de tumor is door darmwand heen gegroeid, maar er zijn geen lymfkliermetastasen (uitzaaiingen) of metastasen op afstand (in andere organen);
- stadium 3: er zijn lokale lymfkliermetastasen;
- stadium 4: er zijn verder gelegen lymfkliermetastasen of metastasen op afstand.

In dit standpunt gaat het over stadium 1, 2 en 3 colorectaal carcinoom.

#### 3.1.2 Prevalentie in incidentie

Colorectaal carcinoom is de vierde meest voorkomende maligniteit in Nederland, zowel bij mannen als bij vrouwen. Op 1 januari 2022 waren er in totaal 80.000 patiënten met colorectaal carcinoom. In 2022 werd de diagnose bij circa 12.000 nieuwe patiënten gesteld, waarvan 73% coloncarcinoom en 27% rectumcarcinoom had. Van deze 12.000 patiënten had 81% stadium 1 t/m stadium 3 en 19% stadium 4. Colorectaal carcinoom komt vooral voor bij oudere mensen: 50% van de patiënten is ouder dan 70 jaar.<sup>[3]</sup>

#### 3.1.3 Behandeling van colorectaal carcinoom

##### *Resectie colorectaal carcinoom*

Een patiënt met een colorectaal carcinoom komt, indien hij geen metastasen heeft in andere organen (stadium 1 t/m 3), in aanmerking voor een in opzet curatieve resectie (verwijdering) van het colorectaal carcinoom.<sup>[5]</sup> In geval van een coloncarcinoom wordt tijdens de operatie het colondeel waarin zich de tumor bevindt met lymfeklieren weggehaald. Daarna wordt een anastomose (naad) tussen de twee uiteinden van de darm gemaakt. Als dat niet mogelijk is, wordt een (tijdelijk) stoma aangelegd. Bij een rectumcarcinoom wordt afhankelijk van de afstand tot de anorectale overgang<sup>3</sup> na resectie van het rectum met de tumor een anastomose aangelegd of een eindstandig (colo)stoma. Bij een rectumsparende operatie kan een patiënt (ook) een tijdelijk (ileo)stoma krijgen om de anastomose te beschermen. De colorectale chirurgie wordt bij voorkeur laparoscopisch uitgevoerd, maar bij complexere operaties kan een open operatie nodig zijn.

Bij een coloncarcinoom wordt een deel van de patiënten met stadium 2 (bij pT4N0M0)<sup>4</sup> en stadium 3 met adjuvante chemotherapie (d.w.z. na de operatie CAPOX<sup>5</sup>, FOLFOX<sup>6</sup> of capecitabine) behandeld. Patiënten met lokaal gevorderd rectumcarcinoom stadium 2 en 3 kunnen worden behandeld met neoadjuvante radiotherapie en/of chemotherapie (d.w.z. voor de operatie radiotherapie gecombineerd met capecitabine of radiotherapie gevolgd door CAPOX).

<sup>3</sup> Overgang van anus naar rectum

<sup>4</sup> Ingroei in peritoneum of andere structuren/organen zonder lymfkliermetastasen of metastasen op afstand

<sup>5</sup> CAPOX is chemotherapie bestaande uit combinatie van capecitabine en oxaliplatin.

<sup>6</sup> FOLFOX is chemotherapie bestaande uit een combinatie van 5-fluorouracil en oxaliplatin.

### *Morbiditeit bij colorectale chirurgie*

De chirurgie bij colorectaal carcinoom gaat gepaard met een groot risico op morbiditeit. Tot een derde van de patiënten heeft postoperatieve complicaties en de mortaliteit bedraagt rond 3%.<sup>[6-8]</sup> De meest voorkomende complicaties zijn wondinfecties, abdominale infecties o.a. door naadlekkage<sup>7</sup> en gastrointestinale motiliteitsstoornissen<sup>8</sup> zoals een ileus (darmafsluiting).<sup>[6]</sup> Naast complicaties die gerelateerd zijn aan colorectale chirurgie kunnen patiënten niet-chirurgische (medische) complicaties ontwikkelen die ook bij andere operaties optreden, zoals cardiopulmonale complicaties, trombose en urineweginfecties.<sup>[6]</sup> Het optreden van complicaties kan vervolgens weer leiden tot andere complicaties (bijv. trombose na een ileus) en sterfte. Bovendien kunnen complicaties de opnameduur en het postoperatief herstel verlengen en de kwaliteit van leven verminderen. Verder hebben complicaties door de operatie mogelijk een effect op de oncologische uitkomsten op de lange termijn bijv. door het moeten uitstellen van adjuvante chemotherapie of door naadlekkage.

Ook zonder dat complicaties optreden gaan patiënten door de operatie achteruit in functioneren met afname van de fysieke conditie en zelfstandig functioneren.<sup>[9, 10]</sup> Patiënten kunnen na de operatie last hebben van pijn, vermoeidheid, verminderde eetlust, slapeloosheid en psychische klachten door angst en depressie. Bij ouderen kan het herstel maanden duren en komt het functioneren vaak niet meer op het niveau van vóór de operatie.<sup>[11, 12]</sup> Slechts 50% heeft na 6 maanden weer zijn oude lichamelijke conditie terug.<sup>[13]</sup> Bovendien wordt een deel van de patiënten behandeld met adjuvante chemotherapie, waardoor het functioneel herstel verder belemmerd wordt.<sup>[13]</sup> De achteruitgang in functioneren kan (ook) de kwaliteit van leven en oncologische uitkomsten verslechteren.

### *Oorzaak en risicofactoren*

Postoperatieve complicaties en functionele achteruitgang worden primair veroorzaakt door de operatie. De afgelopen decennia zijn de colorectale operaties verbeterd o.a. door de ontwikkeling van anesthesiologische en laparoscopische technieken.<sup>[14]</sup> Ook zijn perioperatieve protocollen ontwikkeld gericht op versneld herstel na de operatie (enhanced recovery after surgery, ERAS), waarbij patiënten o.a. vroeg mobiliseren en vroeg starten met eten en drinken.<sup>[15]</sup> Maar ondanks deze aanpassingen leidt colorectale chirurgie nog steeds tot morbiditeit en mortaliteit.

Factoren die hiermee geassocieerd zijn, zijn zowel gerelateerd aan de operatie als aan de patiënt. Operatie-gerelateerde factoren zijn bijv. een spoedoperatie, een open procedure, een langere operatieduur, een distale anastomose (in het rectum), bloedverlies waarvoor een bloedtransfusie nodig is, en beperkte ervaring van de chirurg.<sup>[6, 9, 16]</sup> Risicofactoren gerelateerd aan de patiënt zijn o.a. mannelijk geslacht, oudere leeftijd, comorbiditeit<sup>9</sup> of een hogere ASA-score bij een slechtere algehele gezondheidstoestand<sup>10</sup> of beperkingen in functioneren, een laag albumine (eiwitgehalte) of gewichtsverlies.<sup>[6, 16, 18]</sup> In de afgelopen jaren is de aandacht verschoven van het beïnvloeden van intra- en postoperatieve factoren om uitkomsten van colorectale chirurgie te verbeteren naar modificeerbare preoperatieve factoren die gerelateerd zijn aan de gezondheidstoestand van de patiënt.

### **3.1.4 Indicatiegebied**

Een resectie voor colorectaal carcinoom gaat dus gepaard met morbiditeit en mortaliteit. In dit standpunt richten we ons op patiënten met een slechte

<sup>7</sup> Lekkage van de naad tussen 2 uiteinden van de darm na verwijdering van het darmdeel met de tumor

<sup>8</sup> Vertraagd op gang komen van de darmen

<sup>9</sup> Cardiovasculaire -, respiratoire - en neurologische aandoeningen, dia betes mellitus, chronische nierschade en obesitas

<sup>10</sup> ASA-score is een classificatie van de American Society of Anesthesiologists, waarmee de algehele gezondheidstoestand van een patiënt voor een operatie wordt ingeschat: ASA I: gezonde patiënt; ASA II: milde systemische aandoening zonder beperkingen; ASA III: ernstige systemische aandoening met beperking van dagelijkse activiteit; ASA IV: ernstige systemische levensbedreigende aandoening; ASA V: stervend, overlijden binnen 24 uur; ASA VI: hersendood.<sup>[17]</sup>

gezondheidstoestand die een verhoogd risico hebben op postoperatieve complicaties en achteruitgang in functioneren na de operatie. Het gaat hierbij bijvoorbeeld om patiënten met ernstige comorbiditeit, een slechte lichamelijke conditie of kwetsbare ouderen. Door optimalisatie van de aanwezige risicofactoren bij deze hoog risico patiënten voor de operatie kan prehabilitatie de slechte gezondheidstoestand verbeteren. Prehabilitatie kan daarom bij deze patiënten de grootste effecten behalen. Van de patiënten met stadium 1 t/m 3 colorectaal carcinoom ondergaat 95% colorectale chirurgie.<sup>[3]</sup> Hiervan heeft ca. 20-25% een hoog operatierisico (ASA-score  $\geq 3$ ).<sup>[19]</sup> Het gaat naar schatting om 1850-2300 patiënten per jaar.

### **3.1.5 Standaard perioperatieve zorg**

De perioperatieve zorg staat beschreven in de richtlijnen Perioperatief traject, Perioperatieve pulmonale complicaties, Perioperatief voedingsbeleid en Bloedtransfusiebeleid.<sup>[20-22]</sup> Daarnaast wordt deze zorg specifiek bij een resectie van colorectaal carcinoom behandeld in de richtlijnen Colorectaal carcinoom en Behandeling kwetsbare ouderen bij chirurgie.<sup>[23, 24]</sup> De perioperatieve zorg omvat de preoperatieve zorg en de risico-inschatting van patiënten op postoperatieve complicaties, de zorg tijdens de operatie en de nazorg.

#### *Preoperatieve zorg en risico-inschatting*

Zodra bekend is dat een patiënt geopereerd wordt, verwijst de chirurg hem naar de anesthesioloog voor een preoperatieve screening. De anesthesioloog brengt de gezondheidstoestand van de patiënt in kaart aan de hand van de medische voorgeschiedenis, medicatiegebruik, allergieën, intoxicaties, lichamelijk onderzoek, laboratoriumonderzoek en andere onderzoeken.

De anesthesioloog maakt een inschatting van het perioperatief risico op ernstige complicaties en stelt vast of dit gevolgen heeft voor de operatie of perioperatieve zorg. De chirurg of anesthesioloog vraagt op indicatie om aanvullende onderzoeken en consulten van andere zorgverleners indien deze van belang zijn voor het anesthesiologisch plan of het perioperatieve beleid.

- Patiënten worden bij een verhoogd risico op ondervoeding verwezen naar de diëtist voor diagnostiek en zo nodig behandeling.
- Bij comorbiditeit, zoals cardiopulmonale aandoeningen, diabetes mellitus of chronische nierschade, kan aan de behandelend medisch specialist worden gevraagd om de patiënt voor de operatie te optimaliseren.
- Bij anemie (bloedarmoede) wordt een patiënt verwezen voor een analyse van de mogelijke oorzaken. Patiënten met een ijzergebreksanemie krijgen voor de operatie orale of intraveneuze ijzertherapie om het aantal bloedtransfusies tijdens de operatie te beperken.
- Patiënten van 70 jaar of ouder worden bij verdenking op kwetsbaarheid verwezen naar de geriater voor beoordeling en eventuele medebehandeling.
- Aan patiënten die roken of alcohol drinken, wordt geadviseerd om te stoppen. Indien gewenst, is ondersteuning met een stoppen-met-roken-programma mogelijk.

Tijdens het preoperatief consult bespreekt de anesthesioloog met de patiënt de mogelijke anesthesiologische technieken, het perioperatief beleid omtrent nuchter zijn, de medicatie en pijnstilling en de eventuele postoperatieve bewaking.

#### *Zorg tijdens en na de operatie*

Tijdens en na de operatie worden patiënten behandeld volgens een ERAS-programma. Dit kan uit verschillende elementen bestaan, maar houdt ten minste in: geen routinematig gebruik van sedatieve premedicatie, intraveneuze antibioticaprofylaxe, bij voorkeur een minimaal invasieve chirurgische benadering, streven naar een normale vullingstoestand (geen onder- of overvulling) en normale temperatuur, multimodale pijnmedicatie en profylaxe voor misselijkheid en braken, geen routinematig gebruik van een maagsonde en chirurgische drains, zo spoedig mogelijk verwijderen van de urinekatheter, en vroeg mobiliseren en starten met orale voeding en drinken.

Aanvullend op deze ERAS-zorg kunnen oudere patiënten postoperatief langer bewaakt worden, omdat niet-chirurgische complicaties (cardiopulmonaal, delier of stemmingsstoornissen) vaker voorkomen op oudere leeftijd. Ook in deze fase kan een geriater worden geconsulteerd.

## 3.2 De te beoordelen (nieuwe) interventie

### 3.2.1 Korte beschrijving

Zoals hierboven beschreven is in de afgelopen jaren de aandacht steeds meer verschoven van het verbeteren van de zorg tijdens en na de operatie, naar het verbeteren van de preoperatieve zorg, en dan met name het verbeteren van de gezondheidstoestand van de patiënt. De interventie die wij in dit standpunt beoordelen, multimodale prehabilitatie, richt zich hierop.

Multimodale prehabilitatie is een gestructureerd programma dat standaard aan een bepaalde patiëntengroep wordt aangeboden met als doel om de gezondheidstoestand van de patiënt voorafgaand aan een operatie te verbeteren door optimalisatie van patiënt gebonden modificeerbare risicofactoren.<sup>[25]</sup> Het programma bestaat uit gestructureerde evaluatie van de lichamelijke en psychische beperkingen van een patiënt gevolgd door meerdere gerichte interventies op maat gedurende een aantal weken voor de operatie.<sup>[13, 26]</sup>

Multimodale prehabilitatie kan verschillende soorten interventies omvatten:<sup>[27]</sup>

- Gestructureerde training van conditie, kracht, balans of flexibiliteit aangepast aan de fysieke conditie van de patiënt;
- Voedingsadviezen met een eiwitintake afgestemd op het trainen. Gezonde voeding wordt eventueel aangevuld met supplementen van eiwitten, vitamines en mineralen of medische voeding;
- Mentale begeleiding van de patiënt, eventueel behandeling van een depressie of een angststoornis;
- Behandeling van comorbiditeit, ijzergebreksanemie en kwetsbaarheid van oudere patiënten;
- Ondersteuning bij stoppen met roken of andere intoxicaties.

Een deel van bovengenoemde interventies wordt al op indicatie toegepast bij patiënten die een operatie moeten ondergaan, maar kan ook een structureel onderdeel zijn van het programma. De interventies kunnen worden begeleid door een multidisciplinair team van zorgverleners waaronder de chirurg, fysiotherapeut, diëtist, psycholoog en zo nodig internist en geriater. Zij stemmen de interventies op elkaar af.

Een mogelijk nadeel van multimodale prehabilitatie is dat het tot verlenging van de duur tot de operatie kan leiden. Volgens het Nederlandse standpunt Prehabilitatie heeft het de voorkeur om het programma af te maken, ook als er eerder operatieruimte beschikbaar komt (zie paragraaf 3.3).<sup>[28]</sup> Wel dient het prehabilitatieprogramma plaats te vinden binnen het tijdsvenster van maximaal 6 weken vanaf het eerste polikliniekbezoek tot de operatie zoals wordt aanbevolen in het SONCOS normeringsrapport.<sup>[29]</sup> Daarnaast kan prehabilitatie belastend zijn voor sommige patiënten.<sup>[30, 31]</sup> In een periode waarin patiënten de kankerdiagnose moeten verwerken, wordt een intensief prehabilitatieprogramma aangeboden met veelvuldige bezoeken aan verschillende hulpverleners. Ook krijgen zij meer informatie te verwerken naast alle informatie over de diagnose en behandeling.

#### *Werkingsmechanisme*

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.<sup>[27]</sup> Het heeft de voorkeur om deze interventies al vóór de operatie en niet pas erna aan te bieden.<sup>[27, 32]</sup> Patiënten die fitter de operatie ingaan zouden er beter uitkomen (better in, better out). Ook zijn patiënten na de operatie in een minder goede conditie dan



voor de operatie door klachten als moeheid, slechte eetlust, slaapstoornissen en psychische klachten. Zij zijn 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.

Optimalisatie van meerdere van deze patiëntgebonden risicofactoren zou kunnen leiden tot betere uitkomsten van colorectale chirurgie. Bovendien kan een multidisciplinaire benadering een synergistisch effect hebben doordat de functionele beperkingen bij kankerpatiënten vaak multifactorieel bepaald zijn.<sup>[13, 27]</sup> Zo kunnen patiënten door colorectaal carcinoom zowel een verslechtering van de lichamelijke conditie hebben als ondervoed zijn.<sup>[27]</sup> De fysieke conditie kan dan met fysieke training verbeterd worden als ook de ondervoeding wordt behandeld. Daarnaast leidt eiwitname na het trainen tot een maximaal effect op de spieropbouw.<sup>[33]</sup> Ook gaan de diagnose colorectaal carcinoom en de geplande operatie vaak gepaard met psychologische stress met angst en depressie symptomen.<sup>[13]</sup> Angststoornissen kunnen het opvolgen van fysieke training belemmeren en depressie is geassocieerd met verminderd fysiek functioneren. Mentale ondersteuning zou daarom niet alleen het herstel na de operatie kunnen bespoedigen, maar ook actieve deelname aan een prehabilitatie programma kunnen bevorderen.<sup>[27]</sup>

### **3.2.2 Claim**

De claim is dat multimodale prehabilitatie bij volwassen hoog risico patiënten met een geplande operatie voor colorectaal carcinoom de kans op ernstige postoperatieve complicaties vermindert en leidt tot sneller herstel na de operatie en betere kwaliteit van leven ten opzichte van standaard of gebruikelijke preoperatieve zorg.

### **3.2.3 Positionering interventie ten opzichte van standaardbehandeling/gebruikelijke behandeling**

Multimodale prehabilitatie is een gestructureerd, op elkaar afgestemd aanbod van verschillende modaliteiten namelijk trainen, een voedingsinterventie en psychologische begeleiding aangevuld met onderdelen van standaardzorg gedurende een aantal weken om het postoperatieve risico bij een electieve operatie voor colorectaal carcinoom te verminderen. Deze interventie kan worden ingezet bij patiënten met een hoog risico op complicaties of functionele achteruitgang. Daarnaast kunnen onderdelen van de standaard preoperatieve zorg, zoals de behandeling van ondervoeding, comorbiditeit, stoppen met roken en alcohol, en medebehandeling door een geriater, modaliteiten zijn van een prehabilitatieprogramma. Het verschil tussen de huidige preoperatieve zorg en multimodale prehabilitatie is dat preoperatieve behandelingen in de huidige situatie alleen op indicatie plaatsvinden, terwijl bij opname van deze behandelingen in multimodale prehabilitatie alle patiënten structureel worden gescreend en op maat worden behandeld gedurende een aantal weken.

## **3.3 Beschrijving in richtlijnen**

### *Nederland*

In 2022 heeft de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVVH) als initiatiefnemer van de richtlijn Colorectaal carcinoom de richtlijnmodule Prehabilitatie gepubliceerd.<sup>[5]</sup> Ten aanzien van prehabilitatie wordt aanbevolen om patiënten te wijzen op het belang van bewegen, voldoende en gevarieerde voeding en het stoppen met roken in aanloop naar een colorectale resectie. Vanwege onvoldoende onderbouwing vanuit de wetenschappelijke literatuur wordt geadviseerd om specifieke prehabilitatieprogramma's bij voorkeur in studieverband aan te bieden. In de richtlijn Behandeling van kwetsbare ouderen die in 2016 is ontwikkeld op initiatief van De Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (NVKG) wordt ook geadviseerd om prehabilitatie bij kwetsbare ouderen met colorectaal carcinoom alleen in onderzoeksverband aan te bieden (zie bijlage 3).<sup>[30]</sup>

Aanvullend op de richtlijn Colorectaal carcinoom is in 2023 op initiatief van de NVVH het standpunt Prehabilitatie gepubliceerd waarin wordt beschreven hoe een



multimodaal prehabilitatieprogramma eruit zou moeten zien.<sup>[28]</sup> In het standpunt staat expliciet vermeld dat de richtlijn leidend is en dat de aanbevelingen ervan opgevolgd dienen te worden. Volgens het standpunt bestaat multimodale prehabilitatie uit 5 modaliteiten gericht op: 1. fysieke fitheid, 2. voedingsstatus, 3. mentale weerbaarheid, 4. comorbiditeit, anemie en kwetsbaarheid en 5. intoxicaties (zie bijlage 3).

#### *Internationaal*

Er zijn enkele internationale richtlijnen en rapporten die multimodale prehabilitatie bij colorectale chirurgie behandelen. De richtlijn van de internationale Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society over perioperatieve zorg bij electieve colorectale chirurgie uit 2018 concludeert dat prehabilitatie veelbelovende resultaten in studies heeft laten zien op het herstel van de functionele capaciteit en het verminderen van complicaties na colorectale chirurgie.<sup>[26]</sup> Volgens deze richtlijn is echter meer onderzoek nodig voordat prehabilitatie als een standaard onderdeel van een ERAS-protocol kan worden beschouwd. In de richtlijn van de American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS) en de Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) over versneld herstel na colon- en rectumchirurgie uit 2022 staat vermeld dat multimodale prehabilitatie kan worden overwogen bij patiënten met veel comorbiditeit en significante deconditionering.<sup>[34]</sup> Het gaat hier om een zwakke aanbeveling. In een rapport van Health Technology Wales (HTW) uit 2018 over prehabilitatie voorafgaand aan oncologische behandelingen wordt geconcludeerd dat prehabilitatie mogelijke voordelen heeft voor patiënten zoals een beter en sneller postoperatief herstel, meer remissie en een betere kwaliteit van leven.<sup>[35]</sup> Maar een breed palet van interventies en lopend onderzoek bemoeilijkte het opstellen van een evidence-based richtlijn. Daarom besloot HTW om het onderwerp niet verder uit te werken.

## 4 Methode systematisch literatuuronderzoek

### 4.1 Opstellen PICOT en passend onderzoeksprofiel

De centrale vraag is: Voldoet multimodale prehabilitatie bij volwassen hoog risico patiënten met een geplande operatie voor colorectaal carcinoom aan de stand van de wetenschap en praktijk?

De centrale vraag formuleren wij als PICOT:

- Patient = de relevante patiëntenpopulatie, waarbij ook de setting van belang kan zijn (bijvoorbeeld: huisartsenpraktijk versus medisch specialistische praktijk);
- Intervention = de te beoordelen interventie;
- Comparison = bestaande interventie (controle-interventie);
- Outcome = de cruciale uitkomsten;
- Time = de minimale follow-up periode per uitkomst.

Daarnaast bepalen wij:

- De klinische relevantiegrens per uitkomst (het minimale verschil tussen de interventie en controlegroep om van een klinisch relevant verschil te kunnen spreken);
- Het passend onderzoeksprofiel.

#### 4.1.1 PICOT(s)

Tabel 1. Patiënt, interventie, controle-interventie, uitkomsten, follow-up en studie-opzet

P = patiënt	Volwassen hoog risico patiënten met een electieve, in opzet curatieve resectie van colorectaal carcinoom zonder metastasen op afstand (stadium 1 t/m 3).  Onder hoog risico wordt een hoog risico op postoperatieve complicaties en functionele achteruitgang verstaan. Hoog risico wordt gedefinieerd als een ASA-score $\geq 3$ en/of lage cardiorespiratoire fitheid (bijv. anaerobe drempel $< 11$ ml O <sub>2</sub> /kg/min) <sup>11</sup> en/of kwetsbaarheid (bijv. Clinical Frailty Scale (CFS) $\geq 4$ <sup>12</sup> ; Groningen Frailty Indicator (GFI) $\geq 4$ <sup>13</sup> ; Geriatric 8 (G8)-vragenlijst $\leq 14$ <sup>14</sup> )).
I = interventie	Multimodale prehabilitatie.  Multimodale prehabilitatie is een gestructureerd programma bestaande uit een screening, gevolgd door ten minste 2 van de volgende preoperatieve interventies op maat: fysieke training, een voedingsinterventie en mentale begeleiding, eventueel aangevuld met onderdelen van standaard of gebruikelijke preoperatieve zorg <sup>15</sup> gedurende 2 tot 4 weken voor de operatie.

<sup>11</sup> De anaerobe drempel is de zuurstofopname bij intensieve inspanning waarboven een verschuiving naar het anaerobe metabolisme plaatsvindt. Er is sprake van lage cardiorespiratoire fitheid bij een anaerobe drempel  $< 11$  ml O<sub>2</sub>/kg/min.<sup>[36]</sup>

<sup>12</sup> De CFS bevat pictogrammen met een schaal van 1-9 met een korte tekstuele uitleg. Score range van 1 (zeer fit) tot 9 (terminaal ziek).<sup>[37]</sup> Score 4 is 'risico op kwetsbaarheid'.

<sup>13</sup> De GFI-vragenlijst bevat 15 vragen die betrekking hebben op de volgende domeinen van kwetsbaarheid: mobiliteit/activiteiten dagelijks leven (ADL), cognitie, waarneming, voedingstoestand, co-morbiditeit, sociale toestand en psychische toestand. Een totaalscore  $\geq 4$  duidt op een kwetsbare patiënt.<sup>[38]</sup>

<sup>14</sup> De G8-vragenlijst is ontwikkeld voor de oudere kankerpatiënt, bestaande uit 8 vragen en bevat items voor voedingsinname, gewichtsverlies, mobiliteit, neuropsychologische problemen, body mass index (BMI), medicatiegebruik, zelf beoordeelde gezondheidstoestand en leeftijd. Score range 0-17 punten, afwijkend is 14 punten of lager.<sup>[39]</sup>

<sup>15</sup> Zie voor beschrijving bij C=controlebehandeling

	<p>Trainen bestaat uit gestructureerde training van conditie, kracht, balans of flexibiliteit aangepast aan de fysieke conditie van de patiënt.</p> <p>De voedingsinterventie bestaat uit voedingsadviezen, waarbij de eiwitintake is afgestemd op het trainen. Gezonde voeding wordt eventueel aangevuld met supplementen van eiwitten, vitamines en mineralen of medische voeding.</p> <p>Mentale begeleiding bestaat uit mentale begeleiding van de patiënt, eventueel behandeling van een depressie of een angststoornis.</p>
C = controle-interventie	<p>Standaard- of gebruikelijke preoperatieve zorg.</p> <p>Onder standaard- of gebruikelijke preoperatieve zorg wordt verstaan: zorg zoals wordt aanbevolen in de richtlijnen Colorectaal carcinoom, <sup>[23]</sup> Bloedtransfusiebeleid,<sup>[22]</sup> Perioperatief voedingsbeleid <sup>[21]</sup>, Perioperatieve pulmonale complicaties <sup>[20]</sup> en Behandeling kwetsbare ouderen bij chirurgie.<sup>[24]</sup> Het gaat daarbij om orale of intraveneuze ijzersuppletie bij ijzergebreksanemie, behandeling van comorbiditeit, dieetbehandeling bij (risico op) ondervoeding of onvoldoende voedselinname, stoppen met roken en alcohol, en medebehandeling door een geriater. Hierbij worden de verschillende behandelingen preoperatief niet in een gestructureerd programma en alleen op indicatie aangeboden.</p>
O = uitkomsten	<p><u>Cruciale uitkomsten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ernstige postoperatieve complicaties (inclusief mortaliteit)</li> <li>- snelheid van herstel na de operatie</li> <li>- kwaliteit van leven</li> </ul> <p><u>Belangrijke uitkomsten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tijd tot ontslag naar huis</li> <li>- heropnames</li> <li>- milde en matig ernstige complicaties</li> </ul>
T = follow-up duur	<p>Ernstige postoperatieve complicaties, tijd tot ontslag naar huis, heropnames en milde en matig ernstige complicaties: 30 dagen postoperatief.</p> <p>Snelheid van herstel na de operatie, kwaliteit van leven: korte termijn effect: 1 maand postoperatief en lange termijn effect: 3 en 6 maanden postoperatief.</p>
S = setting	Medisch specialistische zorg

#### 4.1.2 **Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen**

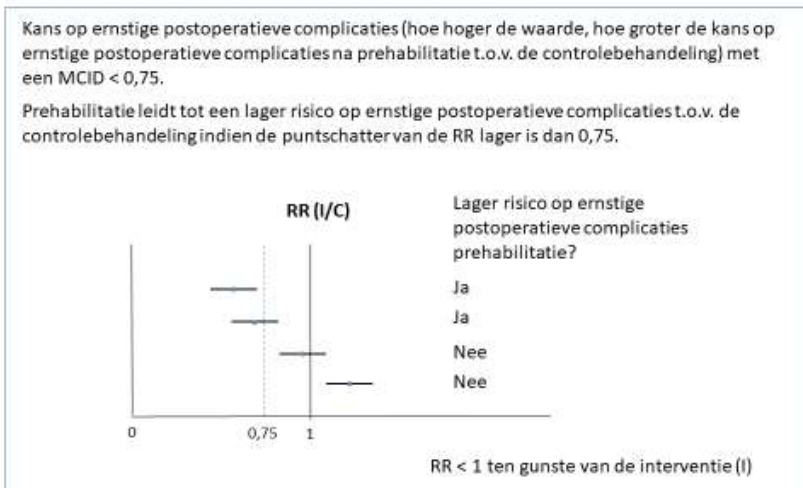
Om de effectiviteit van prehabilitatie te kunnen beoordelen, geven we weer welke uitkomstmaten gebruikt kunnen worden om de effectiviteit op de cruciale uitkomsten te bepalen. Voor elke uitkomstmaat definiëren wij klinische relevantiegrenzen.

- De klinische relevantiegrens betreft de vraag 'hoeveel beter moet multimodale prehabilitatie minimaal zijn om als effectiever dan standaard- of gebruikelijke preoperatieve zorg te worden beschouwd?'. Deze grens wordt ook wel het *minimaal klinisch relevante verschil* genoemd (of Minimal Clinically Important Difference, MCID).
- Idealiter hanteren we klinische relevantiegrenzen waarover in de literatuur en in

het veld consensus is. Indien deze gegevens niet voorhanden zijn, hanteren we de volgende waarden als uitgangspunt: voor dichotome uitkomsten een RR van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een SMD van -0,5 of 0,5.

In de volgende figuur laten we met een voorbeeld zien hoe we bovenstaande beoordelen (MCID) voor multimodale prehabilitatie in vergelijking met standaard of gebruikelijke preoperatieve zorg.

Figuur 1. MCID uitkomst ernstige postoperatieve complicaties



Tabel 2. Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen

Uitkomsten	Potentiële uitkomstmaten en meetinstrumenten	Klinische relevantiegrens
<b>Cruciale uitkomsten</b>		
Ernstige postoperatieve complicaties (inclusief mortaliteit)	<p>-Kans op 1 of meer ernstige complicaties: graad III/3 en hoger volgens Clavien-Dindo (CD) classificatie<sup>16</sup> en Common Terminology Criteria for Adverse Events classificatie (CTCAE)<sup>17</sup> classificatie.</p> <p>-Indien data voor deze uitkomstmaten niet beschikbaar zijn, dan worden ernstige complicaties geoperationaliseerd door middel van Comprehensive</p>	MCID: RR < 0,75

<sup>16</sup> Clavien-Dindo classificatie van complicaties na chirurgie: graad I: complicaties, die het postoperatief beloop beïnvloeden, maar waarvoor geen farmacologische, chirurgische of radiologische interventies nodig zijn; graad II: complicaties, waarvoor farmacologische interventie, bloedtransfusie of totale parenterale voeding. Graad III: complicaties waarvoor chirurgische, radiologische of endoscopische interventies nodig zijn; graad IIIA: niet onder algehele anesthesie; IIIB: onder algehele anesthesie; graad IV: levensbedreigende complicaties waarvoor behandeling op intensive care; IVa: dysfunctie van een orgaansysteem; IVb: dysfunctie van meerdere organen; graad V: overlijden.<sup>[40, 41]</sup>

<sup>17</sup> CTCAE classificatie van complicaties na een medische behandeling of procedure: graad 1: milde bijwerkingen/complicaties waarvoor geen interventie nodig is; graad 2: matig ernstige bijwerkingen/ complicaties waarvoor niet-invasieve of minimale interventie nodig is; graad 3: ernstige of medisch significante bijwerkingen/complicaties, die niet levensbedreigend zijn, maar waarvoor opname nodig is; graad 4: bijwerkingen/complicaties die levensbedreigend zijn, waarvoor directe interventie noodzakelijk is; graad 5: overlijden.<sup>[42]</sup>

	Complication Index (CCI) <sup>18</sup> ≥ 26,2.	
Snelheid van herstel na de operatie	<p>-(Herstel van) zelfstandig functioneren, bijv. activiteiten dagelijks leven (ADL)<sup>19</sup>, instrumentele activiteiten dagelijks leven (IADL),<sup>20</sup> World Health Organization Disability Scale (WHODAS) 2.0.<sup>21</sup></p> <p>-Indien data over deze uitkomstmaten niet beschikbaar zijn, dan zullen we de resultaten van de functionele loopsnelheid gemeten met de 6 minuten looptest (6MWT)<sup>22</sup> meenemen als best beschikbare surrogaatuitkomst voor zelfstandig functioneren.</p>	<p>MCID: RR &gt; 1,25 of zoals gerapporteerd in de literatuur</p> <p>MCID 6MWT: ≥ 20 m [32, 53, 54]</p>
Kwaliteit van leven	<p>-Algemene vragenlijsten, bijv. SF-36,<sup>23</sup> Euro-QoL-5D (EQ-5D),<sup>24</sup> WHOQOL-100 en WHOQOL bref;<sup>25</sup></p> <p>-Kankerspecifieke vragenlijsten, bijv. European Organization for Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire-C30 (EORTC QLQ-C30),<sup>26</sup> EORTC QLQ-CR29.<sup>27</sup></p>	<p>MCID: SF-36: MCID ≥ 10 punten<sup>[61, 62]</sup> EORTC-QLQ30: MCID ≥ 10 punten<sup>[63]</sup></p>

<sup>18</sup> CCI is een continue uitkomstmaat van postoperatieve complicaties, gebaseerd op de Clavien-Dindo classificatie.<sup>[43]</sup> De CCI berekent een score voor alle complicaties, waarbij de ernst van de verschillende complicaties gewogen en opgeteld wordt (0-100). Op basis van de score kunnen ernstige complicaties niet goed onderscheiden worden. Bij een ernstige (graad 3) complicatie volgens de Clavien-Dindo classificatie bedraagt de CCI score 26,2,<sup>[44]</sup> maar deze score kan ook gehaald worden indien meerdere matig ernstige complicaties optreden.

<sup>19</sup> ADL-vragenlijsten meten functioneren in het dagelijks leven en in hoeverre een patiënt zich zelfstandig kan verzorgen. Ze bevatten items over zoals wassen, kleden, eten, toiletgebruik, mobiliteit en continentie.<sup>[45, 46]</sup>

<sup>20</sup> IADL-vragenlijsten meten functioneren bij instrumentele activiteiten (IADL). Hiermee wordt gekwantificeerd in hoeverre een patiënt zelfstandig kan wonen. Deze vragenlijsten bevatten bijv. items over telefoneren, boodschappen doen, koken, huishouden, wassen, vervoer, medicatie inname en beheer van financiën.<sup>[47]</sup>

<sup>21</sup> WHODAS 2.0 is een meetinstrument om beperkingen in activiteiten en participatieproblemen vast te stellen. De items zijn ingedeeld in de volgende domeinen: cognitie, mobiliteit, zelfverzorging, omgaan met mensen, (dagelijkse) activiteiten en participatie.<sup>[48]</sup> WHODAS 2.0 wordt aanbevolen om te gebruiken als een standaard eindpunt voor perioperatieve klinische studies om invaliditeit te meten.<sup>[49]</sup>

<sup>22</sup> 6MWT wordt gebruikt om de functionele capaciteit te meten. Hierbij wordt de maximale afstand gemeten die een patiënt binnen 6 minuten kan lopen. De patiënt mag tijdens de test gebruik maken van een loophulpmiddel en/of orthese.<sup>[50]</sup> 6MWT wordt als uitkomstmaat voor postoperatief herstel bij colorectale chirurgie gebruikt.<sup>[51, 52]</sup>

<sup>23</sup> SF-36/RAND36 wordt gebruikt voor het meten van ervaren gezondheid of gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven. Het instrument bevat schalen voor fysiek functioneren, sociaal functioneren, rolbeperkingen door fysieke of emotionele problemen, mentale gezondheid, energie, pijn en algemene gezondheidsbeleving. De schaalcores variëren van 0 tot 100. Naast de schaalcores kunnen ook een Physical Component Score en een Mental Component Score berekend worden.<sup>[55]</sup>

<sup>24</sup> EQ-5D is een instrument waarmee op vijf gezondheidsdomeinen (mobiliteit, zelfzorg, dagelijkse activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie) een score wordt gegeven. Hieruit kan een gewogen gezondheidsindex worden afgeleid. EuroQoL is complementair aan andere 'quality of life' meetinstrumenten (zoals SF-36).<sup>[56]</sup>

<sup>25</sup> WHOQoL-BREF is de verkorte versie WHOQoL-100, een instrument dat de kwaliteit van leven meet. WHOQoL-BREF heeft 4 domeinen die gerelateerd zijn aan kwaliteit van leven: fysieke gezondheid, psychologische gezondheid, sociale relaties en omgeving. Het bevat ook 2 items over de globale kwaliteit van leven en algehele gezondheid.<sup>[57, 58]</sup>

<sup>26</sup> EORTC QLQ-C30 is een ziektespecifiek meetinstrument om de kwaliteit van leven bij patiënten met kanker te meten. Hierbij wordt aandacht besteed aan 5 domeinen van functioneren: fysiek, rol, emotioneel, cognitief en sociaal. Ook zijn er items over symptomen, financiële problemen en de globale kwaliteit van leven. De generieke C30 versie is uit te breiden tot een tumor-specifiek meetinstrument.<sup>[59]</sup>

<sup>27</sup> EORTC QLQ-CR29 is de verkorte versie van de EORTC-QLQ-CR38, de module voor colorectaal carcinoom. Deze wordt naast de generieke EORTC QLQ-C30 vragenlijst gebruikt om de kwaliteit van leven bij patiënten met colorectaal carcinoom te meten.<sup>[60]</sup>

Belangrijke uitkomsten		
Tijd tot ontslag naar huis	-Aantal dagen opname in ziekenhuis, uitgesplitst in: -aantal dagen opname op IC; -aantal dagen opname op opnameafdeling.  -Aantal dagen herstelzorg tot aan ontslag naar huis.	MCID: Verschil aantal dagen opname in ziekenhuis $\geq 1$ dag
Heropnames	-Kans op heropnames binnen 30 dagen	MCID: RR < 0,75
Milde en matig ernstige complicaties	-Kans op 1 of meer milde of matig ernstige complicaties: graad I-II/1-2 volgens Clavien-Dindo classificatie en CTCAE classificatie.  -Indien data voor deze uitkomstmaten niet beschikbaar zijn, dan worden milde en matig ernstige complicaties geoperationaliseerd door middel van Comprehensive Complication Index (CCI), $8,7 \geq CCI < 26,2$ .	MCID: RR < 0,75

#### 4.1.3 *Passend onderzoeksprofiel*

De optimale studieopzet voor het bepalen van de effectiviteit van prehabilitatie voorafgaand aan een operatie voor colorectaal carcinoom is een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek van voldoende omvang en kwaliteit (RCT).

Blinding van behandelaren en patiënten is niet mogelijk. Uitkomsten worden bij voorkeur beoordeeld door een geblindeerde effectbeoordelaar. Bij uitkomsten die door de patiënt worden beoordeeld (kwaliteit van leven) is blinding niet mogelijk.

## 4.2 Zoeken en selecteren van de evidence

De zoekstrategie heeft tot doel gepubliceerde studies te vinden die voldoen aan de volgende inclusiecriteria: de in de PICOT gedefinieerde onderdelen, meting van ten minste één van de in de PICOT gedefinieerde uitkomsten en een onderzoeksopzet uit het passend onderzoeksprofiel.

De Nederlandse onderzoekers die zich bezighouden met multimodale prehabilitatie hebben in 2022 een Cochrane systematische review gepubliceerd.<sup>[27]</sup> De PICOT in deze Cochrane review komt voldoende overeen met die in onze beoordeling. De begindatum voor de search naar gerandomiseerde studies is daarom gebaseerd op de searchdatum van de Cochrane review namelijk 1 januari 2021. Daarnaast is gezocht naar systematische reviews zonder begindatum. De zoekstrategie naar gerandomiseerde studies en naar systematisch reviews is uitgevoerd op 17 april 2023. De zoektermen en doorzochte databases zijn weergegeven in bijlage 2.

Verder is gezocht naar richtlijnen en standpunten van andere organisaties en naar lopende klinische studies. Deze zijn weergegeven in bijlage 3.

### 4.3 Samenvatten van de evidence

Van studies die voldoende klinisch en methodologisch homogeen zijn, hebben wij de resultaten gepoold in een meta-analyse. De statistische heterogeniteit is beoordeeld aan de hand van de overlap van de betrouwbaarheidsintervallen, de Chi<sup>2</sup> toets en I<sup>2</sup> waarde. Bij substantiële heterogeniteit is gekozen voor een random effects model in plaats van een fixed model.

### 4.4 Beoordelen van de kwaliteit van de evidence

De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Per uitkomst is een gradering van de kwaliteit van de evidence toegekend: deze kan hoog, redelijk, laag of zeer laag zijn. Hoe hoger de kwaliteit van de evidence, hoe meer zekerheid er is dat het geschatte effect overeenkomt met het werkelijke effect.

Startpunt voor de gradering is de onderzoeksopzet. Voor effectiviteitsvragen start evidence afkomstig van RCT's als hoge kwaliteit, evidence van observationele studies (cohortstudies, patiënt controle onderzoeken, patiëntenseries) starten als lage kwaliteit door gebrek aan randomisatie. Vervolgens kunnen risico op bias, inconsistente of niet precieze resultaten, indirectheid van het bewijs en publicatie bias leiden tot een lager oordeel over de kwaliteit van de evidence.

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport zijn de volgende vragenlijsten/'tools' gebruikt: AMSTAR voor systematische reviews en RoB 2 tool (revised tool for Risk of Bias in randomized trials) voor RCT's.

Voor een uitgebreide beschrijving van deze methode verwijzen wij naar het rapport Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk (geactualiseerde versie 2023).<sup>[1]</sup>

## 5 Resultaten systematisch literatuuronderzoek

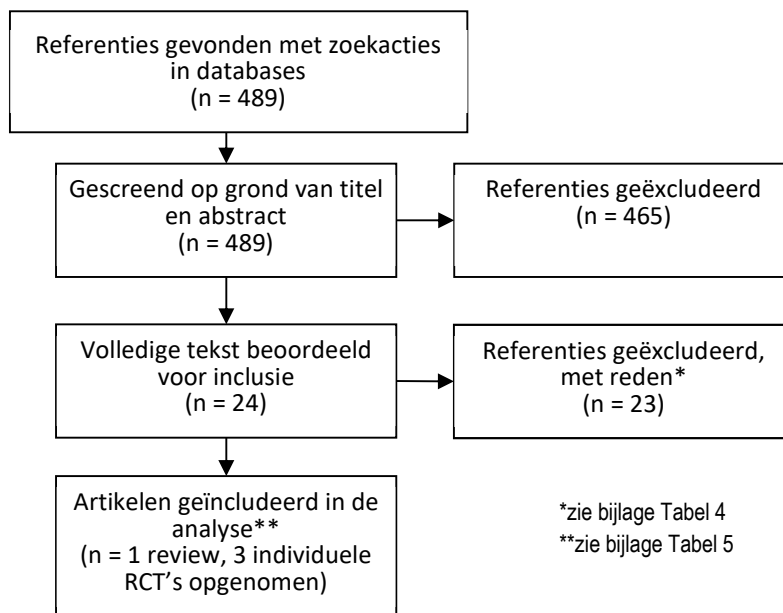
### 5.1 Resultaten zoekactie

Zoals in paragraaf 4.2 staat beschreven zijn twee zoekstrategieën verricht. De zoekstrategie naar systematische reviews resulteerde in 489 referenties. De zoekstrategie leverde één (reeds genoemde) Cochrane systematische review over multimodale prehabilitatie bij chirurgie voor colorectaal carcinoom op (Molenaar et al., 2022).<sup>[27]</sup> Deze systematische review includeerde drie gerandomiseerde studies (Gillis et al., 2014;<sup>[32]</sup> Bousquet-Dion et al., 2018;<sup>[53]</sup> Carli et al., 2020)<sup>[54]</sup>. Eén van deze studies sloot aan op de PICOT met een hoog risico studiepoulatie met kwetsbare ouderen en werd geselecteerd (Carli et al., 2020). Bij de andere twee studies ging het niet om een hoog risico studiepoulatie maar een algemene poulatie.

De literatuursearch naar gerandomiseerde studies die gepubliceerd zijn na het verschijnen van de Cochrane review (Molenaar et al., 2022) resulteerde in 397 referenties. Deze search leverde geen gerandomiseerde studies op die voldeden aan de PICOT. Er werden twee studies gevonden met een algemene studiepoulatie met colorectaal carcinoom (Arias et al., 2021;<sup>[64]</sup> Molenaar et al., 2023)<sup>[65]</sup>. Aangezien slechts één studie (Carli et al., 2020) de effectiviteit van prehabilitatie bij een hoog risico poulatie onderzocht, werden ook de vier studies met algemene studiepoulaties (Gillis et al., 2014; Bousquet-Dion et al., 2018; Arias et al., 2021; Molenaar et al., 2023) geïnccludeerd. Hiervan rapporteerden vier studies over cruciale en belangrijke uitkomsten (Gillis et al., 2014; Bousquet-Dion et al., 2018; Carli et al., 2020; Molenaar et al., 2023) en een studie rapporteerde alleen over belangrijke uitkomsten (Arias et al., 2021).

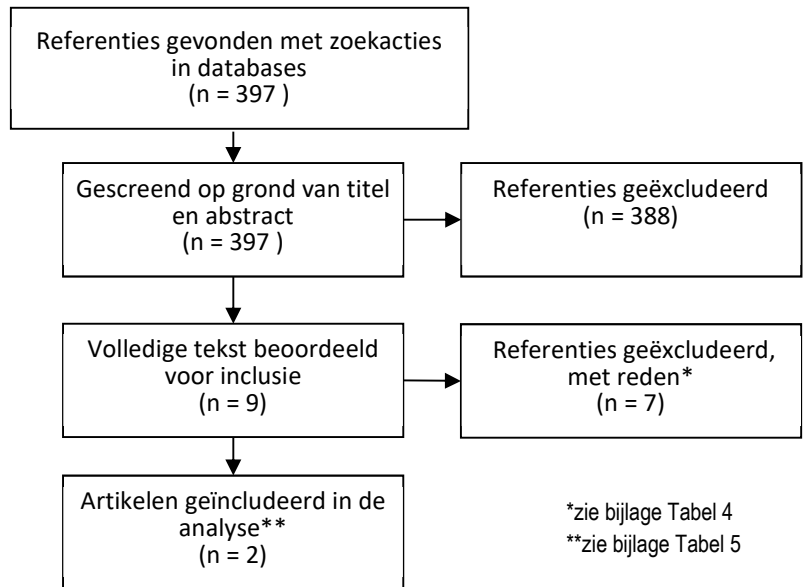
De hierna volgende PRISMA flowcharts geven het selectieproces weer (figuur 2a en 2b). De studies die zijn uitgesloten na het lezen van de volledige tekst staan in bijlage 4.

Figuur 2a. Flowchart selectieproces systematische reviews



Figuur 2b. Flowchart selectieproces gerandomiseerde studies (RCT's)





## 5.2 Kenmerken geïncludeerde studies

De RCT van Gillis et al. (2014) is uitgevoerd in één centrum in Canada onder 89 patiënten.<sup>[32]</sup> In deze studie werden patiënten met een geplande, in opzet curatieve resectie van niet-gemetastaseerd colorectaal carcinoom geïncludeerd (2011-2013). Een exclusiecriteria was onder meer een premorbide aandoening met een contra-indicatie voor trainen. Van de 106 patiënten die in aanmerking kwamen voor de studie, werden 89 patiënten<sup>28</sup> gerandomiseerd over een trimodaal prehabilitatie- (n=45) of rehabilitatieprogramma (n=44). Prehabilitatie werd 4 weken voor de operatie gestart en rehabilitatie werd na de operatie bij thuiskomst gestart. Beide werden gecontinueerd tot 8 weken na de operatie. Het trimodale programma bestond in beide armen uit: thuis matig intensief trainen begeleid door een kinesiooloog, voedingsadviezen met eiwit-suppletie door een diëtiste, en begeleiding door een psycholoog. Daarnaast kregen patiënten in beide groepen perioperatieve zorg in een gestandaardiseerd ERAS-zorgpad. Bij aanvang van de studie was de gemiddelde leeftijd vergelijkbaar in beide groepen ( $65,7 \pm 13,6$  jaar in de prehabilitatiegroep vs.  $66 \text{ jr} \pm 9,1$  jaar in de rehabilitatiegroep). In de prehabilitatiegroep had 26% een hoog operatierisico op basis van een ASA-score  $\geq 3$  en in de rehabilitatiegroep 23%. De mediane tijd van de baseline meting tot de operatie was in de prehabilitatiegroep langer dan in de rehabilitatie groep (24,5 dagen, IQR: 20 tot 35 dagen vs. 20 dagen, IQR: 11 tot 40 dagen), maar niet statistisch significant verschillend ( $p=0,16$ ). De primaire uitkomstmaat was functionele loopsnelheid gemeten met de 6MWT op 8 weken na de operatie. Daarnaast werden onder meer complicaties tot 30 dagen na de operatie, zelf gerapporteerde fysieke activiteit en kwaliteit van leven gerapporteerd.

De RCT van Bousquet-Dion et al. (2018) is een vergelijkbare studie als die van Gillis et al. (2014) en werd in hetzelfde centrum in Canada uitgevoerd onder 80 patiënten.<sup>[53]</sup> In deze studie werden van de 88 patiënten met een geplande resectie van niet-gemetastaseerd colorectaal carcinoom 80 patiënten<sup>29</sup> gerandomiseerd over een 12 weken durend trimodaal prehabilitatie- (n=41) of een 8 weken durend rehabilitatieprogramma (n=39; 2013-2015). In tegenstelling tot de studie van Gillis et al. (2014) trinden patiënten in de prehabilitatiegroep voor de operatie niet alleen thuis, maar ook in het ziekenhuis onder supervisie van de kinesiooloog. Andere verschillen waren dat patiënten alleen eiwit-suppletie zo nodig kregen en dat zij

<sup>28</sup> Exclusie van 17 patiënten: 47% (8/17) zag af van deelname, 35% (6/17) werd niet geïncludeerd vanwege de afstand en 18% (3/17) vanwege een taalbarrière.

<sup>29</sup> Exclusie van 8 patiënten: 25% (2/8) van de patiënten trok zich terug, 38% (3/8) kwam niet in aanmerking en bij 38% (3/8) werd de operatie afgezegd of uitgesteld vanwege neoadjuvante therapie.

psychologisch werden begeleid door een getrainde onderzoeker. Alle patiënten kregen perioperatieve zorg volgens aanbevelingen in de ERAS-richtlijnen. Bij baseline waren patiënten in de prehabilitatiegroep ouder (mediaan 74 jaar, IQR: 67,5-78 jaar) vergeleken met de rehabilitatiegroep (mediaan 71 jaar, IQR: 54,5-74,5 jaar,  $p=0,05$ ). Daarnaast had in de prehabilitatiegroep een lager percentage patiënten een ASA-score  $\geq 3$  dan in de rehabilitatiegroep (35% vs. 46%), maar niet statistisch significant ( $p=0,10$ ). Verder was het mediaan aantal dagen tot de operatie in de prehabilitatiegroep langer (32 dagen, IQR: 25-48 dagen vs. 20,5 dagen, IQR: 15-32 dagen), maar niet statistisch significant verschillend ( $p$  niet vermeld). De primaire uitkomstmaat was functionele loopcapaciteit gemeten met de 6MWT op 8 weken na de operatie. Daarnaast werden onder meer zelf gerapporteerd energieverbruik, handknijpkracht, complicaties tot 30 dagen en duur van de ziekenhuisopname onderzocht.

De RCT van Carli et al. (2020) is uitgevoerd in twee Canadese centra onder 120 patiënten.<sup>[54]</sup> In deze studie werden kwetsbare patiënten ouder dan 65 jaar met een geplande operatie voor colorectaal carcinoom geïncludeerd (2015-2019). Kwetsbaarheid werd gedefinieerd als een Fried Frailty Index van ten minste 2. Exclusiecriteria waren onder andere metastasen of een premorbide aandoening met een contra-indicatie voor trainen. Na screening van 418 patiënten, werden 120 patiënten<sup>30</sup> gerandomiseerd over een identiek trimodaal prehabilitatie- ( $n=60$ ) of rehabilitatieprogramma ( $n=60$ ). Prehabilitatie startte bij baseline en duurde 4 weken tot de operatie, rehabilitatie begon na ontslag na de operatie en duurde ook 4 weken. Het programma bestond uit: matig intensief trainen onder supervisie van een kinesiooloog in het ziekenhuis gecombineerd met thuis trainen, voedingsadviezen met eiwit-suppletie zo nodig door een diëtiste, en psychologische begeleiding door een getraind verpleegkundige. Beide groepen kregen perioperatieve zorg in een ERAS zorgpad. Bij start van de studie was de mediane leeftijd van de patiënten lager in de prehabilitatiegroep (78 jaar; IQR: 72 tot 82 jaar) dan in de rehabilitatiegroep (82 jaar; IQR: 75 tot 84 jaar,  $p$  niet vermeld). De ASA-status was gunstiger in de prehabilitatiegroep (ASA-score  $\geq 3$ : 65,5% vs. 83,7%,  $p$  niet vermeld). Verder was het mediaan aantal dagen tot de operatie vanaf de baseline assessment langer in de prehabilitatiegroep (40 dagen, IQR: 28-51 dagen vs. 35 dagen, IQR: 22-55 dagen;  $p$  niet vermeld). De primaire uitkomstmaat was de CCI op 30 dagen na de operatie. Daarnaast werden onder meer de duur van de ziekenhuisopname, functionele loopcapaciteit, zelf-gerapporteerd energieverbruik en ervaren gezondheid gerapporteerd.

De RCT van Arias et al. (2021) is uitgevoerd in één centrum in Spanje tijdens de COVID-19 lockdown.<sup>[64]</sup> Deze studie was onderdeel van een grotere lopende studie. In deze studie werden patiënten met een geplande operatie voor colorectaal carcinoom geïncludeerd (2020). Exclusiecriteria waren onder andere metastasen, neoadjuvante chemo- of radiotherapie of onvoldoende conditie. Na screening van 24 patiënten, werden 20 patiënten gerandomiseerd over trimodale prehabilitatie ( $n=10$ ) of standaardzorg volgens gestandaardiseerde ERAS-protocollen ( $n=10$ ). Het prehabilitatieprogramma bestond uit thuis trainen, voedingsadviezen en voedingssupplementen en ontspanningsoefeningen gedurende 30 dagen voor de operatie en 30 dagen na ontslag uit het ziekenhuis. Bij baseline was de mediane leeftijd vergelijkbaar in beide groepen (66,5 jaar; IQR: 57,7 tot 70 jaar in de prehabilitatiegroep vs. 66 jaar; IQR: 64,7 tot 75,5 jaar in de controlegroep). In de prehabilitatiegroep had 20% (2/10 patiënten) een hoog risico o.b.v. een ASA-score van 3 vs. 40% in de controlegroep (4/10 patiënten). De gemiddelde duur van de prehabilitatieperiode was 28,9 dagen (SD 2,8), het aantal dagen tot operatie voor de twee groepen werd niet vermeld. De primaire uitkomstmaten waren maten voor lichaamssamenstelling waaronder gewicht tot 12 weken na de operatie. Daarnaast werden onder meer complicaties gerapporteerd.

<sup>30</sup> Exclusie van 298 patiënten: 97% (290/298) van de patiënten was niet kwetsbaar, 1% (3/298) kon niet trainen en 2% (5/298) kreeg neoadjuvante therapie.

De RCT van Molenaar et al. (2023) is een internationale multicenter studie uitgevoerd in zeven centra, waaronder twee Nederlandse centra, onder 269 patiënten.<sup>[65]</sup> In deze studie werden patiënten met een geplande resectie van colorectaal carcinoom geïncludeerd (2017-2020). Exlusiecriteria waren onder andere metastasen, een ASA-score > 3, geen mogelijkheid om 4 weken te wachten tot de operatie of medische aandoeningen met een contra-indicatie voor de interventie. Na screening van 1240 patiënten, werden 269 patiënten<sup>31</sup> gerandomiseerd over een multimodaal prehabilitatieprogramma (n=136) of standaard zorg (n=133). Het prehabilitatieprogramma omvatte hoog intensief trainen in het ziekenhuis gesuperviseerd door een kinesiooloog of fysiotherapeut, dieetadviezen en voedingssupplementen door een diëtist, en ontspanningsoefeningen door getraind personeel gedurende 4 weken voor de operatie. Standaardzorg kon verschillen over de centra maar alle centra hadden de ERAS-richtlijnen geïmplementeerd. Bij start van de studie was de mediane leeftijd van de patiënten lager in de prehabilitatiegroep (69 jaar; IQR: 60 tot 77 jaar) dan in de controlegroep (71 jaar; IQR: 60 tot 76 jaar). In de prehabilitatiegroep had 25% een hoog risico o.b.v. een ASA-score van 3 en in de controlegroep 21%. De duur tot de operatie in de groepen werd niet vermeld. De primaire uitkomstmaten waren complicaties tot 30 dagen na de operatie en functionele loopcapaciteit gemeten met 6MWT tot 8 weken na de operatie. Een ernstige complicatie werd gedefinieerd als comprehensive complication index (CCI) > 20, wat afwijkt van de afkapwaarde CCI  $\geq 26,2$  zoals geformuleerd in de PICOT. Graad II complicaties volgens de Clavien-Dindo (CD) classificatie komen overeen met een CCI index van 20,9.<sup>[44]</sup> De auteurs hebben op verzoek aanvullend analyses van de studiedata aangeleverd met de afkapwaarde CCI  $\geq 26,2$ . Daarnaast werden onder meer cardiorespiratoire fitheid, duur van de ziekenhuisopname en kwaliteit van leven onderzocht.

Bijlage 5 geeft een overzicht van de kenmerken van de geïncludeerde studies.

## 5.3 Effecten interventie

De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het GRADE evidence profiel in tabel 3. De beoordeling van het risico op bias in de geïncludeerde studies staat in bijlage 6.

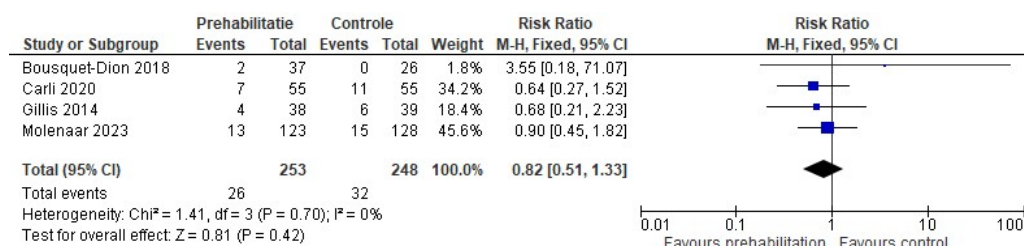
### 5.3.1 Cruciale uitkomsten

#### Ernstige complicaties

De uitkomst ernstige complicaties werd in vier van de vijf RCT's gerapporteerd (Gillis et al., 2014; Bousquet-Dion et al., 2018; Carli et al., 2020; Molenaar et al., 2023). In de RCT van Arias et al. (2021) werd geen onderscheid gemaakt tussen ernstige en niet ernstige complicaties. Derhalve worden de resultaten van deze studie niet meegenomen.

Van vier RCT's zijn de gegevens gepoold op basis van de CD classificatie of CCI (figuur 3). Het effect van multimodale prehabilitatie op het risico op ernstige complicaties is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

In de groep die prehabilitatie kreeg, had 10% (26/253) van de patiënten ten minste 1 ernstige complicatie ten opzichte van 13% (32/248) in de controlegroep, RR 0,82 (95%BI: 0,51 tot 1,33).



<sup>31</sup> Exclusie van 971 patiënten: 57% (556/971) van de patiënten voldeed niet aan de inclusiecriteria, 24% (233/971) zag af van deelname, en 19% (182/971) werd niet geïncludeerd vanwege andere redenen.

### Figuur 3. Ernstige complicaties tot 30 dagen na de operatie

De kwaliteit van het bewijs is als zeer laag beoordeeld met name vanwege voortijdig stoppen van de grootste RCT (risico op vertekening). Daarnaast komt de populatie niet volledig overeen met de doelpopulatie in de PICOT (ook inclusie van niet hoog risico patiënten) in drie studies wat kan hebben geleid tot een onderschatting van het werkelijke effect (indirect bewijs) en is er onzekerheid rondom de effectschatting (onnauwkeurigheid).

#### Snelheid van herstel na de operatie

Geen van de studies onderzocht (herstel van) zelfstandig functioneren middels beperkingen in algemeen functioneren (ADL, IADL of WHODAS). Daarom zijn de resultaten van de functionele loopsnelheid gemeten met de 6MWT beschreven, die als best passende surrogaatuitkomst voor zelfstandig functioneren wordt beschouwd.

#### *Functionele loopcapaciteit 4 en 8 weken postoperatief*

De uitkomstmaat 6MWT is in vier RCT's op 4 en 8 weken postoperatief onderzocht (Gillis et al., 2014; Bousquet-Dion et al., 2018; Carli et al., 2020; Molenaar et al., 2023). Het effect van multimodale prehabilitatie op snelheid van herstel op 4 en 8 weken postoperatief is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit). Het effect op de langere termijn (6 maanden) is onbekend, omdat onderzoeksgegevens ontbreken voor deze uitkomst.

Eén RCT (Carli et al., 2020) heeft herstel op de 6MWT gemeten als het percentage patiënten dat op 4 weken na de operatie ten minste op het niveau was van de baselinewaarde (gedefinieerd als maximaal 20 meter achteruitgang of verbetering in vergelijking met baseline). Dit percentage bedroeg in de prehabilitatiegroep 68,4% (26/38) vs. 53,3% (16/30) in de controlegroep, OR 1,9 (95%BI: 0,6 tot 5,9) gecorrigeerd voor baseline confounders<sup>32</sup>.

Daarnaast vergeleken deze RCT en twee andere RCT's (Bousquet-Dion, 2018; Molenaar et al., 2023) het verschil in het aantal meters dat in 6 minuten gelopen kon worden op 4 weken na de operatie ten opzichte van baseline, maar de resultaten konden niet worden gepoold. Eén RCT (Bousquet-Dion et al., 2018) berekende de verschillen in beide groepen, terwijl twee RCT's de verschillen tussen de groepen analyseerden, gecorrigeerd voor de baseline confounders (Carli et al., 2020) of baseline 6MWT (Molenaar et al., 2023). Bousquet-Dion et al. (2018) vond een gemiddeld verschil (MD) van de 6MWT ten opzichte van baseline van -5 m (SD 67 m) in de prehabilitatiegroep en -17 m (SD 85 m) in de controlegroep. Hierbij bedroeg de MD tussen de groepen 12 m (95%BI: -27,2 tot 51,2 m)<sup>33</sup> in het voordeel van prehabilitatie. Carli et al. (2020) meldde een MD tussen de groepen op 4 weken na de operatie gecorrigeerd voor baseline confounders<sup>34</sup> van 18,5 m (95%BI: -20,2 tot 57,3 m) in het voordeel van prehabilitatie. In de studie van Molenaar et al. (2023) was de MD 15,6 m (95%BI: -1,4 tot 32,6 m) in het voordeel van de prehabilitatiegroep op 4 weken postoperatief gecorrigeerd voor de baseline 6MWT.

Drie RCT's hebben de 6MWT op 8 weken na de operatie gemeten. Eén RCT (Gillis et al., 2014) heeft op 8 weken na de operatie het percentage patiënten zonder klinisch relevante verandering (gedefinieerd als < 20 meter verschil ten opzichte van baseline) en het percentage patiënten met een verbetering (> 20 meter toename ten opzichte van baseline) gerapporteerd. Het percentage patiënten met herstel van 6MWT<sup>35</sup> op 8

<sup>32</sup> Correctie voor inclusiecentrum, leeftijd, geslacht, ASA-score, colon vs. rectum chirurgie, laparoscopisch vs. open chirurgie, baseline 6MWT, body mass index, en Fried Frailty Index

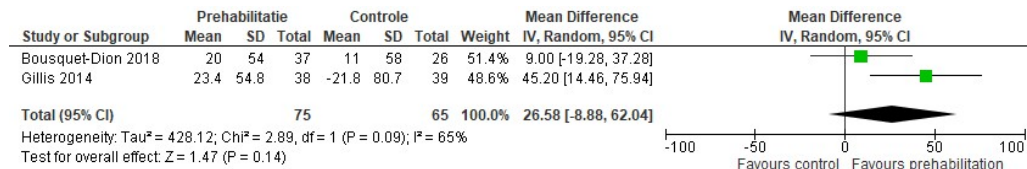
<sup>33</sup> Niet vermeld in de publicatie, berekend in Review Manager.

<sup>34</sup> Correctie voor inclusiecentrum, leeftijd, geslacht, ASA-score, colon vs. rectum chirurgie, laparoscopisch vs. open chirurgie, baseline 6MWT, body mass index, en Fried Frailty Index.

<sup>35</sup> Percentage patiënten met herstel van 6MWT op baselineniveau of hoger is som van percentage patiënten zonder klinische relevante verandering en percentage patiënten met klinisch relevante verbetering van 6MWT.

weken tot baselineniveau of hoger in de prehabilitatiegroep was 84% (32/38) vs. 62% (24/39) in de controlegroep, RR 1,37 (95%BI: 1,03 tot 1,82)<sup>36</sup>.

Ook analyseerden de RCT's van Gillis et al. (2014) en Bousquet-Dion et al. (2018) het verschil in meters ten opzichte van de baselinemeting op 8 weken na de operatie met een gepoolde MD van 26,58 m in het voordeel van prehabilitatie (95%BI: -8,88 tot 62,04 m; figuur 4). Molenaar et al. (2023) rapporteerde niet het verschil van de groepen t.o.v. baseline, wel een MD van 22,2 m (95%BI: 6,6 tot 37,7 m) tussen beide groepen in het voordeel van de prehabilitatiegroep op 8 weken postoperatief gecorrigeerd voor de baseline 6MWT.



Figuur 4. 6MWT: verschil in meters op 8 weken na de operatie t.o.v. baseline

De kwaliteit van het bewijs is op 4 en 8 weken als zeer laag beoordeeld met name vanwege de afwezigheid van blinding van de uitkomstbeoordelaar in de grootste studie en een hoog percentage missings in twee studies (risico op vertekening). Daarnaast is 6MWT een surrogaatuitkomst voor zelfstandig functioneren (indirectheid) en is er onzekerheid rondom de schatting (onnauwkeurigheid).

Geen van de studies heeft herstel van functioneren op de lange termijn (6 maanden) gemeten.

#### Kwaliteit van leven

Het effect van multimodale prehabilitatie op de kwaliteit van leven na de operatie is gemeten met een algemene kwaliteit van leven vragenlijst (SF-36) en een kankerspecifieke kwaliteit van leven vragenlijst (EORTC QLQ-C30). Er zijn geen aanwijzingen (bewijs van lage kwaliteit) dat multimodale prehabilitatie resulteert in een klinisch relevant effect op kwaliteit van leven 4 en 8 weken na de operatie. Het effect op de langere termijn (6 maanden) is onbekend, omdat onderzoeksgegevens ontbreken voor deze uitkomst.

#### *Algemene kwaliteit van leven (SF-36) 4 weken na de operatie*

Twee RCT's rapporteerden de gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven 4 weken na de operatie middels de SF-36 (Gillis et al., 2014; Carli et al., 2020). De data van de twee RCT's konden niet worden gepoold. Gillis et al. (2014) rapporteerde namelijk scores voor de acht aparte sub-schalen van de vragenlijst, terwijl Carli et al. (2020) een samengestelde score voor de items fysieke en mentale gezondheid weergaf. Geen van beide studies liet na de operatie verschillen in de scores van de SF-36 tussen de groepen zien. Gillis et al. vermeldde dat er tussen de groepen geen verschillen waren in de 8 subschalen van SF-36 scores op 4 en 8 weken na de operatie. Carli et al. rapporteerde een MD van -0,43 (95%BI: -7,2 tot 6,3) voor de totale fysieke SF-36 subschaal 4 weken postoperatief en een MD van -2,3 (95%BI: -9,7 tot 5,1) voor de totale mentale SF-36 subschaal gecorrigeerd voor baseline confounders<sup>37</sup>.

#### *Kankerspecifieke kwaliteit van leven (EORTC QLQ-C30) 4 en 8 weken na de operatie*

Eén RCT onderzocht kankerspecifieke kwaliteit van leven middels de EORTC QLQ-C30 op 4 en 8 weken na de operatie gecorrigeerd voor de baselinewaarde (Molenaar et al., 2023). De RCT liet geen klinisch relevante verschillen zien in de QLQ-C30 scores tussen de groepen 4 weken (MD -0,88; 95%BI: -6,66 tot 4,90) of 8 weken (MD 0,46; 95%BI: -5,12 tot 6,05) na de operatie.

<sup>36</sup> RR berekend in Review Manager.

<sup>37</sup> Correctie voor inclusiecentrum, leeftijd, geslacht, ASA-score, colon vs. rectum chirurgie, laparoscopisch vs. open chirurgie, baseline 6MWT, body mass index, en Fried Frailty Index.

Geen van de studies heeft kwaliteit van leven op de lange termijn (6 maanden) gemeten.

De kwaliteit van het bewijs is als laag beoordeeld met name omdat de patiënten niet geblindeerd waren en zelf het effect beoordeelden en twee studies een hoog percentage missings hadden (risico op vertekening). Bovendien betrof het een beperkt aantal patiënten (onnauwkeurigheid).



Tabel 3. GRADE evidence profiel cruciale uitkomsten

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Multimodale prehabilitatie	standaard zorg	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
<b>Ernstige complicaties (follow up: 30 dagen)</b>												
4	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>b</sup>	zeer ernstig <sup>c</sup>	niet gevonden	26/253 (10.3%)	32/248 (12.9%)	<b>RR 0.82</b> (0.51 tot 1.33)	<b>23 minder per 1.000</b> (van 63 minder tot 43 meer)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
<b>Herstel van functioneren (follow up: 4 weken; vastgesteld met: % herstel baseline 6MWT)</b>												
1	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>d</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>e,f</sup>	zeer ernstig <sup>g</sup>	niet gevonden	26/38 (68.4%)	16/30 (53.3%)	<b>OR 1.9</b> (0.6 tot 5.9)	<b>151 meer per 1.000</b> (van 127 minder tot 338 meer)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
<b>Herstel van functioneren (follow up: 4 weken; vastgesteld met: 6MWT aantal meters)</b>												
3	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>h</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>i</sup>	ernstig <sup>j</sup>	niet gevonden	Prehabilitatie vs. standaard zorg: Bousquet-Dion (2018) MD 12 m (95%BI: -27,2 tot 51,2 m) Carli (2020) MD 18,5 m (95%BI: -20,2 tot 57,3 m) Molenaar (2023) MD 15,6 m (95%BI: -1,4 tot 32,6 m)			⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL	
<b>Herstel van functioneren (follow up: 8 weken; vastgesteld met: % herstel baseline 6MWT)</b>												
1	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>k</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>l</sup>	ernstig <sup>m</sup>	niet gevonden	32/38 (84.2%)	24/39 (61.5%)	<b>RR 1.37</b> (1.03 tot 1.82)	<b>228 meer per 1.000</b> (van 18 meer tot 505 meer)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
<b>Herstel van functioneren (follow up: 8 weken; vastgesteld met: 6MWT)</b>												



Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Multimodale prehabilitatie	standaard zorg	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
3	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	ernstig <sup>a,i</sup>	ernstig <sup>a</sup>	niet gevonden	Prehabilitatie vs. standaard zorg: Gepoolde data Gillis (2014) & Bousquet-Dion (2018): MD 26,58 m (95%BI: 8,88 tot 62,04 m) Molenaar (2023) MD 22,2 m (95%BI: 6,6 tot 37,7 m)				⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
<b>Kwaliteit van leven (follow up: 4 weken; vastgesteld met: SF-36)</b>												
2	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>a</sup>	ernstig <sup>a</sup>	niet gevonden	Prehabilitatie vs. standaard zorg: Carli (2020), N= 38 vs. 30 SF-36 samengestelde score fysieke gezondheid: MD -0,43 (95%BI: -7,2 tot 6,3) SF-36 samengestelde score mentale gezondheid: MD -2,3 (95%BI: -9,7 tot 5,1)				⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
<b>Kwaliteit van leven (follow up: 4 weken; vastgesteld met: EORTC QLQ-C30)</b>												
1	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>a</sup>	ernstig <sup>a</sup>	niet gevonden	37	44	-	MD <b>0.88</b> <b>lager</b> (6.66 lager tot 4.9 hoger)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
<b>Kwaliteit van leven (follow up: 8 weken; vastgesteld met: EORTC QLQ-c30)</b>												
1	gerandomiseerde trials	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>a</sup>	ernstig <sup>a</sup>	niet gevonden	42	49	-	MD <b>0.46</b> <b>hoger</b> (5.12 lager tot 6.05 hoger)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; OR: Odds ratio; RR: Risk ratio

- Voortijdig stoppen van grootste studie, selectieve uitval niet uitgesloten in meerdere studies.
- Gedowngraded voor niet volledig overeenkomen van studiepopulatie (ook inclusie van niet hoog risico patiënten) met PICOT in meerdere studies, omdat dit mogelijk leidt tot een onderschatting van het werkelijke effect.
- Betrouwbaarheidsintervallen overschrijden beide grenzen voor klinische relevantie van RR 0,75 en 1,25.
- >30% missings, selectieve uitval niet voldoende uitgesloten.
- 6MWT is een surrogaat uitkomst voor zelfstandig functioneren.
- Niet gedowngraded voor rehabilitatie in controlegroep, omdat dit mogelijk leidt tot een onderschatting van het werkelijke effect.
- Betrouwbaarheidsinterval overschrijdt beide grenzen voor klinische relevantie OR 0,75 en OR 1,25.

- h. Afwezigheid van blinding van uitkomstbeoordelaar in grootste studie, >30% missings in twee studies, selectieve uitval niet uitgesloten in meerdere studies, voortijdig stoppen van de grootste studie.
- i. Niet gedowngraded voor niet volledig overeenkomen van studiepopulatie (ook inclusie van niet-hoog risico patiënten) met PICOT of rehabilitatie in controlegroep of beide groepen in meerdere studies. Beide punten leiden mogelijk tot een onderschatting van het werkelijke effect.
- j. Betrouwbaarheidsintervallen overschrijden de grenzen voor klinische relevantie van 20 m (in de grootste studie).
- k. Selectieve uitval niet uitgesloten.
- l. Niet gedowngraded voor niet volledig overeenkomen van studiepopulatie (ook inclusie van niet hoog risico patiënten) met PICOT en rehabilitatie in beide groepen, omdat beide mogelijk leiden tot een onderschatting van het werkelijke effect.
- m. Betrouwbaarheidsinterval overschrijdt één grens voor klinische relevantie RR 0,75 of 1,25.
- n. Afwezigheid van blinding van uitkomstbeoordelaar in grootste studie, >30% missings in de grootste studie, selectieve uitval niet uitgesloten in meerdere studies, voortijdig stoppen van grootste studie.
- o. Patiënten waren niet geblindeerd en beoordeelden zelf het effect, >30% missings in één studie, selectieve uitval niet uitgesloten in beide studies.
- p. Niet gedowngraded voor niet volledig overeenkomen van studiepopulatie (ook inclusie van niet hoog risico patiënten) met PICOT in één studie of rehabilitatie in controlegroep of beide groepen in twee studies. Dit kan mogelijk leiden tot een onderschatting van het werkelijke effect. Geen enkele studie toont echter een effect op kwaliteit van leven aan, en naar verwachting is dit een geringe onderschatting.
- q. Kleine patiëntaantallen.
- r. Patiënten waren niet geblindeerd, en beoordeelden zelf het effect, >30% missings, selectieve uitval niet uitgesloten, studie voortijdig gestopt.
- s. Niet gedowngraded voor niet volledig overeenkomen van studiepopulatie (ook inclusie van niet hoog risico patiënten) met PICOT. Dit kan mogelijk leiden tot een onderschatting van het werkelijke effect. Geen enkele studie toont echter een effect op kwaliteit van leven aan en naar verwachting is dit een geringe onderschatting.



### 5.3.2 Belangrijke uitkomsten

#### Tijd tot ontslag naar huis

Geen van de studies onderzocht de uitkomst 'tijd tot ontslag naar huis' inclusief het totaal aantal dagen herstellzorg. Deze uitkomst is daarom beoordeeld aan de hand van de duur van de ziekenhuisopname en het aantal opnames op de intensive care.

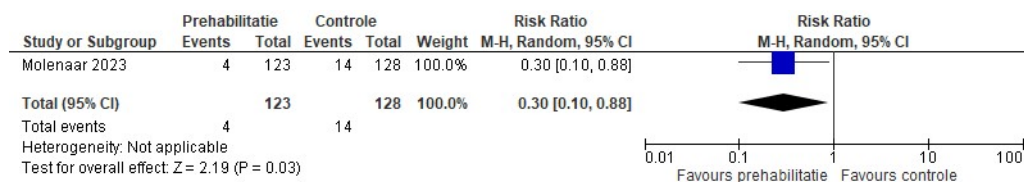
#### Ziekenhuisopname

De duur van ziekenhuisopname werd in vijf RCT's gerapporteerd als het totaal aantal dagen en het aantal dagen opname in het ziekenhuis tijdens de eerste opname (Gillis et al., 2014; Bousquet-Dion et al., 2018; Carli et al., 2020; Arias et al., 2021; Molenaar et al., 2023). In de geïncludeerde studies werd ziekenhuisopname gerapporteerd als mediane waarde en IQR, met uitzondering van Arias et al. (2021). Vier studies lieten geen verschillen zien in ziekenhuisopnameduur tussen de groepen (bijlage 5). In één relatief kleine RCT onder 20 patiënten (Arias et al., 2021) was de opnameduur in de prehabilitatiegroep 4,8 dagen (SD 1 dag) vs. 7,2 dagen (SD 3,2 dagen) in de controlegroep ( $p=0,052$ ).

#### IC opname

Geen van de studies rapporteerde het aantal opnamedagen op de IC.

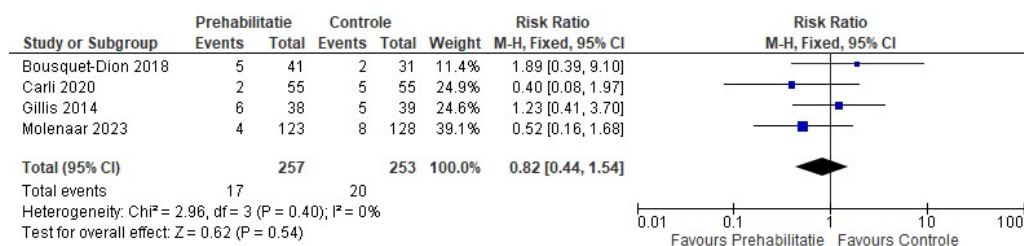
Eén RCT (Molenaar et al., 2023) vergeleek het aantal IC opnames tot 30 dagen postoperatief. Het percentage IC opnames in de prehabilitatiegroep was 3,3% (4/123) vergeleken met 10,9% (14/128) in de controlegroep, OR 0,29 (95%BI: 0,09 tot 0,89).



Figuur 5. IC opnames tot 30 dagen na de operatie

#### Heropnames

Vier RCT's onderzochten het aantal heropnames in het ziekenhuis tot 30 dagen na de operatie (figuur 6). In de prehabilitatiegroep had 6,6% (17/257) van de patiënten een heropname ten opzichte van 7,9% (20/253) van de patiënten in de controlegroep (RR 0,82; 95%BI: 0,44 tot 1,54;  $p=0,54$ ).

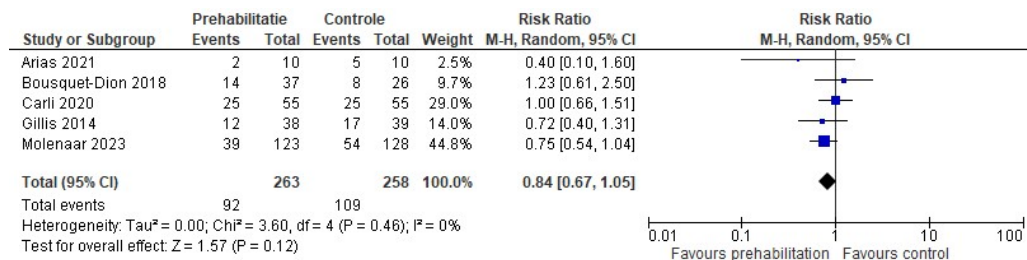


Figuur 6. Heropnames tot 30 dagen na de operatie

#### Milde en matig ernstige complicaties

##### Patiënten met ten minste 1 complicatie (30 dagen)

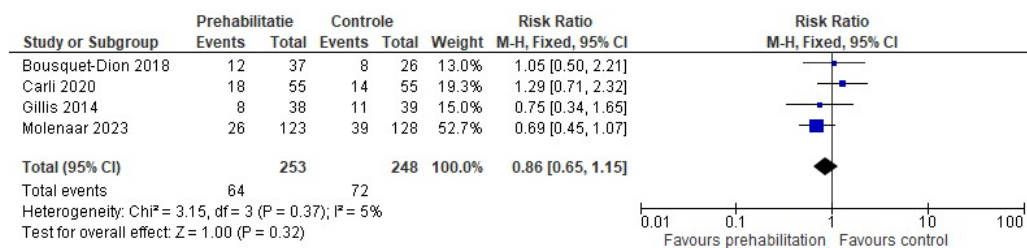
Van 5 RCT's zijn de gegevens gepoold van alle patiënten met ten minste 1 complicatie, ongeacht de ernst van de complicatie (figuur 7). In de groep die prehabilitatie kreeg, had 35% (92/263) van de patiënten ten minste 1 complicatie ten opzichte van 42% (109/258) in de controlegroep, RR 0,84 (95%BI: 0,67 tot 1,05).



Figuur 7. Patiënten met ten minste 1 complicatie (30 dagen)

#### *Patiënten met milde tot matig ernstige complicaties*

In 4 RCT's werden milde tot matig ernstige complicaties gerapporteerd op basis van de CD classificatie of CCI (figuur 8). In de groep die prehabilitatie kreeg, had 25% (64/253) van de patiënten ten minste 1 milde of matig ernstige complicatie ten opzichte van 29% (72/248) in de controlegroep, RR 0,86 (95%BI: 0,65 tot 1,15).



Figuur 8. Patiënten met milde tot matig ernstige complicaties (patiënten met een complicatie CD &lt;III of CCI &lt;26,2)

## 5.4 Lopende studies

Er zijn zeven lopende studies gevonden die zijn beschreven in bijlage 3.

Er zijn 2 grotere RCT's die worden uitgevoerd bij patiënten met een bredere indicatie: één studie wordt in Nederland uitgevoerd en is een stepped-wedge cluster (multicenter) RCT (F4S PREHAB trial) waarbij multimodale prehabilitatie wordt vergeleken met gebruikelijke zorg bij patiënten die electieve hoge impact chirurgie ondergaan vanwege verschillende indicaties waaronder colorectaal carcinoom. Eén studie wordt uitgevoerd in Engeland (WesFit) bij patiënten die grote abdominale chirurgie ondergaan vanwege kanker. Het is niet duidelijk of er ook specifiek naar kwetsbare patiënten wordt gekeken en of patiënten met een colorectaal carcinoom als subgroep worden meegenomen.

Eén RCT wordt in Hongarije uitgevoerd, één RCT in Spanje en één pilot RCT in Canada met een vergelijking tussen de interventie en standaardzorg die (grotendeels) overeenkomt met de PICOT. De studiepopulaties van deze studies komen echter waarschijnlijk niet volledig overeen, omdat er niet specifiek naar kwetsbare patiënten met colorectaal carcinoom wordt gekeken.

Daarnaast wordt er nog een RCT verricht in Engeland (SPECS) bij patiënten met operatie voor colorectaal carcinoom of levermetastasen en een RCT in Ierland bij patiënten met abdominale maligniteiten met peritoneale uitbreiding, waaronder colorectaal carcinoom. Deze studies geven waarschijnlijk geen informatie specifiek over patiënten met colorectaal carcinoom stadium 1 t/m 3.

## 6 Vaststellen eindbeoordeling 'stand van de wetenschap en praktijk'

### 6.1 Bespreking van relevante aspecten

#### 6.1.1 *Positionering en claim*

Een operatie van colorectaal carcinoom gaat gepaard met een groot risico op postoperatieve complicaties en achteruitgang van de conditie en zelfstandig functioneren van patiënten.<sup>[6-10]</sup> Het herstel van functioneren kan bij ouderen maanden duren en is vaak niet tot het niveau van voor de operatie.<sup>[11, 12]</sup> Om de uitkomsten van colorectale chirurgie te verbeteren is de aandacht in de afgelopen jaren verschoven van de verbetering van chirurgische en anesthesiologische technieken en de ontwikkeling van perioperatieve ERAS-protocollen naar het preoperatief optimaliseren van de gezondheidstoestand van de patiënt.

De standaard preoperatieve zorg bij een geplande operatie voor colorectaal carcinoom bestaat uit een preoperatieve screening van de gezondheidstoestand van een patiënt en het inschatten van het risico op postoperatieve complicaties.<sup>[23, 24]</sup> Patiënten worden op indicatie behandeld voor ondervoeding, comorbiditeit, stoppen met roken en alcohol, en kwetsbaarheid om het postoperatieve risico te verminderen.<sup>[20-22, 24]</sup> Bij multimodale prehabilitatie krijgen alle patiënten een gestructureerd programma aangeboden, bestaande uit meerdere preoperatieve modaliteiten namelijk trainen, voedingsadviezen afgestemd op het trainen en psychologische begeleiding, eventueel aangevuld met onderdelen van de standaard preoperatieve zorg. De verschillende modaliteiten worden op maat en op elkaar afgestemd aangeboden gedurende een aantal weken voor de operatie. Hiermee wordt beoogd om de gezondheidstoestand van patiënten te optimaliseren door behandeling van alle patiëntgebonden modificeerbare risicofactoren, en daarmee het risico op postoperatieve complicaties verder te verminderen.

Deze beoordeling is gericht op patiënten met een slechte gezondheidstoestand en een hoog risico op complicaties of functionele achteruitgang na de operatie. Bij deze patiëntengroep is immers de meeste winst van een dergelijk programma te behalen.

De claim is dat multimodale prehabilitatie bij volwassen hoog risico patiënten met een geplande operatie voor colorectaal carcinoom de kans op ernstige postoperatieve complicaties vermindert en leidt tot sneller herstel na de operatie en betere kwaliteit van leven ten opzichte van standaard of gebruikelijke preoperatieve zorg.

#### 6.1.2 *Werkingsmechanisme*

Multimodale prehabilitatie richt zich op verschillende preoperatieve risicofactoren van een patiënt die mogelijk geassocieerd zijn met een verhoogd risico op postoperatieve complicaties en een vertraagd herstel na colorectale chirurgie.<sup>[27]</sup> De verschillende componenten van de interventie zouden elkaar kunnen versterken.<sup>[13, 27]</sup> Het effect van fysiotherapie kan bijvoorbeeld vergroot worden door het innemen van voldoende eiwitten.<sup>[27, 33]</sup> Prehabilitatie wordt voorafgaand aan de operatie en niet na de operatie toegepast,<sup>[27, 32]</sup> omdat fitte patiënten een operatie beter zouden doorstaan (better in, better out). Ook zijn patiënten na de operatie meestal in een slechtere conditie en mogelijk minder gemotiveerd om deel te nemen aan een prehabilitatieprogramma dan voor de operatie. Daarnaast hebben patiënten tijd voor de operatie door de wachttijd voor een operatie.

#### 6.1.3 *Effecten*

Op basis van de beschikbare RCT's is niet aangetoond dat multimodale prehabilitatie tot minder ernstige postoperatieve complicaties leidt. De resultaten wijzen niet op een klinisch relevante afname van het risico op ernstige complicaties na multimodale prehabilitatie, maar het bewijs is van zeer lage kwaliteit. Ook is het onzeker of multimodale prehabilitatie tot sneller herstel na een colorectale operatie leidt. Omdat geen van de studies zelfstandig functioneren rondom de operatie heeft onderzocht, is deze uitkomst beoordeeld aan de hand van de surrogaat uitkomstmaat functionele

loopsnelheid. De RCT's lieten op 4 weken geen eenduidige resultaten zien voor herstel en verschil in loopsnelheid ten opzichte van de uitgangswaarde. Op 8 weken lijkt de loopsnelheid na prehabilitatie sneller te herstellen en groter ten opzichte van baseline, maar het bewijs is van zeer lage kwaliteit. Het effect van prehabilitatie op de functionele loopsnelheid op de langere termijn is in de studies niet onderzocht. Ten slotte zijn er geen aanwijzingen dat multimodale prehabilitatie tot een verbetering van de kwaliteit van leven leidt. Het betreft bewijs van lage kwaliteit.

#### 6.1.4 Overige overwegingen

- Richtlijnen

Nationale en internationale richtlijnen doen geen of geen sterke aanbeveling om prehabilitatie voorafgaand aan colorectale chirurgie in te zetten, omdat er nog onvoldoende bewijs is voor de effectiviteit.<sup>[5, 30, 26, 34, 35]</sup> Ze adviseren daarom om meer onderzoek te verrichten. In de Nederlandse praktijk wordt prehabilitatie bij steeds meer indicaties ingezet. Ook neemt het aantal centra dat prehabilitatie invoert toe. Daarnaast is er recent een standpunt gepubliceerd, waarin door de beroepsgroep wordt beschreven hoe multimodale prehabilitatie uit zou moeten zien als het aangeboden wordt.<sup>[28]</sup> Het standpunt heeft als doel uniformiteit van de programma's in onderzoeksverband te bevorderen en de kwaliteit van de programma's te borgen en doet geen uitspraak over de effectiviteit van dergelijke programma's.

- Passend onderzoek en lopende studies

De ideale studie-opzet voor het beoordelen van de effectiviteit van multimodale prehabilitatie is een gerandomiseerde studie. Er zijn vijf RCT's gevonden (Gillis et al., 2014;<sup>[32]</sup> Bousquet-Dion et al., 2018;<sup>[53]</sup> Carli et al., 2020;<sup>[54]</sup> Arias et al., 2021;<sup>[64]</sup> Molenaar et al., 2023,<sup>[65]</sup> waarvan vier studies rapporteerden over de cruciale uitkomsten.<sup>[32, 53, 54, 65]</sup> Hiervan hadden drie studies een studiepopulatie die niet volledig overeenkwam met de doelpopulatie, omdat ook patiënten zonder hoog risico werden geïncludeerd.<sup>[32, 53, 27]</sup> Daarnaast kregen in drie van de vier studies patiënten rehabilitatie in beide groepen of de controlegroep.<sup>[32, 53, 54]</sup> Beide punten hebben er mogelijk toe geleid dat de gevonden effecten een onderschatting zijn van de werkelijke effecten.

Er zijn veel lopende gerandomiseerde studies gevonden die de effectiviteit van multimodale prehabilitatie onderzoeken bij abdominale of colorectale chirurgie, waardoor er op korte termijn meer gegevens beschikbaar zullen komen. Geen van de studies lijkt echter een populatie van alleen hoog risico patiënten te includeren.

- Mogelijke nadelen

Multimodale prehabilitatie wordt gedurende een aantal weken verricht in de wachttijd voor de operatie en zou kunnen leiden tot uitstel van de operatie. In het Nederlandse standpunt van de beroepsgroep staat dat het de voorkeur verdient om het programma te voltooien, ook indien er eerder operatieruimte beschikbaar is.<sup>[28]</sup> In drie studies die hierover rapporteerden was in de multimodale prehabilitatie groep de duur tot de operatie langer (Gillis et al., 2014;<sup>[32]</sup> Bousquet-Dion et al., 2018;<sup>[53]</sup> Carli et al., 2020<sup>[54]</sup>), maar dit was niet statistisch significant. De mediane duur tot de operatie voldeed na prehabilitatie in deze drie RCT's wel aan de maximale duur van 6 weken volgens het SONCOS normeringrapport.<sup>[29]</sup>

Een ander mogelijk nadeel van prehabilitatie is dat het belastend kan zijn voor hoog risico patiënten, zeker voor de kwetsbare ouderen.<sup>[30, 31]</sup> Patiënten krijgen nog meer informatie te verwerken in een moeilijke periode waarin zij reeds slecht nieuws en veel informatie krijgen.<sup>[31]</sup> Daarnaast is een prehabilitatieprogramma intensief met frequente bezoeken aan verschillende hulpverleners.

#### 6.1.5 Afweging relevante aspecten

Multimodale prehabilitatie is een intensief programma bij patiënten die recent een slechte diagnose hebben gehad met inzet van meerdere hulpverleners en financiële middelen. Deze inzet vermeerderd als de interventie bij meerdere indicaties zal worden toegepast. Deze interventie zou daarom alleen moeten worden ingezet indien het ook

tot klinisch relevante verbetering op voor patiënten relevante uitkomsten na de operatie leidt.

Op basis van de beschikbare evidence is het zeer onzeker of multimodale prehabilitatie leidt tot minder ernstige postoperatieve complicaties of een sneller herstel bij hoog risico patiënten na een geplande operatie voor colorectaal carcinoom. Daarnaast zijn er geen aanwijzingen dat multimodale prehabilitatie de kwaliteit van leven verbetert. Op basis van deze bevindingen concluderen we dat de effectiviteit van multimodale prehabilitatie niet is aangetoond. Dit wordt ook aangegeven in de richtlijnen. Lopende studies zullen op korte termijn gegevens opleveren over de effectiviteit van multimodale prehabilitatie bij colorectaal carcinoom. Deze studies includeren zowel patiënten met een hoog risico als patiënten met een minder hoog risico op een gecompliceerd postoperatief beloop, net als de studies die betrokken zijn bij de huidige beoordeling. De op dit moment beschikbare studies wijzen niet in de richting van een klinisch relevant effect op complicaties. Mogelijk is een relevante afname in het complicatierisico wel te behalen in een hoog risico populatie. Om dat aan te kunnen tonen is aanvullend gerandomiseerd onderzoek gewenst naar de effectiviteit van multimodale prehabilitatie specifiek bij patiënten met een hoog risico op postoperatieve complicaties en achteruitgang. Hierbij dienen duidelijke in- en exclusiecriteria opgesteld te worden, zodat alleen patiënten met een hoog risico op postoperatieve complicaties geselecteerd worden, maar patiënten waarbij geen winst meer van prehabilitatie verwacht wordt zijn uitgesloten.

*Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)*

Het conceptstandpunt hebben wij ter advisering aan de Wetenschappelijke Adviesraad voorgelegd op 9 oktober 2023. De WAR ondersteunt de conclusie van het conceptstandpunt.

## 6.2 Conclusie

Wij concluderen dat multimodale prehabilitatie niet beschouwd kan worden als effectieve behandeling bij hoog risico patiënten met een in opzet curatieve resectie van colorectaal carcinoom.

Deze interventie voldoet bij de genoemde indicatie daarom niet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Gevolg hiervan is dat multimodale prehabilitatie bij hoog risico patiënten met een in opzet curatieve resectie van colorectaal carcinoom niet behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.





## 7 Beoordelingsproces en standpunt

### 7.1 Raadpleging partijen

Vanwege hun praktische kennis van en ervaring met het onderwerp hebben wij de volgende partijen op verschillende momenten in het beoordelingstraject geconsulteerd, te weten:

- Nederlandse Federatie van Kankerpatiënten Organisaties (NFK) / Stichting Darmkanker;
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVVH);
- Nederlandse Internisten Vereniging (NIV);
- Nederlandse Vereniging voor Oncologie (NVMO);
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (NVKG);
- Nederlandse Vereniging voor Maag-Darm-Leverziekten (NVMDL);
- Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA);
- Landelijke Vereniging Medische Psychologie (LVMP);
- Vereniging voor Sportgeneeskunde (VSG);
- Koninklijk Nederlands Genootschap Fysiotherapie (KNGF);
- Nederlandse Vereniging van Diëtisten (NVD);
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN).

#### 7.1.1 Voortraject

We hebben de conceptclaim en PICOT, inclusief uitkomstmaten, klinische relevantiegrenzen en het passend onderzoeksprofiel op 23 maart 2023 schriftelijk ter consultatie voorgelegd aan de betrokken partijen. Naar aanleiding van de reacties hebben we de concept PICOT aangepast en een aanvullend overleg met de partijen op 20 juni 2023 gehad om de wijzigingen te bespreken. Vervolgens is de definitieve PICOT vastgesteld. Een belangrijke verandering ten opzichte van de concept PICOT was dat als doelgroep niet algemene patiënten zijn genomen maar patiënten met een hoog risico op complicaties en vertraagd herstel na de operatie. Daarnaast is de cruciale uitkomst 'snelheid van herstel' aangepast naar 'tijd tot herstel van zelfstandig functioneren'.

#### 7.1.2 Consultatie conceptstandpunt

Het conceptstandpunt hebben wij ter consultatie voorgelegd aan genoemde partijen. Een reactie daarop hebben wij ontvangen van alle partijen. Daarnaast hebben de Dutch Society of Colorectal Surgery en Stichting Fit4Surgery op eigen initiatief gereageerd op het concept-standpunt.

Hierna hebben wij de reacties van partijen per onderwerp samengevat en voorzien van ons commentaar daarop. In bijlage 7 is de integrale tekst van de ontvangen reactie opgenomen.

#### **P – Patiëntenpopulatie: definitie en implicatie voor bewijslast**

Meerdere partijen geven commentaar op de gedefinieerde patiëntenpopulatie. De NVA en Stichting Fit4Surgery merken op dat hoog risico gedefinieerd is als ASA-klasse 3 of hoger en dat dit waarschijnlijk een te smalle definitie is. De NVKG stelt dat een goede definitie van kwetsbaarheid van de oudere patiënt mist en in de P een aantal zaken niet zijn meegenomen die wel relevant zijn voor de oudere kwetsbare patiënt. Zo wordt in de CFS niet gekeken naar het cognitieve en het sociale domein en mist screening op aanwezigheid van sarcopenie.

De NVVH en Stichting Fit4Surgery vermelden in hun reactie dat door het meenemen van studies die niet alleen hoog risico patiënten betreffen de bewijslast laag is. Volgens de NVVH is deze mogelijkheid niet tijdens het vooroverleg met partijen besproken. Stichting Fit4Surgery begrijpt niet dat met de partijen voor kwetsbare patiënten als doelgroep is gekozen, terwijl de geselecteerde studies algemene patiënten includeerden. Verder geeft Stichting Fit4Surgery aan dat niet is

beargumenteerd is waarom in de PICOT voor hoog risico patiënten is gekozen en pleit voor prehabilitatie bij alle patiënten.

#### *Reactie Zorginstituut Nederland*

Voor de beoordeling van de effectiviteit wordt de P van de PICOT gedefinieerd als de populatie waarbij de interventie potentieel effect heeft en niet op basis van de beschikbare studies. Hiervoor hebben wij tijdens de consultatie van de PICOT partijen om input gevraagd en aanpassingen afgestemd (zie paragraaf 7.1.1). Hoog risico patiënten zijn als doelgroep gekozen, omdat prehabilitatie juist bij deze patiënten de slechtere gezondheidstoestand kan verbeteren door optimalisatie van risicofactoren. Bij de hoog risico groep is waarschijnlijk de meeste winst te behalen, terwijl prehabilitatie minder effect zal hebben bij fitte patiënten in verder goede gezondheid.

Hoog risico is breder gedefinieerd dan alleen op basis van de ASA-score. Zoals in het standpunt staat beschreven wordt onder hoog risico een hoog risico op postoperatieve complicaties en functionele achteruitgang verstaan. Hoog risico wordt daarbij gedefinieerd als een ASA-score  $\geq 3$  en/of lage cardiorespiratoire fitheid (bijv. anaerobe drempel  $< 11$  ml O<sub>2</sub>/kg/min) en/of kwetsbaarheid (bijvoorbeeld Clinical Frailty Scale (CFS)  $\geq 4$ ; Groningen Frailty Indicator (GFI)  $\geq 4$ ; Geriatric 8 (G8)-vragenlijst  $\leq 14$ )). In de genoemde schalen is mobiliteit en gewichtsverlies meegenomen, maar inderdaad niet specifiek verlies van spiermassa. Sociale en psychische toestand zijn onderdeel van de GFI. Wij hebben ervoor gekozen om een brede definitie van hoog risico te hanteren waardoor wij niet op voorhand studies zouden moeten excluderen waarin een andere definitie van kwetsbaarheid dan ASA  $\geq 3$  gebruikt is. Voor toekomstig onderzoek is het ons inziens wel van belang dat er een gedragen en eenduidige definitie van hoog risico wordt geformuleerd.

Ten aanzien van de consequenties voor de bewijslast is er, onafhankelijk van de gehanteerde definitie van een hoog risico populatie, beperkt onderzoek gedaan naar deze groep patiënten. De meeste gevonden studies includeerden ook patiënten zonder hoog risico. Alleen bij de uitkomst 'ernstige complicaties' is gedowngraded voor het niet volledig overeenkomen van de studiepopulatie (ook inclusie van niet hoog risico patiënten) met de PICOT, omdat dit kan hebben geleid tot een onderschatting van het werkelijke effect. De gepoolde effectschatter (RR = 0,81) in de gemengde hoog- en niet hoog risico populatie is kleiner is dan het vooraf gedefinieerde klinisch relevante verschil (RR  $< 0,75$ ). Bij hoge kwaliteit van bewijs zou dit leiden tot de conclusie dat prehabilitatie niet effectief is. Wij hebben door het downgraden duidelijk willen maken, dat we niet met voldoende zekerheid kunnen zeggen dat prehabilitatie niet effectief is. De effectschatter is immers mogelijk een onderschatting van het werkelijke effect. Het kan zijn dat prehabilitatie in de gedefinieerde hoog risico groep wél leidt tot een klinisch relevant effect. Daarmee is de verlaging van de kwaliteit van bewijs niet negatief van invloed geweest, maar laat juist ruimte voor onze conclusie dat er mogelijk een klinische relevante afname van ernstige complicaties in de hoog risico groep is te behalen.

#### **I en C – Multimodale prehabilitatie en standaard of gebruikelijke zorg**

Verschillende partijen (NVA, NVD en Stichting Fit4Surgery) benadrukken dat prehabilitatie geen verzameling is van bestaande zorg aangevuld met training. Het is een uitgebreidere aanpak bestaande uit een combinatie van vijf pijlers, namelijk hoog intensieve gesuperviseerde training, eiwit- en vitaminesuppletie ter ondersteuning van training, mentale ondersteuning, een stoppen met roken programma en correctie van anemie. Deze wijken af van de standaard zorg en zijn op elkaar zijn afgestemd met als doel elkaar te versterken. Stichting Fit4Surgery geeft aan dat alle vijf pijlers essentieel zijn en dat prehabilitatie daarom niet verschillende soorten interventies kan omvatten zoals in de conceptduiding staat. Deze vijf pijlers worden binnen de standaardzorg niet toegepast (training, eiwit en vitaminesuppletie ter ondersteuning van het trainen en mentale begeleiding) of er is onvoldoende aandacht voor (stoppen met roken en behandeling van anemie).

De NIV/MVMO maakt bij de PICOT de kanttekening dat er alleen naar multimodale interventies is gekeken terwijl een unimodale interventie (alleen lichaamsbeweging / sporten / fysio achtige interventie) ook meegenomen zou kunnen worden als je ervan uitgaat dat ERAS veelal de rest dekt.

De Stichting Darmkanker geeft aan dat de huidige zorg en begeleiding zowel in de beginfase van het behandeltraject als in de eindfase van het behandeltraject onvoldoende is. De zorg die wordt aangeboden verschilt per ziekenhuis en een geprotocolleerd prehabilitatieprogramma kan de zorg verbeteren. De NVA geeft aan dat in de conceptduiding een aantal zaken onder standaardzorg bij screening anesthesiologie genoemd staan, die niet alle correct zijn. Zo wordt er bij de anesthesiologische screening niet standaard gescreend op ondervoeding, kwetsbaarheid en oorzaken van anemie.

#### *Reactie Zorginstituut Nederland*

In het rapport wordt prehabilitatie niet als verzameling van bestaande zorg beschouwd, maar als een gestructureerd programma waarin meerdere interventies - naast onderdelen van de standaardzorg - op maat worden aangeboden aan patiënten. Hierbij beschouwen we de drie genoemde pijlers, namelijk training, eiwit en vitaminesuppletie ter ondersteuning van trainen en mentale begeleiding, als "interventies aanvullend op standaardzorg", omdat deze zorg niet wordt aanbevolen in richtlijnen. De twee pijlers stoppen met roken en behandeling van anemie zijn onderdelen van standaardzorg, omdat deze zorg in de richtlijnen Perioperatieve pulmonale complicaties en Bloedtransfusiebeleid wordt aanbevolen en reeds op indicatie bij patiënten zou moeten worden toegepast. Dat geldt ook voor de behandeling van comorbiditeit, zoals diabetes en kwetsbaarheid, die worden aanbevolen in de richtlijnen Diabetes en Behandeling kwetsbare ouderen bij chirurgie. De reacties van de NVA en Stichting Fit4Surgery geven aan dat een deel van de aanbevolen zorg alleen op indicatie of beperkt aan patiënten wordt verleend. Stichting Darmkanker geeft aan dat de kwaliteit van zorg onvoldoende is. Hieruit leiden we af dat de richtlijnen niet altijd goed zijn geïmplementeerd. We zijn het eens met Stichting Darmkanker dat opname van zorg die wordt aanbevolen in een gestructureerd zorgpad of een geprotocolleerd programma implementatie kan bevorderen en de zorg kan verbeteren.

Voor de omschrijving van de interventie in de PICOT zijn wij naast het standpunt Prehabilitatie ook uitgegaan van de internationale literatuur, waarbij de samenstelling van multimodale prehabilitatieprogramma's varieert met of zonder supervisie en betrokkenheid van verschillende zorgverleners op locatie of thuis. We hebben daarom een bredere definitie geformuleerd en net als in de Cochrane review van Molenaar et al., 2022<sup>[27]</sup> als voorwaarde gesteld dat ten minste twee van deze drie interventies onderdeel moeten zijn van het prehabilitatieprogramma omdat het om *multimodale* prehabilitatie gaat, waarbij interventies op elkaar zijn afgestemd en elkaar kunnen versterken zoals meerdere partijen benadrukken. We hebben unimodale interventies om die reden niet meegenomen.

Naar aanleiding van de reacties hebben we de beschrijving van multimodale prehabilitatie op meerdere punten in het rapport aangepast naar een gestructureerd programma van meerdere op elkaar afgestemde preoperatieve interventies die eventueel zijn aangevuld met onderdelen van standaard preoperatieve zorg en op maat worden aangeboden aan patiënten. Daarnaast is de beschrijving van de standaard preoperatieve zorg aangepast en wordt vermeld dat patiënten op indicatie worden doorverwezen bij verdenking op hoog risico op ondervoeding of kwetsbaarheid en worden doorverwezen voor analyse van anemie.

#### **O – uitkomsten en uitkomstmaten**

De NVKG geeft aan dat de gekozen uitkomstmaten zoals 6MWT niet altijd geschikt zijn voor de oudere kwetsbare patiënten.

Stichting Fit4Surgery geeft aan dat de belangrijke uitkomst IC opname is ondergesneeuwd en dat de focus ligt op opnameduur terwijl het cruciale verschil vooral lijkt te liggen in de zorg die patiënten nodig hebben na hun ziekenhuisopname. Dit laatste is volgens Stichting Fit4Surgery niet voldoende meegenomen. Als laatste geeft Stichting Fit4Surgery aan dat niet alleen ernstige maar alle complicaties dienen te worden meegenomen als uitkomstmaat, omdat prehabilitatie vooral invloed heeft op niet-chirurgische complicaties.

#### *Reactie Zorginstituut Nederland*

De uitkomstmaten die zijn gekozen om de patiëntrelevante uitkomst snelheid van herstel na de operatie te meten hebben betrekking op (herstel van) zelfstandig functioneren, bijvoorbeeld activiteiten dagelijks leven (ADL). Omdat deze uitkomstmaten echter in geen van de studies werd gerapporteerd, is de vooraf gedefinieerde surrogaatuitkomst 6MWT als beste benadering hiervoor in de beoordeling meegenomen. Dit is voorgelegd aan partijen tijdens een bijeenkomst naar aanleiding van de consultatie van de PICOT. Van de voorgestelde uitkomstmaten die zijn besproken, werd 6MWT veelal als het meest relevant voor patiënten beschouwd.

Bij onze duidingen wordt voor de besluitvorming onderscheid gemaakt tussen cruciale en belangrijke patiëntrelevante uitkomsten. Alleen indien er op basis van de cruciale uitkomsten geen eenduidig antwoord kan worden gegeven op de uitgangsvraag, worden belangrijke uitkomsten meegenomen in de besluitvorming. Prehabilitatie is een intensief programma met potentieel inzet van veel middelen en personeel, dat alleen aangeboden zou moeten worden indien het gepaard gaat met klinisch relevante effecten op cruciale uitkomsten voor de patiënt. We zijn hebben daarom ernstige complicaties die behandeld moeten worden met chirurgische, radiologische of endoscopische interventies of levensbedreigend zijn als cruciale uitkomst gedefinieerd. Het gaat om zowel chirurgische als medische complicaties. Dit is afgestemd met de partijen tijdens de consultatie van de PICOT en passen we achteraf niet meer aan. Tijd tot ontslag en milde/matige ernstige complicaties zijn als belangrijke uitkomsten gedefinieerd. IC opname en opnameduur zijn wel beschreven in het rapport als uitkomstmaten bij tijd tot ontslag naar huis. Aantal dagen herstellzorg na de ziekenhuisopname tot ontslag naar huis is ook gedefinieerd als uitkomstmaat, maar helaas heeft geen van de studies ander zorggebruik dan aantal dagen ziekenhuisopname of heropnames gerapporteerd.

#### **Passend onderzoek en inclusie studies**

De NVvH en Stichting Fit4Surgery geven aan dat niet alle gerandomiseerde studies zijn meegenomen in de analyse. Zij benoemen hierbij de studie van Berkel et al. (2022).<sup>[66]</sup> De NVvH, NVD en Stichting Fit4Surgery geven aan dat naast RCT's ook observationele cohort studies of studies met een emulated target trial design kunnen worden meegenomen. De NVD betoogt dat real world onderzoek zoals prospectieve cohort studies kunnen bijdragen aan de bewijskracht voor de effectiviteit en de implementatie van een complexe interventie als prehabilitatie. Volgens Stichting Fit4Surgery heeft prehabilitatie op basis van de literatuur een duidelijk pathofysiologisch mechanisme. Een RCT kan tot een ethisch dilemma leiden of langer duren, omdat patiënten in de controlegroep niet kunnen deelnemen aan de trainingsprogramma's. Voor deze logische behandeling met variabele interventies is niet alleen onderzoek nodig om de effectiviteit aan te tonen, maar ook om werkmethode door te ontwikkelen. Zij stellen daarom innovatie- en implementatieonderzoek voor.

#### *Reactie Zorginstituut Nederland*

De aangehaalde gerandomiseerde studie van Berkel et al. (2022) betreft een studie naar een unimodale interventie (fysieke training).<sup>[66]</sup> Conform de PICOT hebben we alleen gerandomiseerde studies meegenomen die multimodale prehabilitatie hebben onderzocht.

Voor de beoordeling van de kwaliteit van het bewijs gebruiken wij de GRADE methode. Bij GRADE vormen RCT's het startpunt voor het bepalen van de effectiviteit van

therapeutische interventies. Een RCT met goede opzet en uitvoering geeft in principe de minste kans op vertekening en het meeste vertrouwen in de schatting van het effect. Observationeel onderzoek heeft als nadeel dat er meer kans is op onder- of overschatting van de effectiviteit. Indien studies met een dergelijk design worden meegenomen, zal naar alle waarschijnlijkheid de bewijslast niet omhoog gaan en daarmee de conclusies niet veranderen. Omdat er meerdere RCT's beschikbaar waren, hebben wij de resultaten van observationele studies niet meegenomen in onze beoordeling. Implementatie-onderzoek zoals voorgesteld volgt nadat de effectiviteit voldoende is aangetoond. Een uitgebreide beschrijving van het beoordelingskader met het onderwerp 'passend onderzoek' kunt u vinden in de 'Beoordeling 'stand van de wetenschap en praktijk''.<sup>[1]</sup>

De genoemde argumenten om niet een RCT uit te voeren gaan vooral over de haalbaarheid. Het niet kunnen aanbieden van prehabilitatie in de controlegroep zien wij niet als een ethisch dilemma, omdat de effectiviteit van prehabilitatie nog niet is aangetoond.

### **Mogelijke nadelen prehabilitatie**

De NVVH, NVD, NVA en Stichting Fit4Surgery geven aan dat er geen onderbouwing is voor de in het standpunt beschreven mogelijke nadelen van prehabilitatie. Hierbij worden mogelijke uitstel van de operatie en belasting voor patiënten benoemd. Dit zijn aannames die niet worden onderbouwd met literatuur of praktijk. Volgens de NVVH en Stichting Fit4Surgery heeft Molenaar et al. (2023)<sup>[65]</sup> aangetoond dat er geen wetenschappelijk bewijs is voor het uitstellen van een operatie tot 8 weken na de diagnose. Prehabilitatie vindt 3-4 weken na de diagnose plaats, waarmee voldaan wordt aan de SONCOS normen. De NVD en Stichting Fit4Surgery geven aan dat hoewel prehabilitatie uitdagend kan zijn, patiënten deelname aan het programma waarderen en meer zelfvertrouwen en regie over de eigen zorg ervaren.

### *Reactie Zorginstituut Nederland*

In ons standpunt staat vermeld dat een mogelijk nadeel kan zijn dat multimodale prehabilitatie tot verlenging van de duur tot de operatie kan leiden en dat het programma binnen de maximale termijn van 6 weken volgens het SONCOS normeringsrapport dient plaats te vinden. We zijn het eens dat een programmaduur van 3-4 weken binnen 6 weken zou moeten passen, maar in het Standpunt Prehabilitatie staat dat indien er operatieruimte beschikbaar komt voordat het prehabilitatieprogramma is afgemaakt, het de voorkeur verdient om het programma te voltooien. Ook wordt gesteld dat een langere prehabilitatieduur (langer dan 3-4 weken) geen nadelig effect lijkt te hebben op de oncologische behandeling. Hierbij wordt verwezen naar de systematische reviews van Molenaar et al. (2021)<sup>[67]</sup> en Franssen et al. (2021)<sup>[68]</sup>. Molenaar et al. (2021) laat zien dat in internationale richtlijnen de aanbevolen duur tot behandeling bij colorectaal carcinoom varieert van 2 tot 7 weken en berust op expert opinion.<sup>[67]</sup> Beide studies hebben literatuuronderzoek gedaan naar de associatie van het behandelinterval en uitkomsten van colorectaal carcinoom zoals overleving en ziektespecifieke overleving.<sup>[67, 68]</sup> Hieruit blijkt dat de gebruikte definities van het behandelinterval en uitkomsten in de literatuur heterogeen zijn. De beschikbare studies rapporteren tegenstrijdige resultaten namelijk geen associatie, een negatieve associatie of een U-vormige associatie tussen het behandelinterval en uitkomsten. Concluderend is het nog niet duidelijk wat het ideale behandelinterval is en of het effect van uitstel van de operatie tot 8 weken veilig is. Verder hebben we vermeld in het rapport dat na multimodale prehabilitatie de duur tot de operatie langer was in drie studies die hierover rapporteerden (Gillis et al., 2014;<sup>[32]</sup> Bousquet-Dion et al., 2018;<sup>[53]</sup> Carli et al., 2020<sup>[54]</sup>), maar dit was niet statistisch significant. De mediane duur tot de operatie voldeed na prehabilitatie in deze drie RCT's wel aan de maximale duur van 6 weken volgens het SONCOS normeringsrapport.<sup>[29]</sup>

Het genoemde mogelijke nadeel dat het intensieve programma belastend kan zijn voor patiënten is gebaseerd op 2 referenties. In de richtlijn Behandeling kwetsbare ouderen bij chirurgie staat in Module 7 Colorectaal carcinoom postoperatief herstel in de

overwegingen dat prehabilitatie mogelijk voor sommige ouderen een grote belasting kan zijn.<sup>[30]</sup> Daarnaast staan in het commentaar van Giles et al. (2019) in de BMJ mogelijke nadelen van prehabilitatie beschreven, o.a. de extra hoeveelheid informatie die een patiënt met een nieuwe diagnose colorectaal carcinoom krijgt te verwerken.<sup>[31]</sup> Deze onderbouwing staat in het rapport in hoofdstuk 3 en is nu ook toegevoegd in hoofdstuk 6.

Wij vinden het belangrijk om naast aandacht voor de mogelijke gunstige effecten, ook eventuele ongunstige effecten te benoemen.

### **Werkingsmechanisme**

Stichting Fit4Surgery geeft aan dat het alleen zin heeft om een programma als prehabilitatie vóór de operatie uit te voeren. Om die reden vindt Stichting Fit4Surgery het noemen van een postoperatieve interventie en kwesties met betrekking tot motivatie niet ter zake doen waarbij verwezen wordt naar de studie van Van der Velde et al. (2023).<sup>[69]</sup>

#### *Reactie Zorginstituut Nederland*

In onze beoordeling zijn internationale studies opgenomen die een vergelijking maken tussen prehabilitatie of rehabilitatie, waarbij een vergelijkbare interventie na de operatie wordt aangeboden (Gillis et al. (2014)<sup>[32]</sup>, Bousquet-Dion et al. (2018)<sup>[53]</sup> en Carli et al. (2020)<sup>[54]</sup>). We hebben daarom onder het werkingsmechanisme uitgelegd waarom een interventie voor de operatie de voorkeur zou kunnen hebben boven een interventie na de operatie. We hebben ons hiervoor o.a. gebaseerd op de Cochrane systematische review van Molenaar, et al. (2022)<sup>[27]</sup>, waarin dit staat beschreven. Van der Velde, et al (2023) heeft een systematische review verricht naar de belemmerende en bevorderende factoren voor deelname aan een prehabilitatieprogramma.<sup>[69]</sup> Hieruit blijkt dat lichamelijke symptomen zoals moeheid, misselijkheid en pijn, in sommige gevallen gerelateerd aan de behandeling, en psychische symptomen belemmerende factoren kunnen zijn voor deelname aan een interventie. Dit ondersteunt dat patiënten voor de operatie eerder zullen deelnemen dan na de operatie wanneer ze in een minder goede conditie zijn.

Daarom hebben wij dit in het rapport laten staan.

### **Zorgkosten**

Stichting Fit4Surgery heeft commentaar gegeven op de budgetimpactanalyse in het conceptstandpunt omdat in de berekening geen rekening is gehouden met eventuele besparingen. Dit is een te eenzijdige benadering. De berekening van het Kennisinstituut van de Federatie van Medisch Specialisten laat zien dat prehabilitatie kan leiden tot besparingen. Daarnaast worden de maatschappelijke baten niet genoemd en ook niet de voordelen op de korte en middellange termijn.

#### *Reactie Zorginstituut Nederland*

Bij een negatief standpunt kijken we in een BIA alleen naar de directe kosten en (meestal) niet naar eventuele substitutie-effecten. Daarnaast spreken we van vermeden directe uitgaven en niet van een besparing omdat de betreffende zorg niet in het basispakket zit.

### **Tekstuele aanpassingen**

ZN en de NIV/NVMO hebben een aantal suggesties voor tekstuele aanpassingen gedaan.

#### *Reactie Zorginstituut Nederland*

Wij hebben de tekstuele aanpassingen zoals voorgesteld door ZN en NIV/NVMO verwerkt.

### **Overig**

De NVA geeft aan dat bij het advies over toekomstig onderzoek in paragraaf 7.2 het belang van functionele uitkomsten (o.a. kwaliteit van leven, dagelijks functioneren)

meer benadrukt mag worden, omdat deze het meest relevant zijn voor de patiënt. Daarnaast is het mogelijk dat prehabilitatie het aantal ernstige complicaties niet reduceert, maar dat de patiënt door prehabilitatie wel sneller herstelt van die complicatie. Dat is ook relevant voor een eventuele vervolgbehandeling, zoals neoadjuvante therapie.

#### *Reactie Zorginstituut Nederland*

Het betreft een advies van de WAR, dat wij niet kunnen aanpassen. De WAR heeft geadviseerd de cruciale en belangrijke uitkomsten die voor de patiënten het meest relevant zijn in onderzoek mee te nemen, maar ook naar secundaire uitkomsten als angst en depressie en fysieke conditie te kijken.

#### **Verzoek uitstel van de duiding**

Stichting Fit4Surgery, Stichting Darmkanker, de NVD, VSG, KNGF en NVKG hebben een verzoek voor uitstel van de duiding gedaan. De voornaamste reden voor dit verzoek is dat er op dit moment een studie (n=1000 patiënten) loopt via de NZa beleidsregel innovatie. De eerste resultaten van deze studie worden in april 2024 verwacht. De partijen vragen om deze mee te nemen in de duiding, omdat zij verwachten dat de resultaten van deze lopende studie de conclusie over de effectiviteit van prehabilitatie kan veranderen. Een negatief standpunt zal ertoe leiden dat de studies die op dit moment lopen via de beleidsregel innovatie per 1 januari 2024 zullen stoppen. Ook zal het gevolg zijn dat de ziekenhuizen prehabilitatie initiatieven moeten gaan afschalen, terwijl de infrastructuur voor het onderzoek is opgezet en de daarmee gepaard gaande kosten al zijn gemaakt. Stichting Darmkanker geeft aan dat uitstel van de duiding problemen in de praktijk voorkomt, zodat patiënten die nu met de prehabilitatie aan de slag gaan niet abrupt moeten stoppen.

#### *Reactie Zorginstituut Nederland*

We hebben het onderzoeksprotocol bij Stichting Fit4Surgery opgevraagd. De genoemde lopende studie gaat naar alle waarschijnlijkheid de conclusies van het huidige standpunt niet veranderen. Hiervoor zijn de volgende redenen:

- 1) De studiepopulatie van de studie is niet een hoog risico groep, maar betreft alle patiënten die een operatie voor colorectaal carcinoom moeten ondergaan.
- 2) De studie zal niet voldoende informatie opleveren ten aanzien van de cruciale uitkomsten zoals geformuleerd in de PICOT. Uitkomsten zijn overall complicaties en ernstige complicaties met een andere afkapwaarde dan in de PICOT (CCI > 20 kan ook complicaties CD < graad 3 betreffen). Het hanteren van een andere afkapwaarde kan leiden tot een overschatting van het effect op ernstige complicaties zoals gedefinieerd in de PICOT. Dit wordt ook bevestigd door de gegevens uit de RCT van Molenaar, et al. (2023)<sup>[65]</sup>. De cruciale uitkomsten snelheid van herstel en kwaliteit van leven zijn niet opgenomen als uitkomsten en aangezien de controlegroep een historisch cohort betreft, is het niet waarschijnlijk dat resultaten op deze uitkomsten voor deze groep beschikbaar zijn.
- 3) Als gevolg van het studiedesign, namelijk een observationele vergelijkende studie met een prehabilitatie cohort dat wordt vergeleken met een historisch cohort, zal naar alle waarschijnlijkheid de bewijslast niet hoger zijn voor de cruciale uitkomst ernstige complicaties. De kwaliteit van het bewijs start bij een dergelijk design immers laag. Daarom adviseren wij een gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT) bij de hoog risico populatie uit te voeren.

## **7.2 Advies Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)**

Wij hebben het conceptstandpunt ter advisering voorgelegd aan de WAR. De WAR ondersteunt de conclusie van het conceptstandpunt.

De WAR is verder van mening dat bij toekomstig onderzoek de hoog risico populatie goed moet worden gedefinieerd om de voorliggende onderzoeksvraag te kunnen beantwoorden. De WAR geeft het advies om duidelijke in- en exclusiecriteria op te stellen, zodat alleen patiënten met een hoog risico op postoperatieve complicaties geselecteerd worden, maar patiënten die niet meer trainbaar zijn uitgesloten worden.



Daarnaast werd aangegeven dat het van belang is om naast de cruciale en belangrijke uitkomsten in het onderzoek ook angst en depressie en fysieke conditie als secundaire uitkomsten te meten. Tenslotte benadrukte de WAR dat een negatieve conclusie over de stand van de wetenschap en praktijk niet inhoudt dat de huidige standaard preoperatieve zorg niet meer gegeven zou moeten worden.

### **7.3 Standpunt Zorginstituut Nederland**

Het Zorginstituut concludeert – onder verwijzing naar de motivering in hoofdstuk 6 – dat multimodale prehabilitatie bij hoog risico patiënten met een in opzet curatieve resectie van colorectaal carcinoom niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en dat de interventie bij de betreffende indicatie niet behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

## 8 Consequenties voor de praktijk

### 8.1 Zorgverzekeraars

De verantwoordelijkheid voor een rechtmatige uitvoering van de Zorgverzekeringswet brengt voor de zorgverzekeraars met zich mee dat zij zich ervoor inspannen dat de vergoeding die zij ten laste van het basispakket doen ook in overeenstemming is met de in de regelgeving opgenomen pakketeisen.

Verzekerden ontlenen hun recht op (vergoeding van) zorg aan de zorgverzekering die zij met een zorgverzekeraar hebben gesloten. In alle zorgverzekeringen is de voorwaarde opgenomen dat zorg - wil deze onder dekking van de zorgverzekering vallen - in ieder geval moet voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Wordt vastgesteld dat bepaalde zorg bij een bepaalde indicatie wel of niet voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' dan werkt dat direct door in alle individuele zorgverzekeringen. Aanpassing van de zorgverzekeringen is daar niet voor nodig. Dat geldt ook voor het in deze duiding vervatte standpunt multimodale prehabilitatie bij patiënten met een in opzet curatieve resectie van colorectaal carcinoom. Deze behandeling kan niet worden verstrekt dan wel vergoed ten laste van de basisverzekering. Hieronder gaan wij nader in op wat wel mogelijk is vanuit de basisverzekering.

### 8.2 Patiëntenorganisaties

Multimodale prehabilitatie kan niet als afzonderlijke prestatie worden vergoed ten laste van de basisverzekering bij hoog risico patiënten met een in opzet curatieve resectie van colorectaal carcinoom.

Dit standpunt vormt echter geen beperking voor de inzet van zorgvormen die reeds onder de basisverzekering vallen en wellicht ook kunnen worden ingezet voor deze patiëntgroep.

Zorgvormen die reeds onder de basisverzekering vallen zijn bijvoorbeeld:

- \* het volgen van een stoppen-met-roken programma;
- \* diëtiëk voor zover dit een geneeskundig doel heeft (bijvoorbeeld behandeling van ondervoeding);
- \* zorg zoals klinisch psychologen die plegen te bieden, en
- \* overige geneeskundige zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden (bijvoorbeeld behandeling van eventuele comorbiditeit, begeleiding door een geriater en behandeling van bloedarmoede).

Aanspraak op deze zorgvormen kan gerealiseerd worden als aan de nadere voorwaarden is voldaan zoals gesteld in de wet- en regelgeving. Sommige onderdelen van zorg zijn bijvoorbeeld expliciet uitgesloten (de behandeling van aanpassingsstoornissen) en voor alle zorgvormen geldt dat men hier redelijkerwijs op moet zijn aangewezen. Dit betekent dat de patiënt een indicatie moet hebben alvorens aanspraak te kunnen maken op de zorgvorm (zo bestaat aanspraak op een gecombineerde leefstijlinterventie alleen voor patiënten met een BMI vanaf 25 én met een verhoogd risico op een of meer ziekten die met overgewicht samenhangen, zoals hart- en vaatziekten of diabetes type 2 en patiënten met een BMI vanaf 30).

Hoog risico patiënten met een in opzet curatieve resectie van colorectaal carcinoom komen in aanmerking voor deze zorg als wordt voldaan aan de voorwaarden van de Zorgverzekeringswet, zoals hierboven beschreven.

### 8.3 Financiële paragraaf

Hieronder ramen wij de directe uitgaven aan multimodale prehabilitatie voor volwassen hoog risico patiënten met een electieve in opzet curatieve resectie van colorectaal carcinoom zonder metastasen op afstand, indien deze zorg zou zijn

opgenomen in het basispakket. Hierbij wordt uitgegaan van een schatting van de kosten van dit gestructureerde programma.

#### *Raming budgetimpact prehabilitatie bij colorectaal carcinoom*

Voor de berekening van deze budgetimpact gaan wij ervan uit dat er jaarlijks bij circa 12.000 patiënten in Nederland de diagnose colorectaal carcinoom wordt gesteld. Van deze groep patiënten heeft 31,4% stadium I, 28,1% stadium II en 21,9% stadium III. Dit betekent dat 81,4% van de patiënten stadium I, II of III heeft. Van deze 9.768 patiënten ondergaat 95% colorectale chirurgie, oftewel 9.280 patiënten.<sup>[3]</sup> Hiervan heeft circa 20% tot 25% een hoog operatierisico.<sup>[19]</sup> Hieruit volgt dat jaarlijks tussen de 1.856 en 2.320 volwassen hoog risico patiënten in aanmerking komen voor multimodale prehabilitatie bij colorectaal carcinoom, indien deze zorg zou zijn opgenomen in het basispakket.

Om de directe kosten te kunnen berekenen, gaan wij uit van een bedrag voor multimodale prehabilitatie van € 742 per patiënt.<sup>[70]</sup> Op basis van voorgaande gegevens ramen we de directe uitgaven aan multimodale prehabilitatie, indien deze zorg zou zijn opgenomen in het basispakket, op een bedrag tussen de € 1,4 miljoen (1.856 patiënten x € 742) en € 1,7 miljoen (2.320 patiënten x € 742) per jaar. 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.

Multimodale prehabilitatie voor volwassen hoog risico patiënten met colorectaal carcinoom is geen te verzekeren prestatie. 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.

## **8.4 Evaluatie en monitoring**

Het Zorginstituut zal met belangstelling de toekomstige wetenschappelijke publicaties volgen over multimodale prehabilitatie bij patiënten met een in opzet curatieve resectie van colorectaal carcinoom. Indien de toekomstige data daar aanleiding toe geven, zullen wij een herbeoordeling overwegen.

## **8.5 Ingangsdatum standpunt**

Gebruikelijk is aan een negatief standpunt geen terugwerkende kracht te verbinden. Als datum van inwerkingtreding van het standpunt wordt in dat geval aangehouden de datum waarop het standpunt door de Raad van Bestuur van het Zorginstituut wordt vastgesteld, te weten 12 februari 2024.

## Bijlage 1 – Wet- en regelgeving

De overheid stelt de inhoud en omvang van het basispakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw) vast. In de Zvw en in de daarop gebaseerde lagere regelgeving – het Besluit zorgverzekering (Bzv) en de Regeling zorgverzekering (Rzv) – is het basispakket omschreven. De zorgverzekeraars zijn verplicht om het in de regelgeving omschreven basispakket – ook wel de te verzekeren prestaties genoemd – op te nemen in de zorgverzekeringen die zij op de markt brengen. Een interventie behoort alleen tot het te verzekeren basispakket, als deze valt onder een van de omschrijvingen in de regelgeving. In dit rapport draait het om toetsing aan de volgende artikelen.

### Artikel 10 Zorgverzekeringswet

Het krachtens de zorgverzekering te verzekeren risico is de behoefte aan: a. geneeskundige zorg, waaronder de integrale eerstelijnszorg zoals die door huisartsen en verloskundigen pleegt te geschieden.

### Artikel 2.1 Besluit zorgverzekering 2.

(...)

2. De inhoud en omvang van de vormen van zorg of diensten worden mede bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk en, bij ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg en diensten.

3. Onverminderd hetgeen is bepaald in de artikelen 2.4 tot en met 2.15, heeft de verzekerde op een vorm van zorg of een dienst slechts recht voor zover hij daarop naar inhoud en omvang redelijkerwijs is aangewezen.

### Artikel 2.4 Besluit zorgverzekering

1. Geneeskundige zorg omvat zorg zoals huisartsen, medisch-specialisten, klinisch-psychologen en verloskundigen die plegen te bieden, zintuiglijk gehandicaptenzorg als bedoeld in artikel 2.5a, zorg bij stoppen-met-rokenprogramma als bedoeld in artikel 2.5b, geriatrische revalidatie als bedoeld in artikel 2.5c en paramedische zorg als bedoeld in artikel 2.6.

### Artikel 2.5b Besluit zorgverzekering

1. Zorg bij stoppen-met-rokenprogramma omvat geneeskundige en farmacotherapeutische interventies ter ondersteuning van gedragsverandering met als doel te stoppen met roken.

2. De zorg, bedoeld in het eerste lid, omvat het één keer per kalenderjaar volgen van een programma.

### Artikel 2.6 Besluit zorgverzekering

1. Paramedische zorg omvat fysiotherapie, oefentherapie, logopedie, ergotherapie en diëtetiek.

2. Fysiotherapie of oefentherapie omvat zorg zoals fysiotherapeuten en oefentherapeuten die plegen te bieden ter behandeling van de in bijlage 1 aangegeven aandoeningen, voor zover de daarbij aangegeven termijn niet is overschreden. Deze zorg omvat voor de verzekerden van achttien jaar en ouder niet de eerste twintig behandelingen.

(...)

10. Diëtetiek omvat zorg zoals diëtisten die plegen te bieden, mits de zorg een geneeskundig doel heeft, tot een maximum van drie behandelingen per kalenderjaar.

### Artikel 2.1 Regeling zorgverzekering

De zorg bedoeld in artikel 2.4 van het Besluit zorgverzekering omvat niet:

(...)

h. de behandeling van aanpassingsstoornissen;  
(...)

## Bijlage 2 - Zoekstrategie

### Zoekstrategie gepubliceerde studies

Er is gezocht naar systematische reviews en randomized controlled trials.

De zoekstrategie naar systematische reviews werd verricht in Embase via Embase.org (1971-heden), Medline via Ovid (1946-heden) en Cochrane Central via Wiley (1992-heden) op 17 april 2023. Hierbij zijn de volgende zoektermen gebruikt:

#### Embase

('enhanced recovery after surgery'/exp OR 'preoperative exercise'/de OR (prehabilitat\* OR pre-habilitat\* OR optimisation\* OR fit4surg\* OR fit-for-surg\* OR fit-4-surg\* OR fitforsurg\* OR ERAS OR ((enhanced) NEAR/3 (recover\*)) OR fast-track\* OR fasttrack\*):ti) **AND** ('surgery'/de OR 'colon surgery'/de OR 'rectum surgery'/exp OR 'surgeon'/exp OR 'perioperative period'/exp OR 'preoperative period'/exp OR 'preoperative exercise'/de OR 'kinesiotherapy'/exp OR 'diet therapy'/exp OR 'nutritional status'/exp OR 'cognitive behavioral therapy'/exp OR 'smoking cessation'/exp OR 'smoking'/exp OR (presurg\* OR preoperat\* OR pre-operat\* OR surger\* OR surgical\* OR surgeon\* OR operation\* OR perioperati\* OR preoperati\* OR pre-operati\* OR perioperati\* OR anesthe\* OR anaesthe\* OR exercis\* OR physical-activit\* OR nutrition\* OR immunonutr\* OR Psychosocial\* OR psychologic\* OR cognitive-behav\* OR cognitive-psychotherap\* OR psychoeducation OR psycho-education OR (cogniti\* NEAR/6 therap\*) OR smoking OR ((tobacco) NEAR/3 (cessation\* OR quit\* OR giving-up)) OR (Physical-Education\* AND training)):ab,ti) **AND** (English OR dutch):la **NOT** ([Conference Abstract]/lim) **AND** ('systematic review'/de OR 'meta analysis'/exp OR (meta-analys\* OR metaanalys\* OR ((systematic\*) NEAR/2 (review\*))) :ab,ti OR 'Cochrane Database Syst Rev'/ta) **NOT** ((cardio\* OR cardiac\* OR heart\* OR spine\* OR total-knee\* OR bariatric\* OR head-and-neck\* OR arthroplas\* OR endoscopic\* OR pulmonar\* OR lung OR renal OR kidney\* OR hernia\* OR gynaecol\* OR gynecol\* OR cesar\* OR obstet\* OR breast\* OR esophag\* OR pancreatic\* OR duoden\* OR liver OR gastric-bypass\* OR narrative\* OR urogyn\* OR vascular\* OR pituitary\* OR hip OR oesophag\* OR ventricular OR cranio\* OR thorac\* OR scoping OR aortic\*):ti)

#### Medline

("Enhanced Recovery After Surgery"/ OR (prehabilitat\* OR pre-habilitat\* OR optimisation\* OR fit4surg\* OR fit-for-surg\* OR fit-4-surg\* OR fitforsurg\* OR ERAS OR ((enhanced) ADJ3 (recover\*)) OR fast-track\* OR fasttrack\*).ti.) **AND** ("Surgical Procedures, Operative"/ OR exp "Perioperative Care"/ OR "Colorectal Surgery"/ OR exp "Surgeons"/ OR exp "Perioperative Period"/ OR exp "Perioperative Care"/ OR exp "Preoperative Care"/ OR "Perioperative Care"/ OR exp "Exercise Therapy"/ OR exp "Exercise"/ OR exp "Physical Education and Training"/ OR exp "Exercise Movement Techniques"/ OR exp "Cognitive Behavioral Therapy"/ OR exp "Nutrition Therapy"/ OR exp "Nutritional Status"/ OR exp "Smoking Cessation"/ OR exp "Smoking"/ OR "Tobacco Use Cessation"/ OR (presurg\* OR preoperat\* OR pre-operat\* OR surger\* OR surgical\* OR surgeon\* OR operation\* OR perioperati\* OR preoperati\* OR pre-operati\* OR peri-operati\* OR anesthe\* OR anaesthe\* OR exercis\* OR physical-activit\* OR nutrition\* OR immunonutr\* OR Psychosocial\* OR psychologic\* OR cognitive-behav\* OR cognitive-psychotherap\* OR psychoeducation OR psycho-education OR (cogniti\* ADJ6 therap\*) OR smoking OR ((tobacco) ADJ3 (cessation\* OR quit\* OR giving-up)) OR (Physical-Education\* AND training)).ab,ti.) **AND** ("Systematic Review".pt. OR "Meta-Analysis".pt. OR (meta-analys\* OR metaanalys\* OR ((systematic\*) ADJ2 (review\*))).ab,ti.) **AND** (English OR dutch).lg. **NOT** (news OR congres\* OR abstract\* OR book\* OR chapter\* OR dissertation abstract\*).pt. **NOT** ((cardio\* OR cardiac\* OR heart\* OR spine\* OR total-knee\* OR bariatric\* OR head-and-neck\* OR arthroplas\* OR endoscopic\* OR pulmonar\* OR lung OR renal OR kidney\* OR hernia\* OR gynaecol\* OR gynecol\* OR cesar\* OR obstet\* OR breast\* OR esophag\* OR pancreatic\* OR duoden\*

OR liver OR gastric-bypass\* OR narrative\* OR urogyn\* OR vascular\* OR pituitary\* OR hip OR oesophag\* OR ventricular OR cranio\* OR thorac\* OR scoping OR aortic\*).ti.)

### Cochrane

((prehabilitat\* OR pre NEXT/1 habilitat\* OR optimisation\* OR fit4surg\* OR fit NEXT/1 for NEXT/1 surg\* OR fit NEXT/1 4 NEXT/1 surg\* OR fitforsurg\* OR ERAS OR ((enhanced) NEAR/3 (recover\*))) OR fast NEXT/1 track\* OR fasttrack\*):ti) **AND** ((presurg\* OR preoperat\* OR pre NEXT/1 operat\* OR surger\* OR surgical\* OR surgeon\* OR operation\* OR perioperati\* OR preoperati\* OR pre NEXT/1 operati\* OR peri NEXT/1 operati\* OR aneste\* OR anaeste\* OR exercis\* OR physical NEXT/1 activit\* OR nutrition\* OR immunonutr\* OR Psychosocial\* OR psychologic\* OR cognitive NEXT/1 behav\* OR cognitive NEXT/1 psychotherap\* OR psychoeducation OR psycho NEXT/1 education OR (cogniti\* NEAR/6 therap\*) OR smoking OR ((tobacco) NEAR/3 (cessation\* OR quit\* OR giving NEXT/1 up)) OR (Physical NEXT/1 Education\* AND training)):ab,ti) **AND** ((meta-analys\* OR metaanalys\* OR ((systematic\*) NEAR/2 (review\*)):ab,ti) **NOT** ((cardio\* OR cardiac\* OR heart\* OR spine\* OR total-knee\* OR bariatric\* OR head-and-neck\* OR arthroplas\* OR endoscopic\* OR pulmonar\* OR lung OR renal OR kidney\* OR hernia\* OR gynaecol\* OR gynecol\* OR cesar\* OR obstet\* OR breast\* OR esophag\* OR pancreatic\* OR duoden\* OR liver OR gastric-bypass\* OR narrative\* OR urogyn\* OR vascular\* OR pituitary\* OR hip OR oesophag\* OR ventricular OR cranio\* OR thorac\* OR scoping OR aortic\*):ti)

De zoekstrategie naar randomized controlled trials werd verricht in Embase via Embase.org (1 januari 2021-heden), Medline via Ovid (1 januari 2021-heden) en Cochrane Central via Wiley (1 januari 2021-heden) op 17 april 2023. Hierbij zijn de volgende zoektermen gebruikt:

### Embase

('enhanced recovery after surgery'/exp OR 'preoperative exercise'/de OR (prehabilitat\* OR pre-habilitat\* OR optimisation\* OR fit4surg\* OR fit-for-surg\* OR fit-4-surg\* OR fitforsurg\* OR ERAS OR ((enhanced) NEAR/3 (recover\*))) OR fast-track\* OR fasttrack\*):ti) **AND** ('surgery'/de OR 'colon surgery'/de OR 'rectum surgery'/exp OR 'surgeon'/exp OR 'perioperative period'/exp OR 'preoperative period'/exp OR 'preoperative exercise'/de OR 'kinesiotherapy'/exp OR 'diet therapy'/exp OR 'nutritional status'/exp OR 'cognitive behavioral therapy'/exp OR 'smoking cessation'/exp OR 'smoking'/exp OR (presurg\* OR preoperat\* OR pre-operat\* OR surger\* OR surgical\* OR surgeon\* OR operation\* OR perioperati\* OR preoperati\* OR pre-operati\* OR perioperati\* OR aneste\* OR anaeste\* OR exercis\* OR physical-activit\* OR nutrition\* OR immunonutr\* OR Psychosocial\* OR psychologic\* OR cognitive-behav\* OR cognitive-psychotherap\* OR psychoeducation OR psycho-education OR (cogniti\* NEAR/6 therap\*) OR smoking OR ((tobacco) NEAR/3 (cessation\* OR quit\* OR giving-up)) OR (Physical-Education\* AND training)):ab,ti) **AND** [01-01-2021]/sd **AND** (English OR dutch):la **NOT** ([Conference Abstract]/lim) **AND** ('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial (topic)'/de OR (RCT OR RCTS OR randomi\* OR placebo\* OR ((single\* OR double\* OR triple\* OR treble\*) AND (blind\* OR mask\*)):ab,ti) **NOT** ((cardio\* OR cardiac\* OR heart\* OR spine\* OR total-knee\* OR bariatric\* OR head-and-neck\* OR arthroplas\* OR endoscopic\* OR pulmonar\* OR lung OR renal OR kidney\* OR hernia\* OR gynaecol\* OR gynecol\* OR cesar\* OR obstet\* OR breast\* OR esophag\* OR pancreatic\* OR duoden\* OR liver OR gastric-bypass\* OR narrative\* OR urogyn\* OR vascular\* OR pituitary\* OR hip OR oesophag\* OR ventricular OR cranio\* OR thorac\* OR scoping OR aortic\*):ti) **NOT** (((systematic\*) NEAR/2 (review\*)):ti)

### Medline

("Enhanced Recovery After Surgery"/ OR (prehabilitat\* OR pre-habilitat\* OR optimisation\* OR fit4surg\* OR fit-for-surg\* OR fit-4-surg\* OR fitforsurg\* OR ERAS OR ((enhanced) ADJ3 (recover\*))) OR fast-track\* OR fasttrack\*).ti.) **AND** ("Surgical Procedures, Operative"/ OR exp "Perioperative Care"/ OR "Colorectal Surgery"/ OR exp "Surgeons"/ OR exp "Perioperative Period"/ OR exp "Perioperative Care"/ OR exp "Preoperative Care"/ OR "Perioperative Care"/ OR exp "Exercise Therapy"/ OR exp

"Exercise"/ OR exp "Physical Education and Training"/ OR exp "Exercise Movement Techniques"/ OR exp "Cognitive Behavioral Therapy"/ OR exp "Nutrition Therapy"/ OR exp "Nutritional Status"/ OR exp "Smoking Cessation"/ OR exp "Smoking"/ OR "Tobacco Use Cessation"/ OR (presurg\* OR preoperat\* OR pre-operat\* OR surger\* OR surgical\* OR surgeon\* OR operation\* OR perioperati\* OR preoperati\* OR pre-operati\* OR peri-operati\* OR aneshe\* OR anaeshe\* OR exercis\* OR physical-activit\* OR nutrition\* OR immunonutr\* OR Psychosocial\* OR psychologic\* OR cognitive-behav\* OR cognitive-psychotherap\* OR psychoeducation OR psycho-education OR (cogniti\* ADJ6 therap\*) OR smoking OR ((tobacco) ADJ3 (cessation\* OR quit\* OR giving-up)) OR (Physical-Education\* AND training)).ab,ti.) AND ("Randomized Controlled Trials as Topic"/ OR "Randomized Controlled Trial".pt. OR (RCT OR RCTS OR randomi\* OR placebo\* OR ((single\* OR double\* OR triple\* OR treble\*) AND (blind\* OR mask\*))).ab,ti.) AND (English OR dutch).lg. NOT (news OR congres\* OR abstract\* OR book\* OR chapter\* OR dissertation abstract\*).pt. **NOT** ((cardio\* OR cardiac\* OR heart\* OR spine\* OR total-knee\* OR bariatric\* OR head-and-neck\* OR arthroplas\* OR endoscopic\* OR pulmonar\* OR lung OR renal OR kidney\* OR hernia\* OR gynaecol\* OR gynecol\* OR cesar\* OR obstet\* OR breast\* OR esophag\* OR pancreatic\* OR duoden\* OR liver OR gastric-bypass\* OR narrative\* OR urogyn\* OR vascular\* OR pituitary\* OR hip OR oesophag\* OR ventricular OR cranio\* OR thorac\* OR scoping OR aortic\*).ti.) **NOT** (((systematic\*) ADJ2 (review\*))).ti.)

### Cochrane

((prehabilitat\* OR pre NEXT/1 habilitat\* OR optimisation\* OR fit4surg\* OR fit NEXT/1 for NEXT/1 surg\* OR fit NEXT/1 4 NEXT/1 surg\* OR fitforsurg\* OR ERAS OR ((enhanced) NEAR/3 (recover\*)) OR fast NEXT/1 track\* OR fasttrack\*):ti) **AND** ((presurg\* OR preoperat\* OR pre NEXT/1 operat\* OR surger\* OR surgical\* OR surgeon\* OR operation\* OR perioperati\* OR preoperati\* OR pre NEXT/1 operati\* OR peri NEXT/1 operati\* OR aneshe\* OR anaeshe\* OR exercis\* OR physical NEXT/1 activit\* OR nutrition\* OR immunonutr\* OR Psychosocial\* OR psychologic\* OR cognitive NEXT/1 behav\* OR cognitive NEXT/1 psychotherap\* OR psychoeducation OR psycho NEXT/1 education OR (cogniti\* NEAR/6 therap\*) OR smoking OR ((tobacco) NEAR/3 (cessation\* OR quit\* OR giving NEXT/1 up)) OR (Physical NEXT/1 Education\* AND training)):ab,ti) **AND** ((RCT OR RCTS OR randomi\* OR placebo\* OR ((single\* OR double\* OR triple\* OR treble\*) AND (blind\* OR mask\*))).ab,ti) **NOT** ((cardio\* OR cardiac\* OR heart\* OR spine\* OR total-knee\* OR bariatric\* OR head-and-neck\* OR arthroplas\* OR endoscopic\* OR pulmonar\* OR lung OR renal OR kidney\* OR hernia\* OR gynaecol\* OR gynecol\* OR cesar\* OR obstet\* OR breast\* OR esophag\* OR pancreatic\* OR duoden\* OR liver OR gastric-bypass\* OR narrative\* OR urogyn\* OR vascular\* OR pituitary\* OR hip OR oesophag\* OR ventricular OR cranio\* OR thorac\* OR scoping OR aortic\*):ti) **NOT** (((systematic\*) NEAR/2 (review\*))).ti)

Selectie van de gevonden artikelen vond plaats in twee stappen. In de eerste stap werden potentieel relevante artikelen geselecteerd op basis van titel en abstract. In de tweede stap zijn de inclusiecriteria toegepast op de volledige tekst van de potentieel relevante artikelen.

### Zoekstrategie standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies

De websites van de volgende organisaties zijn op 14 maart 2023 gescreend op standpunten van andere organisaties over prehabilitatie bij colorectaal carcinoom: Gezocht bij verzekeringen en zusterorganisaties: Amerikaanse zorgverzekeraars: AETNA, ANTHEM Blue Cross, CIGNA, Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS), Premera Blue Cross en Regence Group; pakketautoriteiten: AIHTA, ASERNIP-S, EUnetHTA, FDA, G-BA, HAS, INAHTA, IQWIG, KCE, MDS, Ontario Ministry of Health and Long-Term Care en RIZIV.

De websites van de volgende organisaties zijn op 22 maart 2023 gescreend op richtlijnen over prehabilitatie bij colorectaal carcinoom: Richtlijnen database Nederland, Richtlijnen database (GIN), Dynamed, NHG Standaarden, NCCN, ASCO, WHO, Guideline central, AWMF, Domus Medica, GAIN, Nationale VersorgungsLeitlinien,



NICE, SIGN, British Columbia guidelines, CMA, Ministry of Health (NZ) en NSW Health. Er is tevens gezocht in PubMed.

Naar lopende klinische trials is gezocht op Clinicaltrials.gov en de ICTRP van de WHO. Hierbij werden de zoektermen "prehabilitation" en "colorectal" gebruikt.

## Bijlage 3 - Standpunten, richtlijnen en lopende klinische studies

### 3.1 Overzicht van nationale en internationale richtlijnen en standpunten over prehabilitatie bij colorectaal carcinoom

Organisatie	Omschrijving	Standpunt/aanbevelingen
<b>Richtlijnen</b>		
Op initiatief van Nederlandse Vereniging voor Heelkunde	Richtlijn Colorectaal carcinoom - Module 8 Perioperatieve zorg - Module 8.2 Prehabilitatie (2022) <sup>[5]</sup>	<p>Adviseer alle patiënten die in afwachting zijn van een colorectale resectie om te blijven bewegen, voldoende en gevarieerd te eten, en te stoppen met roken en vermindering van alcohol.</p> <p>Verwijs patiënten met een verminderde voedingstoestand preoperatief naar een diëtist(e) voor voedingsinterventie.</p> <p>Bied uni- of multimodale prehabilitatie-programma's bij voorkeur aan in onderzoeksverband, gezien voornamelijk onvoldoende duidelijkheid over hoe een dergelijk programma vorm gegeven moet worden en welke patiëntengroepen hiervan kunnen profiteren.</p>
Op initiatief van Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie	Richtlijn Behandeling Kwetsbare ouderen bij chirurgie- Module 7 Colorectaal carcinoom postoperatief herstel (2016) <sup>[30]</sup>	Pas prehabilitatie bij de kwetsbare oudere patiënt met een colorectaal carcinoom alleen toe in onderzoeksopzet, dat wil zeggen met schriftelijke informed consent, gestandaardiseerd behandelprotocol en registratie van uitkomsten tot ten minste drie maanden na operatie.
American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS) and Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES)	Clinical practice guidelines for enhanced recovery after colon and rectal surgery from the American Society of Colon and Rectal Surgeons and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (2022) <sup>[34]</sup>	Multimodal prehabilitation prior to elective colorectal surgery may be considered for patients with multiple co-morbidities or significant deconditioning. Grade of recommendation: weak recommendation based on moderate-quality evidence, 2B
Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Society	Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018 <sup>[26]</sup>	<p>Summary: Prehabilitation shows promising results in recovery of functional capacity and may reduce complications after colorectal surgery. Patients who are less fit may be more likely to benefit. Further research is required before considering this as a mandatory item in an ERAS protocol.</p> <p>Quality of evidence:</p>

		<p>Impact of multimodal prehabilitation to increase functional capacity: Moderate</p> <p>Impact of multimodal prehabilitation on postoperative clinical outcome: Low</p> <p>Recommendation: Prehabilitation: Weak</p>
Health Technology Wales (HTW)	Topic exploration report Prehabilitation before cancer treatments (2018) <sup>[35]</sup>	<p>Prehabilitation before cancer treatment may have potential benefits to patients, including better and quicker recovery post-surgery, improved remission, and better quality of life before, during and after surgery. However, the topic covers a very broad area of potential interventions, making it difficult to produce focused, evidence-based guidance that would be useful to the service. Assessment Group were also made aware of ongoing research in this area relevant to the context of NHS Wales; the group acknowledged that the evidence base could not be fully assessed until this work had been completed. HTW's Assessment Group concluded not to progress this topic further.</p>
<b>Standpunten</b>		
Op initiatief van Nederlandse Vereniging voor Heelkunde	Standpunt prehabilitatie: voorbereiding van patiënten met colorectaal carcinoom op de operatie (2023)	<p>Dit standpunt is aanvullend op de richtlijn en beschrijft hoe een multimodaal prehabilitatieprogramma eruit zou moeten zien.</p> <p>Prehabiliteren omvat het multimodaal optimaliseren van patiëntgebonden modificeerbare risicofactoren voorafgaand aan een operatie of behandeling om de individuele weerbaarheid van de patiënt te verhogen. De aanpak omvat de volgende vijf modaliteiten:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fysieke fitheid</li> <li>2. Voedingsstatus</li> <li>3. Mentale weerbaarheid</li> <li>4. Comorbiditeit, anemie en kwetsbaarheid</li> <li>5. Intoxicaties</li> </ol> <p>De samenwerking tussen de betrokken zorgverleners is multidisciplinair, integraal en lijnoverstijgend.</p> <p>Het prehabilitatieprogramma duurt ten minste 3-4 weken.</p>

## 3.2 Overzicht lopende klinische studies multimodale prehabilitatie

ID studie, titel Startdatum, einddatum Locatie, studietype	Aantal patiënten	Doel, PICOT
<p>NCT04595604 Long-term effects of trimodal prehabilitation compared to ERAS in colorectal cancer surgery (Prehab_2) Startdatum: september 2020 Einddatum: september 2025 Hongarije RCT</p>	500	<p>Doel: onderzoek of complexe, trimodale prehabilitatie een voordeel heeft op functioneren en comorbiditeit bij patiënten met colorectaal carcinoom met een geplande resectie.</p> <p>P: Patiënten met geplande electieve, curatieve operaties vanwege colorectaal carcinoom I: multimodale prehabilitatie (oefenen, voedingssupplementen en psychologische begeleiding)+ ERAS<sup>38</sup> C: ERAS, inclusief 4 weken preoperatief voedingssupplementen. O: Primair: opnameduur ziekenhuis en IC na 45 dagen, morbiditeit (Clavien-Dindo) tot 30 dagen, mortaliteit na 30 en 90 dagen, functionele status (6 minuten walking distance (6MWD), FVC) op 4 weken preoperatief, perioperatief en 8 weken postoperatief; secundair: faecale microbiom.</p> <p>Zie: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04595604">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04595604</a></p>
<p>NCT05305820 Perioperative exercise and nutrition optimization prehabilitation in cancer patients with peritoneal malignancy (PANO) Startdatum: september 2022 Einddatum: oktober 2023 Ierland Multicenter RCT</p>	50	<p>Doel: onderzoek naar effect van oefenen en voeding voor chirurgie bij patiënten met maligniteit van colon/rectum/appendix/ovaria met uitbreiding naar peritoneum op fysieke en psychologische uitkomsten.</p> <p>P: patiënten met peritoneale maligniteit (vanuit colon/rectum/ovaria/appendix) waarvoor chirurgie I: voeding en oefenen C: standaard oncologische zorg O: primair: feasibility compliance en cardiorespiratoire fitness (6MWT) op 2-6 weken preoperatief en 6 weken postoperatief; secundair: spiersterkte, activiteit, psychologische stress, cognitie, zelfstandig functioneren, QoL, voedingsstatus op 2-6 weken preoperatief en 6 weken postoperatief.</p> <p>Zie: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05305820">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05305820</a></p>

<sup>38</sup> ERAS=Enhanced recovery after surgery=versneld herstel na darmchirurgie. Multimodale behandeling rondom darmoperatie gericht op snel herstel na darmchirurgie: een kleine incisie, optimale pijnbestrijding, zo snel mogelijk mobiliseren en voeding herstarten.

<p>NCT04880772</p> <p>A single-centre two-armed randomised controlled trial comparing standard care alone versus exercise and nutrition prehabilitation in elective patients undergoing resectional HPB and colorectal cancer surgery (SPECS)</p> <p>Startdatum: juli 2021</p> <p>Einddatum: mei 2023</p> <p>Engeland</p> <p>Single center RCT</p>	40	<p>Doel: onderzoek naar effect van prehabilitatie op cardiovasculaire en biologische uitkomsten bij patiënten die chirurgie ondergaan vanwege colorectaal carcinoom of colorectale levermetastasen.</p> <p>P: patiënten met colorectaal carcinoom of levermetastasen waarvoor operatie</p> <p>I: multimodale prehabilitatie (oefenen en multivitamine met voedingsadviezen)</p> <p>C: standaardzorg</p> <p>O: primair: cardiopulmonale fitheid (anaerobe drempel (AT), VO<sub>2</sub>, cardiopulmonale exercise test (CPET)), inflammatoire cytokines na 4 weken; secundair: complicaties (Clavien-Dindo) na 30 dagen, opnameduur na 30 en 90 dagen, QoL en spierkracht na 24 weken.</p> <p>Zie: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04880772">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04880772</a></p>
<p>NCT03509428</p> <p>A pragmatic factorial design randomised controlled study to assess the efficacy of the implementation of a prehabilitation programme in patients undergoing elective major intra - cavity cancer surgery in Wessex (WesFit)</p> <p>Startdatum: maart 2018</p> <p>Einddatum: maart 2021</p> <p>Engeland</p> <p>Multicenter RCT</p>	1560	<p>Doel: onderzoek naar effectiviteit van een community-based structured responsive exercise-training programma (SRETP) ± psychologische ondersteuning op opnameduur en complicaties bij patiënten die grote abdominale chirurgie ondergaan vanwege kanker.</p> <p>P: patiënten die grote abdominale chirurgie ondergaan vanwege kanker</p> <p>I: SRETP of psychologische ondersteuning of combinatie van beide</p> <p>C: gebruikelijke zorg</p> <p>O: primair: opnameduur na 1 jaar; secundair: cardiopulmonaire fitness (AT, VO<sub>2</sub>) na 15 weken; overleving na 1 en 5 jaar; ziektevrije overleving na 1 jaar; complicaties (Clavien-Dindo), fysieke activiteit, QoL, mentale status, voedingsstatus na 1 jaar.</p> <p>Zie: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03509428">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03509428</a></p>
<p>NCT04270500</p> <p>The Impact of Physical Exercise on Sleep Quality and Duration in Colorectal Cancer Patients During Prehabilitation Period: A Pilot Study</p> <p>Startdatum: september 2020</p> <p>Einddatum: december 2022</p> <p>Canada</p> <p>Single center RCT</p>	100	<p>Doel: evaluatie van effect van training als onderdeel van multimodale prehabilitatie op slaapparameters, pre- en postoperatieve uitkomsten bij een operatie i.v.m. colorectaal carcinoom.</p> <p>P: patiënten met geplande grote abdominale operatie i.v.m. colorectaal carcinoom</p> <p>I: prehabilitatie programma (trainen, voedingsinterventie en psychologische ondersteuning) + gebruikelijke zorg inclusief ERAS</p> <p>C: gebruikelijke zorg inclusief ERAS</p> <p>O: primair: slaapkwaliteit (Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), actigrafie); secundair: fysieke activiteit (Community Health Activities Model Program for Seniors (CHAMPS))</p>

		<p>questionnaire), dagelijkse activiteit (actigrafie), functionele activiteit (6MWT), psychologisch functioneren (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)).</p> <p>T: 4 weken preoperatief, perioperatief en 4 en 8 weken postoperatief.</p> <p>Zie: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04270500">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04270500</a></p>
<p>NCT05379205</p> <p>Multidisciplinary Prehabilitation and Postoperative Rehabilitation for Avoiding Complications in Patients Undergoing Resection of Colon Cancer (ONCOFIT study)</p> <p>Startdatum: mei 2022</p> <p>Einddatum: juni 2023</p> <p>Spanje</p> <p>RCT</p>	90	<p>Doel: bepalen van effect van prehabilitatie en postoperatief programma op postoperatieve complicaties bij patiënten die een resectie ondergaan vanwege colorectaal carcinoom.</p> <p>P: patiënten met een operatie voor colorectaal carcinoom</p> <p>I: prehabilitatie en postoperatief programma (trainen, voedingsadviezen en psychologische ondersteuning)</p> <p>C: gebruikelijke zorg</p> <p>O: primair: postoperatieve complicaties (CCI) na 12 weken en na 1 jaar. Secundair: opnameduur, heropnames, verwijzing naar SEH na 1 jaar; cardiorespiratoire fitheid (6MWT), spierkracht (handgrijpsterkte), HR-QoL (SF-36), angst- en depressievragenlijsten, immunologische en metabole parameters, tumormarkers, voedingsstatus, slaapkwaliteit, roken na 5 weken, na 4 maanden en na 1 jaar.</p> <p>Zie: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05379205">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05379205</a></p>

<p>NL8699 Multimodal intensive prehabilitation in high impact surgery to reduce postoperative complications (F4S PREHAB trial) Startdatum: maart 2021 Einddatum: Nederland Stepped-wedge cluster RCT (multicenter)</p>	<p>2830</p>	<p>Doel: evaluatie van effect op postoperatieve uitkomsten en van onderliggende pathofysiologische mechanismen en kosteneffectiviteit van multimodale intensieve prehabilitatie bij hoge impact chirurgie bij verschillende indicaties.</p> <p>P: volwassen patiënten die electieve hoge impact chirurgie ondergaan vanwege allerlei indicaties waaronder colorectaal carcinoom. I: Multimodale intensieve prehabilitatie: oefenprogramma, voedingsinterventie, psychologische en stoppen met roken ondersteuning. C: gebruikelijke zorg O: primair: postoperatieve complicaties (Clavien-Dindo, CCI); secundair: opnameduur, fysieke fitheid (VO<sub>2</sub> piek, 1-RM, fysieke fitheid), voedingsstatus, mentale gezondheid (HR-QoL), adherentie, immunologische parameters, kosten (budgetimpact, kosteneffectiviteit) T: 4 weken preoperatief, perioperatief, 1, 3, 6 en 12 maanden.</p> <p>Zie: <a href="https://clinicaltrialsregister.nl/nl/trial/28368">https://clinicaltrialsregister.nl/nl/trial/28368</a></p>
--	-------------	---

## Bijlage 4 – Uitgesloten studies

### 4.1 In- en exclusie systematische reviews

Artikel	Inclusie	Reden
1. Mareschal J, Hemmer A, Douissard J, et al. Surgical Prehabilitation in Patients with Gastrointestinal Cancers: Impact of Unimodal and Multimodal Programs on Postoperative Outcomes and Prospects for New Therapeutic Strategies—A Systematic Review. <i>Cancers</i> 2023; 15.	Nee	SR over uni- en multimodale prehabilitatie bij chirurgie voor oesofagus- en colorectaal carcinoom. C komt niet overeen. Inclusie van studies waarin multimodale prehabilitatie werd vergeleken met geen interventie, placebo of een andere prehabilitatie interventie.
2. Lambert JE, Hayes LD, Keegan TJ, et al. The Impact of Prehabilitation on Patient Outcomes in Hepatobiliary, Colorectal, and Upper Gastrointestinal Cancer Surgery: A PRISMA-Accordant Meta-analysis. <i>Ann Surg</i> 2021; 274: 70-7.	Nee	SR over multimodale prehabilitatie bij chirurgie vanwege gastrointestinale kanker. Onder resultaten geen onderscheid gemaakt in type kanker. Inclusie van zowel observationele als gerandomiseerde studies.
3. Michael CM, Lehrer EJ, Schmitz KH, et al. Prehabilitation exercise therapy for cancer: A systematic review and meta-analysis. <i>Cancer Med</i> 2021; 10: 4195-205.	Nee	SR over prehabilitatie oefentherapie bij chirurgie vanwege kanker. Geen onderscheid in uni- en multimodale prehabilitatie, type kanker. Inclusie van RCT's en observationele studies.
4. Molenaar CJL, van Rooijen SJ, Fokkenrood HJP, et al. Prehabilitation versus no prehabilitation to improve functional capacity, reduce postoperative complications and improve quality of life in colorectal cancer surgery. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2022; 2022.	<b>Ja</b>	Inclusie individuele RCT (n=3)
5. Bruns ERJ, van den Heuvel B, Buskens CJ, et al. The effects of physical prehabilitation in elderly patients undergoing colorectal surgery: a systematic review. <i>Colorectal Dis</i> 2016; 18: O267-O277.	Nee	SR over ouderen die fysieke prehabilitatie ondergaan. Inclusie van zowel RCT's als case control studies. Exclusie vanwege publicatiedatum (niet recent).
6. Hijazi Y, Gondal U and Aziz O. A systematic review of prehabilitation programs in abdominal cancer surgery. <i>Int J Surg</i> 2017; 39: 156-62.	Nee	SR over inhoud en uitkomstmaten van multimodale prehabilitatie bij abdominale kankerchirurgie. Geen onderscheid in uni- of multimodale prehabilitatie, verschillende soorten kanker. Inclusie van RCT's en observationele studies
7. Falz R, Bischoff C, Thieme R, et al. Effects and duration of exercise-based prehabilitation in surgical therapy of colon and rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>J Cancer Res Clin Oncol</i> 2022; 148: 2187-213.	Nee	SR over prehabilitatie met trainen bij chirurgie voor colon- en rectumcarcinoom.  Geen onderscheid in uni- of multimodale prehabilitatie. Inclusie van RCT's en observationele studies.
8. ŠAntek N and Kirac I. Effect of physiotherapy on vital capacity before major abdominal surgery in cancer patients: A systematic review. <i>Libri Oncol</i> 2021; 49: 39-47.	Nee	SR over fysiotherapie als onderdeel van prehabilitatie voor grote abdominale chirurgie bij kankerpatiënten. Geen onderscheid in uni- en multimodale prehabilitatie en geen onderscheid in tumortype.
9. Guo Y, Ding L, Miao X, et al. Effects of prehabilitation on postoperative outcomes in frail cancer patients undergoing elective surgery: a systematic review and meta-analysis. <i>Supportive Care Cancer</i> 2023; 31.	Nee	SR over multimodale prehabilitatie voor operatie bij kwetsbare kankerpatiënten. In resultaten geen onderverdeling in kankertype. Inclusie van zowel RCT's als vergelijkende observationele studies.



10. McIsaac DI, Gill M, Boland L, et al. Prehabilitation in adult patients undergoing surgery: an umbrella review of systematic reviews. Br J Anaesth 2022; 128: 244-57.	Nee	Umbrella review van SR's over prehabilitatie voorafgaand aan chirurgie. Geen onderscheid in chirurgie voor colorectaal carcinoom.
11. Zhang X, Wang S, Ji W, et al. The effect of prehabilitation on the postoperative outcomes of patients undergoing colorectal surgery: A systematic review and meta-analysis. Front Oncol 2022; 12.	Nee	SR over prehabilitatie bij colorectale chirurgie. Geen onderscheid in uni- en multimodale prehabilitatie. Inclusie van RCT's en quasi gerandomiseerde studies. Geen onderscheid in chirurgie voor colorectaal carcinoom.
12. Waterland JL, McCourt O, Edbrooke L, et al. Efficacy of Prehabilitation Including Exercise on Postoperative Outcomes Following Abdominal Cancer Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front. surg. 2021; 8: 628848.	Nee	SR over uni/multimodale prehabilitatie bij chirurgie voor abdominale kanker. Geen onderverdeling naar kankertype.
13. Duro-Ocana P, Zambolin F, Jones AW, et al. Efficacy of supervised exercise prehabilitation programs to improve major abdominal surgery outcomes: A systematic review and meta-analysis. J Clin Anesth 2023; 86.	Nee	SR over prehabilitatie met gesuperviseerd trainen bij grote abdominale chirurgie, niet alleen colorectale chirurgie.
14. Palma S, Hasenoehrl T, Jordakieva G, et al. High-intensity interval training in the prehabilitation of cancer patients—a systematic review and meta-analysis. Supportive Care Cancer 2021; 29: 1781-94.	Nee	SR over prehabilitatie met high intensity interval trainen tijdens chemotherapie of radiotherapie of voor chirurgie bij kankerpatiënten. Geen onderverdeling.
15. Luther A, Gabriel J, Watson RP, et al. The Impact of Total Body Prehabilitation on Post-Operative Outcomes After Major Abdominal Surgery: A Systematic Review. World J Surg 2018; 42: 2781-91.	Nee	SR over prehabilitatie voor grote abdominale chirurgie. Inclusie van uni- en multimodale prehabilitatie. Uitkomsten voor colorectaal carcinoom niet apart gerapporteerd.
16. Perry R, Herbert G, Atkinson C, et al. Pre-admission interventions (prehabilitation) to improve outcome after major elective surgery: A systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2021; 11.	Nee	SR over prehabilitatie bij grote electieve chirurgie. Onderverdeling in typen prehabilitatie (waaronder multimodaal bij chirurgie voor kanker), maar geen onderverdeling in kankertype.
17. Daniels SL, Lee MJ, George J, et al. Prehabilitation in elective abdominal cancer surgery in older patients: systematic review and meta-analysis. BJS Open 2020; 4: 1022-41.	Nee	SR over prehabilitatie bij electieve kankerchirurgie bij oudere patiënten. Geen onderverdeling in kankertype.
18. Baimas-George M, Watson M, Elhage S, et al. Prehabilitation in Frail Surgical Patients: A Systematic Review. World J Surg 2020; 44: 3668-78.	Nee	SR over prehabilitatie bij kwetsbare chirurgie patiënten. Verschillende indicaties voor chirurgie, niet specifiek colorectaal carcinoom.
19. Jain SR, Kandarpa VL, Yaow CYL, et al. The Role and Effect of Multimodal Prehabilitation Before Major Abdominal Surgery: A Systemic Review and Meta-Analysis. World J Surg 2023; 47: 86-102.	Nee	SR over multimodale prehabilitatie voor grote abdominale chirurgie. Verschillende indicaties voor chirurgie, niet specifiek colorectaal carcinoom.
20. Milder DA, Pillinger NL and Kam PCA. The role of prehabilitation in frail surgical patients: A systematic review. Acta Anaesthesiol Scand 2018; 62: 1356-66.	Nee	SR over prehabilitatie bij kwetsbare chirurgie patiënten. Verschillende indicaties voor operatie, niet specifiek colorectaal carcinoom. Meer beschrijvende review.

21. Heger P, Probst P, Wiskemann J, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Physical Exercise Prehabilitation in Major Abdominal Surgery (PROSPERO 2017 CRD42017080366). J Gastrointest Surg 2020; 24: 1375-85.	Nee	SR over prehabilitatie met trainen bij grote abdominale chirurgie. SR niet over multimodale prehabilitatie. Uitkomsten niet apart voor colorectaal carcinoom beschreven.
22. Liu C, Lu Z, Zhu M, et al. Trimodal prehabilitation for older surgical patients: a systematic review and meta-analysis. Aging Clin Exp Res 2022; 34: 485-94.	Nee	SR over trimodale prehabilitatie bij oudere chirurgie patiënten. Uitkomsten bij colorectaal carcinoom niet apart beschreven.
23. Santa Mina D, Clarke H, Ritvo P, et al. Effect of total-body prehabilitation on postoperative outcomes: A systematic review and meta-analysis. Physiotherapy 2014; 100: 196-207.	Nee	SR over effect van trainen op peri- en postoperatieve uitkomsten. Niet specifiek over patiënten met chirurgie voor colorectaal carcinoom.
24. Gillis C, Buhler K, Bresee L, et al. Effects of Nutritional Prehabilitation, With and Without Exercise, on Outcomes of Patients Who Undergo Colorectal Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology 2018; 155: 391-410.e4.	Nee	SR over prehabilitatie met voedingsinterventie met of zonder oefenen bij patiënten die colorectale chirurgie ondergaan. Onderscheid in uni- en multimodale interventies, maar niet onderliggende aandoening (colorectaal carcinoom).

#### 4.2 In- en exclusie randomised controlled trials

Artikel	Inclusie	Reden
1. López-Rodríguez-arias F, Sánchez-Guillén L, Lillo-García C, et al. Assessment of body composition as an indicator of early peripheral parenteral nutrition therapy in patients undergoing colorectal cancer surgery in an enhanced recovery program. Nutrients 2021; 13.	Nee	ERAS met perifere parenterale voeding dag -1 tot dag 3 na chirurgie vanwege colorectaal carcinoom als onderdeel van ERAS
2. López-Rodríguez-Arias F, Sánchez-Guillén L, Aranaz-Ostáriz V, et al. Effect of home-based prehabilitation in an enhanced recovery after surgery program for patients undergoing colorectal cancer surgery during the COVID-19 pandemic. Supportive Care Cancer 2021; 29: 7785-91.	<b>Ja</b>	RCT, multimodale (p)rehabilitatie: trainen, voedingssupplementen en relaxatie-oefeningen, 30 dagen voor en 30 dagen na ontslag vanwege colorectaal carcinoom
3. Chabot K, Gillis C, Minnella EM, et al. Functional capacity of prediabetic patients: effect of multimodal prehabilitation in patients undergoing colorectal cancer resection. Acta Oncol 2021; 60: 1025-31.	Nee	Gepoolde analyse van effect van multimodale prehabilitatie voor colorectale chirurgie met individuele data van prediabetes en normoglycemische patiënten uit 3 trials (2 RCT, 1 observationele studie en 1 lopende RCT)
4. Taha A, Taha-Mehlitz S, Staartjes VE, et al. Association of a prehabilitation program with anxiety and depression before colorectal surgery: a post hoc	Nee	Post-hoc analyse van pERACs RCT. Effect van prehabilitatie op angst en depressie bij baseline en voor operatie vanwege colorectale ziekte. Prehabilitatie bestond uit

analysis of the pERACS randomized controlled trial. Langenbeck's Arch Surg 2021.		trainen. Onder colorectale ziekte vielen ook benigne aandoeningen. Uitkomsten alleen angst en depressie.
5. Sánchez-Guillén L, Soriano-Irigaray L, López-Rodríguez-arias F, et al. Effect of early peripheral parenteral nutrition support in an enhanced recovery program for colorectal cancer surgery: A randomized open trial. J Clin Med 2021; 10.	Nee	ERAS met vroege perifere parenterale voeding dag -1 tot dag 3 na chirurgie vanwege colorectaal carcinoom.
6. Molenaar CJL, Minnella EM, Coca-Martinez M, et al. Effect of Multimodal Prehabilitation on Reducing Postoperative Complications and Enhancing Functional Capacity Following Colorectal Cancer Surgery: The PREHAB Randomized Clinical Trial. JAMA Surg 2023.	<b>Ja</b>	Multimodale prehabilitatie bij chirurgie voor colorectaal carcinoom.
7. Minnella EM, Ferreira V, Awasthi R, et al. Effect of two different pre-operative exercise training regimens before colorectal surgery on functional capacity: A randomised controlled trial. Eur J Anaesthesiol 2020; 37: 969-78.	Nee	Niet juiste vergelijking. Vergelijking van 2 trainingsprogramma's als onderdeel van multimodale prehabilitatie (voedingsinterventie en psychologische ondersteuning met relaxatietechnieken).
8. Waller E, Sutton P, Rahman S, et al. Prehabilitation with wearables versus standard of care before major abdominal cancer surgery: a randomised controlled pilot study (trial registration: NCT04047524). Surg Endosc 2022; 36: 1008-17.	Nee	Multimodale prehabilitatie (training, voeding en dieetadviezen) met fitbit smart watch in 2 weken voorafgaand aan abdominale chirurgie bij kanker. Uitkomsten van baseline tot aan dag voor operatie. Naast colorectaal carcinoom ook pseudomyxoma peritonei en andere kanker.
9. McIsaac DI, Hladkovicz E, Bryson GL, et al. Home-based prehabilitation with exercise to improve postoperative recovery for older adults with frailty having cancer surgery: the PREHAB randomised clinical trial. Br J Anaesth 2022; 129: 41-8.	Nee	RCT waarin trainen met voedingsadviezen wordt vergeleken met standaardzorg bij oudere patiënten met electieve chirurgie vanwege kanker. Geen onderscheid in tumortype.

## Bijlage 5 – Kenmerken geïncludeerde studies

Referentie, land studie design, studie periode	Inclusie patiënten, interventie en controle	Eindpunten, metingen en follow-up	Aantal patiënten, patiëntkenmerken	Cruciale uitkomsten	Belangrijke uitkomsten
<b>Gillis, 2014</b> , <sup>[32]</sup> Canada; single-blind single-center gerandomiseerde studie (RCT); inclusie: 2011-2013.	<p><b>Inclusie patiënten:</b> Opeenvolgende volwassen patiënten gepland voor een curatieve resectie van colorectaal carcinoom</p> <p><b>Exclusie:</b> Taalbarrière, contra-indicatie voor trainen</p> <p><b>Interventie:</b> Trimodale prehabilitatie gedurende 4 weken voor operatie en 8 weken na operatie: -<u>fysieke training</u>: thuis matig intensieve aerobe en krachttraining 3x/week gedurende 50 min, begeleiding door een kinesiooloog -<u>voeding</u>: dieetadviezen, eiwit 1,2 g/kg/dag, eiwitsuppletie, begeleiding door diëtist -<u>psychologische ondersteuning</u>: angst- en coping interventies: relaxatie- en ademhalingsoefeningen,</p>	<p><b>Primair eindpunt:</b> Functionele loopcapaciteit (6MWT) 8 weken na operatie</p> <p><b>Secundaire eindpunten:</b> Zelf gerapporteerde fysieke activiteit (CHAMPS), kwaliteit van leven (SF-36), mentale status (HADS), postoperatieve complicaties (Clavien-Dindo classificatie), compliance, bezoek spoedeisende hulp, heropnames, opnameduur (primair en totaal)</p> <p><b>Follow-up:</b> Baseline, voor operatie, 4 en 8 weken na operatie</p>	<p><b>Prehabilitatie vs. standaardzorg</b></p> <p><b>Aantal patiënten:</b> Screening: 106 Randomisatie: 45 vs. 44 Analyse: 38 vs. 39</p> <p><b>Gemiddelde leeftijd (SD):</b> 65,7 jr (13,6 jr) vs. 66,0 jr (9,1 jr)</p> <p><b>Mannelijk geslacht:</b> 55% vs. 69%</p> <p><b>Gemiddelde BMI (SD):</b> 26,9 (4,6) kg/m<sup>2</sup> vs. 28,5 (4,3) kg/m<sup>2</sup></p> <p><b>ASAKlasse I/II/III+:</b> 11%/63%/26% vs. 10%/67%/23%</p> <p><b>Colon-/rectumcarcinoom:</b> 63%/37% vs. 59%/41%</p> <p><b>Stadium 1-2/3:</b> 55%/45% vs. 67%/33%</p> <p><b>Neoadjuvant therapie:</b> 26% vs. 21%</p> <p><b>Adjuvant therapie:</b> 37% vs. 33%</p>	<p><b>Prehabilitatie vs. standaardzorg</b></p> <p><b>Ernstige complicaties:</b> CD graad III-IV (n/N): 11% (4/38) vs. 15% (6/39)</p> <p><b>Snelheid van herstel:</b> 6MWT: Patiënten met klinisch relevant verschil 8 weken postoperatief t.o.v. baseline (n/N): -achteruitgang (&gt;20 m): 16% (6/38) vs. 38% (15/39) -geen verandering (&lt;20 m): 26% (10/38) vs. 36% (14/39) -verbetering (&gt;20m) 58% (22/38) vs. 26% (10/39)</p> <p>Verskil 8 weken postoperatief t.o.v.</p>	<p><b>Prehabilitatie vs. standaardzorg</b></p> <p><b>Tijd tot ontslag naar huis:</b> Mediane totale opnameduur ziekenhuis (initiële opname + heropnames; IQR): 4 dagen (3-6) vs. 5 dagen (3-9) (p=0,446)</p> <p>Mediane initiële opnameduur ziekenhuis (IQR): 4 dagen (3-5) vs. 4 dagen (3-7) (p=0,812)</p> <p><b>Heropnames:</b> Tot 30 dagen (n/N): 15% (6/38) vs. 13% (5/39) (p=0,780)</p> <p><b>Milde en matig ernstige complicaties:</b> CD Grade I-II (n/N):</p>

	<p>adviezen om patiënten te motiveren, begeleiding door psycholoog</p> <p><b>Controle:</b> Zelfde interventies binnen 1 week na operatie gedurende 8 weken</p> <p>Beide groepen perioperatieve zorg in een gestandaardiseerd versneld herstel zorgpad</p>		<p><b>Laparoscopische ingreep:</b> 97% vs. 90%</p> <p><b>Stoma:</b> 34% vs. 31%</p>	<p>baseline binnen groepen (SD): 23,4 m (54,8) vs. - 21,8 m (80,7) (p=0,020)</p> <p><b>Kwaliteit van leven:</b> Zelf gerapporteerde generieke gezondheid SF-36: geen verschillen op de subschalen fysiek functioneren, rolbeperkingen fysiek functioneren, pijn, algemene gezondheid, vitaliteit, sociaal functioneren, rolbeperkingen, emotioneel functioneren en mentale gezondheid</p>	<p>21% (8/38) vs. 28% (11/39)</p> <p>Ten minste 1 complicatie tot 30 dagen (n/N): 32% (12/38) vs. 44% (17/39) (p=0,277)</p>
<p><b>Bousquet-Dion, 2018;</b><sup>[53]</sup> Canada; Single-blind single-center gerandomiseerde studie (RCT); inclusie: 2013-2015</p>	<p><b>Inclusie patiënten:</b> Opeenvolgende volwassen patiënten gepland voor een curatieve resectie van colorectaal carcinoom</p> <p><b>Exclusie:</b> Metastasen, taalbarrière, contra-indicatie voor trainen</p> <p><b>Interventie:</b></p>	<p><b>Primair eindpunt:</b> Functionele loopcapaciteit (6MWT), voor operatie, 4 en 8 weken na operatie.</p> <p><b>Secundaire eindpunten:</b> Zelf gerapporteerde fysieke activiteit (CHAMPS), lichaamssamenstelling (antropometrie: bio-</p>	<p><b>Prehabilitatie vs. standaardzorg</b></p> <p><b>Aantal patiënten:</b> Screening: 88 Randomisatie: 41 vs. 39 Analyse: 37 vs. 26</p> <p><b>Mediane leeftijd (IQR):</b> 74 jr (67,5-78) vs. 71 jr (54,5-74,5)</p> <p><b>Mannelijk geslacht:</b> 81% vs. 62%</p>	<p><b>Prehabilitatie vs. standaardzorg</b></p> <p><b>Ernstige complicaties:</b> CD graad 3 (n/N): 5% (2/37) vs. 0% (0/26)</p> <p><b>Snelheid van herstel:</b></p>	<p><b>Prehabilitatie vs. standaardzorg</b></p> <p><b>Tijd tot ontslag naar huis:</b> Mediane totale opnameduur ziekenhuis (IQR): 3 dagen (3-7) vs. 3 dagen (2-4) (p=0,057)</p>

	<p>Trimodale prehabilitatie gedurende 4 weken voor operatie (met supervisie) en 8 weken na operatie (zonder supervisie):</p> <p><u>-fysieke training:</u> thuis matig intensieve aerobe en krachttraining 3-4x/week gedurende &gt;30 min, in ziekenhuis aerobe en krachttraining 1x/week gedurende 60 min gesuperviseerd door een kinesioloog</p> <p><u>-voeding:</u> dieetadviezen, eiwit 1,2 g/kg/dag, eiwitsuppletie zo nodig, begeleiding door diëtist.</p> <p><u>-psychologische ondersteuning:</u> angst- en coping interventies: ontspannings- en ademhalingsoefeningen, begeleiding door psychologie-getrainde medewerker onderzoeksteam</p> <p><b>Controle:</b> Zelfde interventies binnen 1 week na operatie gedurende 8 weken</p> <p>Beide groepen chirurgische zorg volgens ERAS richtlijnen</p>	<p>elektrische impedantie analyse), knijpkracht, mentale status (HADS), postoperatieve complicaties (Clavien-Dindo classificatie), compliance, bezoek spoedeisende hulp, heropnames, opnameduur</p> <p><b>Follow-up:</b> Baseline, voor operatie, 4 en 8 weken na operatie</p>	<p><b>Gemiddelde BMI (SD):</b> 27,5 kg/m<sup>2</sup> (4,1) vs. 28,6 kg/m<sup>2</sup> (4,5)</p> <p><b>ASA-klasse 1/2/≥3:</b> 3%/62%/35% vs. 12%/42%/46%</p> <p><b>Colon-/rectumcarcinoom:</b> 68%/32% vs. 76%/24%</p> <p><b>Stadium 0/1-2/3-4:</b> 11%/59%/30% vs. 15%/42%/42%</p> <p><b>Neoadjuvante therapie:</b> 14% vs. 15%</p> <p><b>Adjuvante therapie:</b> 5% vs. 8%</p> <p><b>Laparoscopische ingreep:</b> 84% vs. 81%</p> <p><b>Stoma:</b> 16% vs. 16%</p>	<p>Gemiddelde 6MWD (SD) 4 weken postoperatief: 441 m (120) vs. 444 m (116)</p> <p>Vershil t.o.v. baseline binnen groepen: -5 m (67) vs. -17 m (85)</p> <p>-Gemiddelde 6MWD (SD) 8 weken postoperatief: 468 m (118) vs. 472 m (108)</p> <p>-Vershil t.o.v. baseline binnen groepen: 20 m (54) vs. 11 m (58)</p> <p><b>Kwaliteit van leven:</b> Niet gerapporteerd</p>	<p>Mediane initiële opnameduur ziekenhuis (IQR): 3 dagen (3-5) vs. 3 dagen (2-4) (p=0,111)</p> <p><b>Heropnames:</b> Binnen 30 dagen (n/N): 12,2% (5/41) vs. 6,5% (2/31) (p=0,415)</p> <p><b>Milde en matig ernstige complicaties:</b> Ten minste 1 complicatie tot 30 dagen (n/N): 38% (14/37) vs. 31% (8/26) (p=0,562)</p> <p>CD complicatie graad 1-2 (n/N): 32% (12/37) vs. 31% (8/26)</p>
--	--	--	--	--	--

<p><b>Carli, 2020;</b><sup>[54]</sup> Canada; parallel-arm single-blind multi-center gerandomiseerde studie (RCT); inclusie 2015-2019</p>	<p><b>Inclusie patiënten:</b> Kwetsbare<sup>39</sup> patiënten ≥65 jaar, resectie vanwege colorectaal carcinoom</p> <p><b>Exclusie:</b> Geen kwetsbaarheid, metastasen, taalbarrière, comorbiditeit met contra-indicatie voor trainen</p> <p><b>Interventie:</b> Trimodale prehabilitatie gedurende 4 weken voor operatie (met supervisie): -<u>fysieke training</u>: thuis matig intensieve aerobe training 7x/week gedurende 30 min en krachttraining 3x/week, in ziekenhuis aerobe- en krachtstraining 1x/week gedurende 60 min gesuperviseerd door een kinesiooloog -<u>voeding</u>: dieetadviezen, eiwit 1,5 g/kg/dag, eiwitsuppletie zo nodig, begeleiding door diëtist. -<u>psychologische ondersteuning</u>: angst-</p>	<p><b>Primair eindpunt:</b> Complicaties<sup>40</sup> tot 30 dagen na de operatie.</p> <p><b>Secundaire eindpunten:</b> Complicaties (alle complicaties, ernstige complicaties op basis van Clavien-Dindo classificatie), opnameduur, heropnames, bezoek spoedeisende hulp, functionele loopcapaciteit (6MWT), mentale status (HADS), ervaren gezondheid (SF-36), zelf-gerapporteerd energieverbruik</p> <p><b>Follow-up:</b> Baseline, voor operatie, 4 weken na operatie</p>	<p><b>Prehabilitatie vs. standaardzorg</b></p> <p><b>Aantal patiënten:</b> Screening: 418 Randomisatie: 60 vs. 60 ITT analyse: 55 vs. 55</p> <p><b>Mediane leeftijd (IQR):</b> 78 jr (72-82) vs. 82 jr (75-84)</p> <p><b>Mannelijk geslacht:</b> 52,7% vs. 41,8%</p> <p><b>Mediane BMI (IQR):</b> 24,9 kg/m<sup>2</sup> (23,0-30,1) vs. 26,4 kg/m<sup>2</sup> (23,8-30,6)</p> <p><b>ASA-klasse 2/3/4:</b> 34,5%/60%/5,5% vs. 16,4%/78,2%/5,5%</p> <p><b>Fried Frailty Index 2/3/4/5:</b> 45,5%/29,1%/12,7%/12,7% vs. 30,9%/40,0%/18,2%/10,9%</p> <p><b>Colon-/rectumcarcinoom:</b> 67,3%/32,7% vs. 76,4%/23,6%</p> <p><b>Stadium 0-1/2/3/4:</b> 32,7%/27,3%/34,5%/5,5% vs. 28,3%/34,0%/30,2%/7,5%</p>	<p><b>Prehabilitatie vs. standaardzorg</b></p> <p><b>Ernstige complicaties (n/N):</b> 12,7% (7/55) vs. 20,0% (11/55) (OR 0,5; 95%BI: 0,1 tot 1,6; p=0,23)<sup>42</sup></p> <p><b>Snelheid van herstel:</b> -Gemiddelde 6MWT bij baseline (SD): 325,3 m (114,3) vs. 304,0 m (107,3) -Gemiddelde 6MWT 4 weken postoperatief (SD): 336,4 m (121,8) vs. 286,1 m (105,1) -Verschil tussen groepen: MD 18,5 m (95%BI: -20,2 tot 57,3; p=0,34)<sup>42</sup> -Herstel 6MWT (&lt;20 meter achteruitgang of verbetering t.o.v.</p>	<p><b>Prehabilitatie vs. standaardzorg</b></p> <p><b>Tijd tot ontslag naar huis:</b> Mediane totale opnameduur ziekenhuis, tot 30 dagen (IQR): 4 dagen (3 tot 8) vs. 5 dagen (3 tot 9) (MD -5,8 dagen; 95%BI: -17,3 tot 5,8; p=0,32)<sup>42</sup> Mediane initiële opnameduur ziekenhuis, tot 30 dagen (IQR): 4 dagen (3 tot 8) vs. 4 dagen (3 tot 8) (HR 19,2; 95%BI: -2,9 tot 2,2; p=0,80)<sup>42</sup> <b>Heropnames:</b> Heropnames tot 30 dagen (n/N): 3,6% (2/55) vs. 9,1% (5/55) (OR 0,3; 95%BI: 0,03 tot 1,9; p=0,18)<sup>42</sup></p>
---	---	--	---	--	--

<sup>39</sup> Frail gedefinieerd als score twee of meer van de criteria van de Fried Frailty Index (onvrijwillig gewichtsverlies (>5kg in het afgelopen jaar), zelf-gerapporteerde vermoeidheid, lage handknijpkracht, fysieke inactiviteit, lage loopsnelheid).

<sup>40</sup> Volgens de Comprehensive Complication Index (CCI), een continue uitkomstmaat (0-100) voor postoperatieve complicaties, die is gebaseerd op de Clavien-Dindo classificatie.

<sup>42</sup> Correctie voor inclusiecentrum, leeftijd, geslacht, ASA-score, colon vs rectum chirurgie, laparoscopisch vs open chirurgie, baseline 6MWT, body mass index, en Fried Frailty Index.

	<p>depressie- en vermoeidheid coping interventies, begeleiding door psychologie-getrainde verpleegkundige. -counseling stoppen roken en alcohol op indicatie</p> <p><b>Controle:</b> Zelfde interventies postoperatief na ontslag gedurende 4 weken</p> <p>Beide groepen perioperatieve zorg in een versneld herstel zorgpad volgens ERAS richtlijnen</p>		<p><b>Neoadjuvante chemotherapie:</b> 12,7% vs. 11,1%</p> <p><b>Minimaal invasieve ingreep:</b> <sup>41</sup> 76,4% vs. 81,2%</p> <p><b>Stoma:</b> 27,3% vs. 16,4%</p>	<p>baselinewaarde) 4 weken postoperatief (n/N): 68,4% (26/38) vs. 53,3% (16/30) (OR 1,9; 95%BI: 0,6 tot 5,9; p= 0,26)<sup>42</sup></p> <p><b>Kwaliteit van leven:</b> SF-36 samengestelde score fysieke gezondheid, gemiddelde (SD) 4 weken na operatie: 49,7 (20,2) vs. 51,1 (14,7) Verschil tussen groepen:<sup>42</sup> MD -0,43 (95%BI: - 7,2 tot 6,3; p=0,90)</p> <p>SF-36 samengestelde score mentale gezondheid, gemiddelde (SD) 4 weken na operatie: 55,3 (22,6) vs. 63,6 (15,3) Verschil (MD) t.o.v. baseline: -2,3 (95%BI: -9,7 tot 5,1; p=0,53)</p>	<p><b>Milde en matig ernstige complicaties:</b> Totale complicaties (n/N): 45,5% (25/55) vs. 45,5% (25/55) (OR 0,9; 95%BI: 0,4 tot 2,2; P=0,90)<sup>42</sup></p> <p>Milde tot matig ernstig (n/N): 32,7% (18/55) vs. 25,5% (14/55)</p> <p>Gemiddelde CCI op 30 dagen (SD): 12,7 dagen (21,5) vs. 15,7 dagen (25,3) (MD -3,2 dagen; 95%BI: -11,8 tot 5,3; p=0,45)<sup>42</sup></p>
--	---	--	--	--	---

<sup>41</sup> laparoscopische of transanale minimaal invasieve chirurgie



<p><b>Lopez-Rodriguez-Arias, 2021</b>,<sup>[64]</sup> Spanje; RCT; inclusie: maart-juni 2020 gedurende lockdown vanwege COVID-19</p>	<p><b>Inclusie patiënten:</b> Opeenvolgende patiënten met electieve resectie vanwege colorectaal carcinoom</p> <p><b>Exclusie:</b> Metastasen, voedingssupplementen of neoadjuvante chemo-of radiotherapie, onvoldoende conditie of autonomie om deel te nemen</p> <p><b>Interventie:</b> Trimodale prehabilitatie gedurende 30 dagen voor operatie en 30 dagen na ontslag uit ziekenhuis (zonder supervisie): -<u>fysieke training</u>: thuis aerobe en krachttraining iedere dag gedurende 30-45 min aan de hand van een videospeellijst -<u>voeding</u>: dieetadviezen, eiwit 1,2-1,5 g/kg/dag, eiwit- en vitaminesuppletie -<u>psychologische ondersteuning</u>: ontspannings- en ademhalingsoefeningen</p> <p><b>Controle:</b> Geen educatie of interventies</p>	<p><b>Primair eindpunt:</b> Antropometrie (gewicht, lichaamssamenstelling)</p> <p><b>Secundaire eindpunten:</b> mentale status (HADS), complicaties, opnameduur</p> <p><b>Follow-up:</b> Baseline, voor operatie, 6 en 12 weken na operatie</p>	<p><b>Prehabilitatie vs. standaardzorg</b></p> <p><b>Aantal patiënten:</b> Screening: 24 Randomisatie: 10 vs. 10</p> <p><b>Mediane leeftijd (IQR):</b> 66,5 jr (57,7-70) vs. 66 jr (64,7-75,5)</p> <p><b>Mannelijk geslacht:</b> 60% vs. 70%</p> <p><b>Mediane BMI (IQR):</b> 27,5 kg/m<sup>2</sup> (23,2-30,9) vs. 25,8 kg/m<sup>2</sup> (24,7-28,2)</p> <p><b>ASA-klasse 1/2/3:</b> 30%/50%/20% vs. 20%/40%/40%</p> <p><b>Colon-/rectumcarcinoom:</b> 80%/20% vs. 70%/30%</p> <p><b>Stadium 0-2/3:</b> 80%/20% vs. 70%/30%</p> <p><b>Adjuvante chemotherapie:</b> 40% vs. 60%</p>	<p><b>Prehabilitatie vs. standaardzorg</b></p> <p><b>Ernstige complicaties</b> Geen onderscheid in ernst van complicaties, zie belangrijke uitkomsten</p> <p><b>Snelheid van herstel:</b> Niet gerapporteerd</p> <p><b>Kwaliteit van leven:</b> Niet gerapporteerd</p>	<p><b>Prehabilitatie vs. standaardzorg</b></p> <p><b>Tijd tot ontslag naar huis:</b> Gemiddelde duur ziekenhuisopname (SD): 4,8 dagen (1) vs. 7,2 dagen (3,2) (p=0,052)</p> <p><b>Heropnames:</b> Niet gerapporteerd</p> <p><b>Milde en matig ernstige complicaties</b> Totale complicaties tot 30 dagen (n/N): 20% (2/10) vs. 50% (5/10) (p=0,16)</p>
--	---	---	---	--	--

	Beide groepen perioperatieve zorg volgens gestandaardiseerde ERAS perioperatieve zorg protocollen				
<b>Molenaar, 2023</b> , <sup>[65]</sup> Nederland, Canada, Spanje, Denemarken, Italië; internationale multicenter RCT; inclusie: 2017-2020	<p><b>Inclusie patiënten:</b> Volwassen patiënten met een electieve resectie vanwege primair colorectaal carcinoom</p> <p><b>Exclusie:</b> Metastasen of andere primaire tumor, ASA<math>\geq</math>4, chronische nierschade, abdominoperineale resectie en urgente operatie (&lt;4 weken)</p> <p><b>Interventie:</b> Multimodale prehabilitatie gedurende 4 weken voor operatie (met supervisie): -<u>fysieke training</u>: in ziekenhuis 3x/week hoog intensieve aerobe en krachttraining gesuperviseerd door fysiotherapeut/kinesioloog</p>	<p><b>Primaire eindpunten:</b> Postoperatieve complicaties<sup>43</sup> en verandering in fysieke conditie (6MWT) 30 dagen na operatie</p> <p><b>Secundaire eindpunten:</b> Cardiorespiratoire fitheid (CPET), spierkracht (1-RM en HSG), voedingsstatus (PG-SGA), mentale status (GAD-7, PHQ-9), kwaliteit van leven (EORTS-QLQ-C30), duur ziekenhuisopname, Heropnames, mortaliteit</p> <p><b>Follow-up:</b></p>	<p><b>Prehabilitatie vs. standaardzorg</b></p> <p><b>Aantal patiënten:</b> Screening: 1240 Randomisatie: 136 vs. 133 Analyse: 123 vs. 128</p> <p>Beoogde inclusie: 714 (357 per arm), studie voortijdig gestopt i.v.m. COVID-19</p> <p><b>Mediane leeftijd (IQR):</b> 69 jr (60-77) vs. 71 jr (60-76)</p> <p><b>Mannelijk geslacht:</b> 50,4% vs. 59,4%</p> <p><b>Mediane BMI (IQR):</b> 26,3 kg/m<sup>2</sup> (24,2-30,2) vs. 27,6 kg/m<sup>2</sup> (24,7-31,7)</p> <p><b>ASA-klasse 1/2/3/4:</b> 5,7%/69,1%/24,4%/0,8% vs. 3,1%/75,8%/20,3%/0,8%</p>	<p><b>Prehabilitatie vs. standaardzorg</b></p> <p><b>Ernstige complicaties:</b> CCI &gt; 20 (n/N): 17,1% (21/123) vs. 29,7% (38/128) (OR 0,47; 95%BI: 0,26 tot 0,87; p=0,02)</p> <p>CCI <math>\geq</math> 26,2 (n/N):<sup>45</sup> 11% (13/123) vs. 15,12% (15/128)</p> <p>Mortaliteit tot 30 dagen (n/N): 0,01% (1/123) vs. 0% (0/128)</p> <p>1 patiënt in prehabilitatiegroep overleden als gevolg van anastomotische lekkage</p>	<p><b>Prehabilitatie vs. standaardzorg</b></p> <p><b>Tijd tot ontslag naar huis:</b> Mediane duur Ziekenhuisopname (IQR): 3 dagen (3 tot 5) vs. 3 dagen (3 tot 4) (p=0,20)</p> <p>IC opname (n/N): 3,3% (4/123) vs. 10,9% (14/128) (OR 0,29; 95%BI: 0,09 tot 0,89; P=0,02)</p> <p><b>Heropnames (n/N):</b> 3,3% (4/123) vs. 6,3% (8/128) (OR 0,5; 95%BI: 0,15 tot 1,72; p=0,26)</p>

<sup>43</sup> Volgens de Comprehensive Complication Index (CCI), een continue uitkomstmaat (0-100) voor postoperatieve complicaties, die is gebaseerd op de Clavien Dindo classificatie. Ernstige complicaties gedefinieerd als CCI>20. Op verzoek door de auteurs aanvullende analyse ernstige complicaties met afkapwaarde CCI  $\geq$  26,2, niet gepubliceerde data.

<sup>45</sup> Aanvullende data op verzoek aangeleverd door de auteurs.

	<p><u>-voeding:</u> eiwit: 1,5 g/kg/dag, 30 g eiwit-supplementen binnen 1 uur na trainen en 1 uur voor slapen, vitamine D/multivitamine supplementen, begeleiding door diëtist</p> <p><u>-psychologische ondersteuning:</u> angst-coping interventies: ontspannings- en ademhalingsoefeningen door psychologie-getraind personeel en zo nodig verwijzing psycholoog</p> <p><u>-stoppen met roken:</u> programma met individuele adviezen en nicotine vervangende therapie</p> <p><b>Controle:</b> Standaard perioperatieve zorg, aangepast ERAS zorgpad, geen adviezen over oefeningen, voeding of psychologische gezondheid</p>	<p>Baseline, voor operatie, 4 en 8 weken na operatie</p>	<p><b>Colon-/rectumcarcinoom:</b> 82,1%/17,9% vs. 82%/18%</p> <p><b>Stadium</b> <b>0/1/2/3/4/onbekend:</b> 5,7%/31,7%/31,7%/22,8%/3,3%/4,9% vs. 5,5%/28,1%/28,9%/26,6%/3,1%/7,8%</p> <p><b>Neoadjuvante therapie:</b> 0,8% vs. 2,3%</p> <p><b>Minimaal invasieve ingreep:<sup>44</sup></b> 95,9% vs. 90,6%</p> <p><b>Stoma:</b> 10,6% vs. 10,9%</p>	<p><b>Snelheid van herstel</b> Mediane 6MWD (IQR): -Baseline: 514,0 m (450,0 tot 578,0) vs. 512,5 m (435,0 tot 572,0) -4 weken postoperatief: 536 m (470 tot 603) vs. 514 m (428 tot 568) m -Verschil t.o.v. baseline binnen groepen: 17,5 m (-18,0 tot 48) vs. -5,0 m (-38 tot 34) (p=0,06) -Verschil tussen groepen gecorrigeerd voor baseline: MD 15,6 m (95%BI - 1,4 tot 32,6; p=0.07) -8 weken postoperatief: 558,5 m (482,5 tot 625,0) vs. 528,5 m (457,0 tot 594,0) -verschil tussen groepen gecorrigeerd voor baseline: MD 22,2 m (95%BI: 6,6 tot 37,7; p=0,01)</p> <p><b>Kwaliteit van leven:</b></p>	<p><b>Milde en matig ernstige complicaties:</b> Alle complicaties (n/N): 31,7% (39/123) vs. 42,2% (54/128) (OR 0,62; 95%BI: 0,37 tot 1,05); p=0,07)</p> <p>Complicaties CCI ≤ 20 (n/N): 14,6% (18/123) vs. 12,5% (16/128)</p> <p>Complicaties CCI &lt; 26,2 (n/N): 21,1% (26/123) vs. 30,4% (39/128)</p>
--	--	--	---	--	--

<sup>44</sup> Laparoscopische - of robotchirurgie.

				<p>EORTC QLQ-C30, Mediane global health status (IQR): -Baseline: 66 (66 tot 83) vs. 66 (50 tot 83) -4 weken postoperatief: 66 (66 tot 83) vs. 66 (50 tot 83) -Verschil tussen groepen gecorrigeerd voor baseline: MD -0,88 (95%BI: -6,66 tot 4,90, p=0,77) -8 weken postoperatief: 83 (66 tot 83) vs. 66 (66 tot 83) Verschil tussen groepen gecorrigeerd voor baseline: MD 0,46 (95%BI -5,12 tot 6,05, p=0,87)</p> <p>SF-36 wel in het protocol, maar niet gerapporteerd</p> <p>WHODAS 2.0 geplande meting op 52 weken</p>	
--	--	--	--	---	--

1-RM: 1 repetition maximum; 6MWT: 6 minuten loop test, de afstand in meters die in 6 minuten lopen wordt afgelegd; CCI: Comprehensive Complication Index), een continue uitkomstmaat (0-100) voor postoperatieve complicaties; CHAMPS: Community Healthy Activity Model Programme for Seniors questionnaire; CPET: cardiopulmonale

exercise testing, gouden standaard test voor bepaling van cardiorespiratoire fitheid; CPET bepaalt zuurstofconsumptie bij de anaerobe threshold en bij piekinspanning; EORTS-QLQ-C30: European organisation for research and treatment of cancer, quality of life of cancer patients module, ziektespecifieke kwaliteit van leven vragenlijst bij kanker; ERAS: Enhanced Recovery After Surgery, programma gericht op versneld postoperatief herstel; GAD-7: generalized anxiety disorder 7-item scale; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, scoort angst en depressie; HSG: knijpkracht; PG-SGA: patient-generated subjective global assessment short form; PHQ: Patient health questionnaire; SF-36: short form vragenlijst, gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven.

## Bijlage 6 - Beoordeling risico op bias

### 6.1 Risk of bias van de geïncludeerde studies

Auteur, jaar	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Gillis, 2014	Low risk	Low risk	High risk	Low risk* High risk	High risk	Low risk	Low risk
Bousquet-Dion, 2018	Low risk	Low risk	High risk	Low risk** Unclear risk	High risk	Unclear risk	Low risk
Carli, 2020	Low risk	Low risk	High risk	Low risk*** High risk	Low risk**** High risk	Low risk	Low risk
Arias, 2021	Low risk	Unclear risk	High risk	High risk	Low risk	High risk	Low risk
Molenaar, 2023	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	High risk	High risk	High risk

\*Voor complicaties en 6MWT wel blinding (low risk), voor de vragenlijsten kwaliteit van leven geen blinding (high risk)

\*\* Voor 6MWT wel blinding (low risk), voor overige uitkomsten onduidelijk (unclear risk).

\*\*\* Voor complicaties en 6MWT wel blinding (low risk), voor de vragenlijsten kwaliteit van leven geen blinding (high risk)

\*\*\*\*6MWT (high risk), overige uitkomsten (low risk)

## 6.2 Risk of bias per studie

## Gillis et al., 2014

Was de toewijzing van de interventie aan de patiënten gerandomiseerd?	Ja	Patiënten werden op basis van computer gegenereerde random getallen 1:1 toegewezen aan de interventie of controle arm.
Degene die de patiënten insluit hoort niet op de hoogte te zijn van de randomisatievolgorde. Was dat hier het geval?	Ja	Toewijzing aan de behandeling niet zichtbaar, d.m.v. opeenvolgend genummerde gesloten enveloppe.
Waren de patiënten en de behandelaars geblindeerd voor de behandeling?	Nee	Patiënten en behandelaren waren niet geblindeerd.
Waren de effectbeoordelaars geblindeerd voor de behandeling?	Afhankelijk van de uitkomst	De studiemedewerker die de metingen van 6MWT uitvoerde, was geblindeerd voor de toewijzing aan de behandeling. Geen blinding van patiënten bij afname van vragenlijsten of van artsen bij registratie van complicaties.
Is van een voldoende proportie van alle ingesloten patiënten een volledige follow-up beschikbaar? Indien nee: selectieve loss-to-follow—up voldoende uitgesloten?	Nee	Geen ITT analyse van alle gerandomiseerde patiënten. Exclusie van 12 patiënten, waarvan 7 in prehabilitatiegroep (15%) en 5 in rehabilitatiegroep (11%), dus meer dan 10% in beide groepen. Redenen van exclusie: niet ondergaan van electieve operatie in het centrum, intrekken van informed consent of vanwege loss to follow-up.
Is selectieve publicatie van resultaten voldoende uitgesloten?	Ja	De in de studie gerapporteerde uitkomsten komen overeen met de uitkomsten zoals beschreven in het trialregister.
Anders	Nee	

## Bousquet-Dion et al., 2018

Was de toewijzing van de interventie aan de patiënten gerandomiseerd?	Ja	Patiënten werden na consent op een baselinemeting door computer-gegenereerde random getallen in verzegelde enveloppe 1:1 toegewezen aan de interventie- of controlegroep.
Degene die de patiënten insluit hoort niet op de hoogte te zijn van de randomisatievolgorde. Was dat hier het geval?	Ja	Toewijzing door middel van verzegelde enveloppe.
Waren de patiënten en de behandelaars geblindeerd voor de behandeling?	Nee	Patiënten en behandelaren waren niet geblindeerd voor de behandeling.
Waren de effectbeoordelaars geblindeerd voor de behandeling?	Afhankelijk van de uitkomst	De effectbeoordelaar voor de primaire uitkomstmaat van de studie, de 6MWT, was geblindeerd voor de toewijzing aan de behandeling, voor de overige uitkomstmaten is er onvoldoende informatie om dit te kunnen beoordelen. Geen blinding van patiënten bij afname van vragenlijsten of van artsen bij registratie van complicaties.

Is van een voldoende proportie van alle ingesloten patiënten een volledige follow-up beschikbaar? Indien nee: selectieve loss-to-follow—up voldoende uitgesloten?	Nee	Geen ITT analyse van alle gerandomiseerde patiënten. Exclusie van 10 patiënten (loss-to-follow up 4 in prehabilitatiegroep en 6 in rehabilitatiegroep) o.a. als gevolg van complicaties (uitkomstmaat) en totale loss to follow-up > 10%.
Is selectieve publicatie van resultaten voldoende uitgesloten?	Onduidelijk	Geen studieprotocol gepubliceerd. In trial register alleen primaire uitkomstmaat (6MWT) opgenomen.
Anders	Nee	Niet-significante verschillen in baseline kenmerken tussen de groepen: in de prehabilitatie groep waren patiënten ouder en was het percentage patiënten met een ASA-score $\geq 3$ lager dan in de rehabilitatiegroep.

## Carli et al., 2020

Was de toewijzing van de interventie aan de patiënten gerandomiseerd?	Ja	Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd via computer gegenereerde random getallen (blok randomisatie).
Degene die de patiënten insluit hoort niet op de hoogte te zijn van de randomisatievolgorde. Was dat hier het geval?	Ja	Toewijzing aan de behandeling was niet zichtbaar tot en met baseline-meting, m.b.v. een gesloten enveloppe.
Waren de patiënten en de behandelaars geblindeerd voor de behandeling?	Nee	Patiënten en interventiebehandelaren waren niet geblindeerd, maar chirurgen wel.
Waren de effectbeoordelaars geblindeerd voor de behandeling?	Ja	De auteurs rapporteren dat effectbeoordelaars, chirurgen en statistici geblindeerd waren voor de toewijzing aan de behandeling. Geen blinding van patiënten bij afname van vragenlijsten (auteurs presenteerde beide armen wel als gelijkwaardige behandelingen,).
Is van een voldoende proportie van alle ingesloten patiënten een volledige follow-up beschikbaar? Indien nee: selectieve loss-to-follow—up voldoende uitgesloten?	Afhankelijk van de uitkomst	Exclusie van 10 patiënten na randomisatie, 5 patiënten in beide armen, dus <10% per arm. Veel missende waarden voor de uitkomstmaat 6MWT op 4 weken postoperatief: 29% in prehabilitatiegroep en 44% in rehabilitatiegroep en SF-36 subschalen op 4 weken: 28% in prehabilitatiegroep en 42% op 4 weken postoperatief: waarvoor multipale imputatie.
Is selectieve publicatie van resultaten voldoende uitgesloten?	Ja	Alle vooraf gespecificeerde uitkomsten in het studieprotocol zijn gerapporteerd in de studie.
Anders	Nee	Verschillen in baseline kenmerken tussen de groepen: patiënten in de controlegroep hadden gemiddeld een hogere leeftijd en hogere ASA-score dan patiënten in de prehabilitatiegroep. Analyses gecorrigeerd voor baseline confounders.

## Arias et al., 2021

Was de toewijzing van de interventie aan de patiënten gerandomiseerd?	Ja	Patiënten werden gerandomiseerd middels block randomisatie. "Block randomization was carried out by random sequence obtained previously."
---	----	---



Degene die de patiënten insluit hoort niet op de hoogte te zijn van de randomisatievolgorde. Was dat hier het geval?	Onduidelijk	Niet beschreven.
Waren de patiënten en de behandelaars geblindeerd voor de behandeling?	Nee	Patiënten en behandelaars waren niet geblindeerd voor de behandeling.
Waren de effectbeoordelaars geblindeerd voor de behandeling?	Nee	Niet beschreven in artikel, in trialregister staat onder masking "none".
Is van een voldoende proportie van alle ingesloten patiënten een volledige follow-up beschikbaar? Indien nee: selectieve loss-to-follow—up voldoende uitgesloten?	Ja	Geen loss to follow up.
Is selectieve publicatie van resultaten voldoende uitgesloten?	Nee	Primaire uitkomst opgenomen in trial register, maar deze studie is sub-studie van studie opgenomen in trialregister en powercalculatie is berekend op complicaties. Deze sub-studie staat niet vermeld in het trialregister en het is dus niet duidelijk wat hiervan doel en uitkomsten zijn.
Anders	Nee	

## Molenaar et al., 2023

Was de toewijzing van de interventie aan de patiënten gerandomiseerd?	Ja	Patiënten 1:1 ratio gerandomiseerd via computer gegenereerde random cijfers; blok randomisatie, stratificatie op basis van neo-adjuvante therapie en tumorlocatie.
Degene die de patiënten insluit hoort niet op de hoogte te zijn van de randomisatievolgorde. Was dat hier het geval?	Ja	De randomisatievolgorde was computer gegenereerd en niet zichtbaar voor de onderzoeker die de randomisatie uitvoerde.
Waren de patiënten en de behandelaars geblindeerd voor de behandeling?	Nee	Door de aard van de interventie was het niet mogelijk om de deelnemers of behandelaars te blinderen voor de behandeling.
Waren de effectbeoordelaars geblindeerd voor de behandeling?	Afhankelijk van de uitkomst	De effectbeoordelaars die de registratiedata bekeken en postoperatieve complicaties scoorden, waren geblindeerd voor de toewijzing. HRQoL vragenlijst wordt door patiënten ingevuld, deze waren niet geblindeerd. 6MWT werd afgenomen door behandelaar (fysiotherapeut), deze was niet geblindeerd.
Is van een voldoende proportie van alle ingesloten patiënten een volledige follow-up beschikbaar? Indien nee: selectieve loss-to-follow—up voldoende uitgesloten?	Nee	Geen ITT van alle gerandomiseerde patiënten. Exclusie van 18 patiënten, weliswaar <10%, maar exclusie van 11 in prehabilitatiegroep en 4 in controlegroep, dus niet gelijk verdeeld en redenen van uitval niet beschreven. Flowdiagram onduidelijk. Veel missende waarden voor verschillende uitkomsten: bij 6MWT in prehabilitatie en controlegroep, respectievelijk op 4 weken postoperatief 31% en 35%, en op 8 weken

		postoperatief 35% en 39%. Hiervoor missing imputation. Bij EORTC QLQ-C30 respectievelijk op 4 weken postoperatief 30% en 34%, op 8 weken postoperatief 34% en 38%.
Is selectieve publicatie van resultaten voldoende uitgesloten?	Nee	Studieprotocol en wijzigingen gepubliceerd. Voor kwaliteit van leven werden niet alle vooraf gespecificeerde vragenlijsten gerapporteerd en primaire uitkomstmaat CCI niet als continue maar als dichotome uitkomstmaat geanalyseerd. CCI>20 komt niet overeen met ernstige complicaties volgens Clavien Dindo classificatie. Op verzoek is door de auteurs aanvullende analyse van de data aangeleverd op basis van CCI $\geq 26,2$ . Conflicts of interest: een auteur ontving niet-financiële ondersteuning van Friesland Campina.
Anders	Ja	Voortijdig stoppen van de studie vanwege COVID, wat kan resulteren in vertekening van de resultaten. Powerberekening op basis van eindpunt complicaties 714 patiënten (357 per arm), slechts 251 patiënten geïncludeerd. Kleine verschillen in baseline kenmerken tussen de groepen: patiënten in de prehabilitatiegroep waren jonger, en een lager percentage had ernstig overgewicht (BMI > 30).

## Bijlage 7 – Reacties van partijen op conceptstandpunt

### **Reactie Stomavereniging en Stichting Darmkanker d.d. 13 november 2023:**

We hebben het concept Standpunt van het Zorginstituut gelezen.

Het concept standpunt doet in de ogen van Stichting Darmkanker geen recht aan de behoeften en noodzaak die er is aan een prehabilitatie programma voor mensen met darmkanker. De noodzaak voor zo'n programma blijkt onder meer ook uit de uitvragen die we als Stichting Darmkanker gedaan hebben bij onze achterban. Passende zorg houdt in de ogen van ons en onze achterban in dat de begeleiding van patiënten die getroffen worden door darmkanker gedurende de het gehele zorgproces (de hele patiënt journey) effectief en efficiënt ondersteund horen te worden. Dat betreft zowel de juiste begeleiding aan de voorkant van het behandeltraject met prehabilitatie als aan de achterkant van het traject (revalidatie en rehabilitatie). Op dit moment wordt de zorg en begeleiding zowel in de beginfase van het behandeltraject als in de eindfase van het behandeltraject als onvoldoende bestempeld. De zorg die aangeboden wordt verschilt per ziekenhuis en zorgt onbedoeld voor een vorm van postcode zorg. Dat moet gewoon beter en een geprotocolleerd prehabilitatie programma zorgt ervoor dat dat beter wordt. Samen hebben we een verantwoordelijkheid om te zorgen dat we dit dan ook goed en verantwoord kunnen aanbieden aan alle patiënten die het nodig hebben.

Wel kunnen wij als Stichting Darmkanker begrijpen dat de huidige informatie voor het Zorginstituut kennelijk nog als niet volledig genoeg wordt gezien om een positief besluit te kunnen nemen over de inbedding van prehabilitatie in het behandeltraject. Stichting Darmkanker wil het Zorginstituut dan ook verzoeken om de duiding uit te stellen.

Uitstel zal in onze ogen ervoor moeten zorgen dat we samen de ontwikkeling van prehabilitatie verder ter hand nemen en waar nodig nader onderbouwen. Uitstel is in onze ogen belangrijk om een aantal redenen.

#### 1. Uitstel van de duiding voorkomt problemen in de praktijk

Op dit moment wordt prehabilitatie in 37 Nederlandse ziekenhuizen als standaardzorg aangeboden aan patiënten met darmkanker, ongeacht hun kwetsbaarheid, vanwege het enorme potentieel van prehabilitatie. Met het uitstel van de duiding wordt in ieder geval geborgd dat de patiënten die nu met de prehabilitatie aan de slag zouden gaan niet abrupt te maken krijgen met het stoppen van deze belangrijke begeleiding in hun behandeltraject.

#### 2. Uitstel van de duiding zorgt ervoor dat een groot lopend onderzoek nog meegenomen kan worden in de afwegingen

Momenteel loopt er een omvangrijke Nederlandse studie waarbij bijna 1000 patiënten prospectief worden gevolgd om de waarde van prehabilitatie bij patiënten met darmkanker te evalueren. De resultaten van deze landelijke studie worden begin volgend jaar verwacht. Naar ons idee is de timing van de duiding dus te vroeg.

#### 3. Uitstel van de duiding opent route naar nieuwe gezamenlijke benadering voor prehabilitatie

Kennelijk is de conclusie nu dat er momenteel onvoldoende bewijs is. Als Stichting Darmkanker zien we echter dat er practice-based meer dan voldoende meerwaarde is. We stellen dan ook voor om gezamenlijk met alle relevante partijen te bepalen welke effecten van prehabilitatie als relevant kunnen worden beschouwd en vanuit daar dan een passend onderzoeksprotocol te ontwerpen waarin ook de duidelijk het perspectief

en noodzaak voor de patiënt is meegenomen. Dat missen we namelijk nu in de gedane duiding.

Met bovenstaande input hopen wij het Zorginstituut van voldoende informatie te hebben voorzien om zijn standpunt te heroverwegen en er voor wil kiezen om de duiding uit te stellen. Dit om in de toekomst nog veel meer patiënten met hulp van prehabilitatie de beste uitkomsten te bieden en Nederland gezonder te maken.

Met vriendelijke groet,

Drs. Jan Hobbelen  
Directeur  
Stomavereniging en Stichting Darmkanker

### **Reactie NVvH d.d. 10 november 2023:**

Onze ref.: 20234390 Utrecht, 10 november 2023

Betreft: Consultatie conceptstandpunt Prehabilitatie bij colorectaal carcinoom  
Inlichtingen bij: A. Nutma (a.nutma@heelkunde.nl)

Graag maakt de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH) bij dezen gebruik van de mogelijkheid om inhoudelijk te reageren op het conceptstandpunt van het Zorginstituut met betrekking tot prehabilitatie bij colorectaal carcinoom. De NVvH heeft een aantal punten van aandacht met betrekking tot de uitgevoerde duiding. We delen de conclusie van het Zorginstituut dat vervolgonderzoek nodig is. Onderstaand lichten wij dit toe.

#### **Mismatch tussen de geformuleerde PICOT en geïncludeerde studies**

De NVvH constateert een mismatch tussen de formulering van de PICOT en de opzet van de bekeken onderzoeken. Drie van de vijf gevonden RCT's hadden een studiepopulatie die niet volledig overeenkwam met de doelpopulatie, omdat ook patiënten zonder hoog risico werden geïncludeerd. Mede hierdoor is de kwaliteit van het bewijs als zeer laag beoordeeld, zoals in de conceptduiding aangegeven. In het vooroverleg over de formulering van de PICOT is niet gesproken over de mogelijkheid van een verschil in de doelpopulatie en de studiepopulatie en de implicaties hiervan voor de bewijslast. Het lijkt erop dat hierdoor de eindconclusie van de conceptduiding aanzienlijk is beïnvloed.

#### **Niet alle relevante studies zijn meegenomen**

Niet alle gerandomiseerde studies zijn in de conceptduiding meegenomen (Berkel et al. Ann Surg 2022). Er is alleen gebruik gemaakt van gerandomiseerde studies. Ook cohort studies of studies met een emulated target trial design (Heil et al. Ann Surg Oncol 2023) zouden naar onze mening kunnen worden meegenomen.

#### **'Mogelijke nadelen' van prehabilitatie speculatief**

In de conceptduiding (paragraaf 6.1.4) worden de 'mogelijke nadelen' van prehabilitatie beschreven. Dit zijn aannames die niet worden onderbouwd met literatuur of praktijk. 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.

#### **Belang van vervolgonderzoek**

Het Zorginstituut concludeert dat voor het beantwoorden van de vraagstelling nodig is aanvullend onderzoek te doen naar de effectiviteit van multimodale prehabilitatie bij een populatie met hoog risico op postoperatieve complicaties en functionele achteruitgang.

De NVvH is het met deze conclusie eens. Het is van belang dat er nieuw onderzoek komt en dat hiervoor een proces van co-creatie wordt ingericht, waarbij er tussen stakeholders consensus is over de PICO, de uitkomstmaten, het onderzoeksdesign en de implementatie van de onderzoeksresultaten; een methode die nu ook bij een aantal zorgevaluatiestudies binnen ZE&GG wordt toegepast. Onderzoek naar de effecten van prehabilitatie zou wat betreft de NVvH betrekking moeten hebben op meerdere, nader te definiëren patiëntengroepen. Door prehabilitatie in onderzoeksverband te vergoeden kan deze veelbelovende innovatie voorsnog aan patiënten worden aangeboden en tegelijkertijd worden onderzocht. Na dit onderzoek kan een definitieve conclusie worden getrokken over de effectiviteit van prehabilitatie.

Wij hopen u hiermee goed te hebben geïnformeerd.

Met vriendelijke groeten,  
NEDERLANDSE VERENIGING VOOR HEELKUNDE

Dr. A.F.W. van der Steeg  
Secretaris Kwaliteit & Veiligheid

### **Reactie NIV d.d. 27 november 2023:**

De NIV heeft dit verzoek voorgelegd aan de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie en haar kerngroep Ouderengeneeskunde. Onderstaand de reactie namens de NIV.

Het is een prachtig document. Zeer volledig en toch ook weer leerzaam. Aanvankelijk miste de NIV wel wat artikelen, maar die bleken inderdaad niet aan de PICOT uitgangspunten te voldoen, terwijl de NIV van mening is dat de PICOT vrij goed is. Enige kanttekening die de NIV bij de PICOT kan maken is dat ze alleen naar multimodale interventies kijken terwijl unimodaal (alleen lichaamsbeweging/ sporten / fysio achtige interventie) ook meegenomen zou kunnen worden als je ervan uitgaat dat ERAS veelal de rest dekt.

Met deze PICOT is de literatuur search zorgvuldig uitgevoerd en de conclusies goed beargumenteerd en juist. In Paragraaf 3.1.3 raadt de NIV een aanpassing van de tekst aan omdat de indicatie voor adjuvante chemotherapie natuurlijk niet alleen afhangt van tumor stadium, maar ook van risico op other cause mortality en omdat ze capecitabine adjuvant niet noemen.

#### **3.1.3**

*Bij een coloncarcinoom kunnen patiënten met stadium 2 (bij pT4N0M0)<sup>[1]</sup> en stadium 3 met adjuvante chemotherapie (d.w.z. na de operatie CAPOX<sup>[2]</sup>, FOLFOX<sup>[3]</sup> of capecitabine ) worden behandeld. Patiënten met lokaal gevorderd rectumcarcinoom stadium 2 en 3 kunnen worden behandeld met neoadjuvante radiotherapie en/of chemotherapie (d.w.z. voor de operatie radiotherapie gecombineerd met capecitabine of radiotherapie gevolgd door CAPOX.*

M. (Maïke) van Leeuwen  
adviseur Richtlijnen  
Tel: 030 - 8990656  
[www.internisten.nl](http://www.internisten.nl)  
Nederlandse Internisten Vereniging

### **Reactie NVMDL d.d. 24 november 2023:**

[1] Ingroei in peritoneum of andere structuren/organen zonder lymfkliermetastasen of metastasen op afstand

[2] CAPOX is chemotherapie bestaande uit combinatie van capecitabine en oxaliplatin.

[3] FOLFOX is chemotherapie bestaande uit een combinatie van 5-fluorouracil en oxaliplatin.

Nogmaals dank voor het uitstellen van de deadline. Het document is uitgebreid intern besproken en voorgelegd aan verschillende leden van de NVMDL. Het document prehabilitatie voor patiënten met een geplande operatie voor colorectaal carcinoom bevindt zich op het vlak van de expertise van de chirurgie en niet van de mdl-arts, het is daarom lastig is om vanuit mdl-perspectief inhoudelijke input te geven. Wij hebben dan ook geen commentaar.

Met vriendelijke groet,

Anh Nhi Nguyen  
Beleidsmedewerker MDL-raad Kwaliteit NVMDL  
Telefoonnummer 06 82774989  
Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen

### **Reactie NVKG d.d. 13 november 2023:**

De NVKG kan zich erin vinden dat het effect van prehabilitatie vanuit het huidige wetenschappelijke bewijs op dit moment niet bewezen kan worden. De NVKG is echter van mening dat deze evidence er moet komen en kan zich vinden in het verzoek dat fit4surgery gedaan heeft om de duiding uit te stellen. Zodat de ziekenhuizen waar prehabilitatie wordt uitgevoerd de tijd krijgen om het effect van deze innovatie uit te zoeken.

Daarnaast mist de NVKG een goede vertegenwoordiging van studies over de kwetsbare oudere patiënt. Een goede definitie van kwetsbaarheid van de oudere patiënt mist en in de PICO(ts) zijn een aantal zaken niet meegenomen die wel relevant zijn voor de oudere kwetsbare patiënt. Zo wordt indien CFS niet gekeken naar het cognitieve en het sociale domein en mist screening op aanwezigheid van sarcopenie. Daarnaast zijn de gekozen uitkomstmaten niet altijd geschikt voor de oudere kwetsbare patiënten zoals 6MWT.

De NVKG is voorstander van een goede geriatrische analyse van geselecteerde patiënten, zodat op individuele basis persoonsgerichte preoperatieve en postoperatieve adviezen gegeven kunnen worden, rekening houdend met persoonlijke medische context (kwetsbaarheid, sarcopenie co-morbiditeit), voorkeuren en motivatie van de patiënt in plaats van een standaard uitrol van prehabilitatie. Er moet dus meer doelmatigheidsonderzoek komen, waarbij er voor een goed gedefinieerde kwetsbare oudere groep onderzoek dient plaats te vinden, zodat dit vraagstuk over een paar jaar opnieuw bekeken kan worden.

### **Reactie NVA d.d. 13 november 2023:**

Hartelijk dank voor de uitnodiging aan de NVA om dit document te becommentariëren. Wij hebben de NVA Commissie Kwaliteitsdocumenten en enkele experts vanuit de anesthesiologie het document laten beoordelen.

Wij hebben vanuit wetenschappelijk perspectief geen commentaren. De literatuur is goed samengevat en gewogen en de NVA begrijpt de conclusie van het Zorginstituut zoals deze nu is.

De NVA ziet wel meerwaarde in het verder exploreren van de meerwaarde van prehabilitatie voor patiënten. Daarom schrijven de NVA en de NVVH binnen het FMS cluster Perioperatief traject momenteel aan een module rondom prehabilitatie in het algemeen.

Enkele punten die wellicht aandacht verdienen in de conceptduiding:

- 1) Definitie standaard zorg: In de conceptduiding staan een aantal zaken genoemd onder standaard zorg bij screening anesthesiologie. Deze zijn niet allen correct. Zo wordt er bij de anesthesiologische screening niet standaard gescreend op ondervoeding, frailty en oorzaken van anemie. Verder is het zo dat prehabilitatie geen verzameling is van bestaande zorg maar een combinatie van 5 pijlers welke op elkaar zijn afgestemd met als doel elkaar te versterken
- 2) Definitie hoog risico patiënt: In de conceptduiding staat hoog risico gedefinieerd als ASA 3 of hoger. Dit is zeer waarschijnlijk een te smalle definitie (The High-Risk General Surgical Patient: Raising the Standard, Royal College of Surgeons).
- 3) Nadelen van prehabilitatie: In de conceptduiding wordt als mogelijk nadeel van multimodale prehabilitatie genoemd dat het tot verlenging van de duur tot de operatie kan leiden. Dit is speculatief en wordt niet onderbouwd met literatuur.
- 4) Het advies over toekomstig onderzoek (7.2): het belang van functionele uitkomsten (o.a. kwaliteit van leven, dagelijks functioneren) meer benadrukt mag worden. Uiteindelijk is die uitkomstmaat het meest relevant voor de patiënt. Daarnaast is het mogelijk dat prehabilitatie het aantal ernstige complicaties niet reduceert, maar dat de patiënt door prehabilitatie wel sneller herstelt van die complicatie. Dat is (naast kwaliteit van leven en dagelijks functioneren) ook relevant voor een eventuele vervolghandeling, zoals neoadjuvante therapie.

Met vriendelijke groet,

Lieke Gielen  
Adviseur kwaliteit & secties  
Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

#### **Reactie LMVP d.d. 14 november 2023:**

Excuus voor de toch nog ietwat verlate reactie. Om heel eerlijk te zijn worstelen wij wat met dit soort verzoeken, omdat wij een relatief kleine vooral wetenschappelijke vereniging zijn. En we zien dat er heel mooi en uitgebreid onderzoek ook is gedaan door de WAR.

Het enige dat wij hier inhoudelijk over kunnen zeggen, is dat we met regelmaat zien dat zorg steeds meer maatwerk wordt. De zorg specialiseert steeds verder en ook met wensen en behoeften (Passende Zorg) wordt steeds meer rekening gehouden. Dat maakt echter ook dat wetenschappelijk evidentie vergaren steeds lastiger wordt, zeker over grotere groepen heen.

Wij verkeren absoluut in de indruk dat prehabilitatie bij bepaalde groepen van meerwaarde kan zijn. Echter, dat is niet goed af te bakenen op basis van aandoening en/of ziekte, maar zit veel meer in persoonlijke vermogens (zorgvaardigheden), behoeften en ook zwakten of kwetsbaarheden.

Prehabilitatie is voor bepaalde groepen van grote meerwaarde, kent daarbij ook nog eens heel veel verschillende verschijningsvormen met soms wel en soms ook geen psycholoog en dat alles maakt dat het bijzonder moeilijk is om een goed standpunt in te nemen dat recht doet aan al deze verschillen.

Dat maakt het vraagstuk van financiering ingewikkeld. Dat begrijpen wij ook. Een deel van de oplossing is misschien gelegen in het met elkaar organiseren van Passende Zorg. En daar hoort wel echt ook een financieel plan bij. En het is denkbaar dat dan ook pas de wetenschappelijke basis gelegd kan worden voor prehabilitatie.

Het zou fijn als dit perspectief wel ook meegewogen wordt in dit soort besluiten. En wellicht dat er toch ook mogelijkheden met elkaar georganiseerd worden om wetenschap en klinische praktijk bij elkaar te houden.

Vriendelijke groet,

Jeffrey Looijestijn  
Voorzitter Richtlijnen-commissie LVMP

**Reactie VSG d.d. 13 november 2023:**

Bilthoven, 13 november 2023

Onderwerp: Conceptduiding van Multimodale prehabilitatie  
Kenmerk: VSG-20231113

Geachte heer/mevrouw,

De Vereniging voor Sportgeneeskunde (VSG) wil middels dit schrijven het Zorginstituut Nederland verzoeken om de duiding voor pre-habilitatie uit te stellen.

We stellen vast dat er op dit moment waarschijnlijk nog onvoldoende bewijs is voor pre-habilitatie, maar zien de potentie met de verschillende onderzoeken die er tot op heden zijn verricht. In de komende periode worden nieuwe wetenschappelijke resultaten verwacht die verder richting kunnen geven aan dit onderwerp.

Bovendien is het bij de duiding van wetenschappelijke resultaten van belang om gezamenlijk vooraf te bepalen welke effecten als relevant zullen worden beschouwd. Wij zijn van mening dat er bij pre-habilitatie andere keuzes gemaakt hadden kunnen worden. We denken als wetenschappelijke vereniging graag mee bij deze keuzes en het eventueel ontwerpen van een gezamenlijk onderzoeksprotocol om middels een landelijk consortium in onderzoeksverband antwoord te kunnen geven over het nut van pre-habilitatie.

Met vriendelijke groet,

Tom Brandon, voorzitter VSG  
Harry van der Zaag, directeur VSG

**Reactie KNGF d.d. 13 november 2023:**

Datum: 13 november 2023

Onderwerp: Reactie op het conceptstandpunt inzake multimodale prehabilitatie voor patiënten met colorectaal carcinoom

Graag maken we vanuit het KNGF van de mogelijkheid gebruik om onze feedback met u te delen met betrekking tot het recent gepresenteerde concept standpunt betreffende multimodale prehabilitatie voor patiënten met colorectaal carcinoom van 12 oktober j.l.

Allereerst willen wij u bedanken voor de mogelijkheid die wij hebben gehad om input te leveren gedurende het proces van de beoordeling van multimodale prehabilitatie. Wij erkennen de inzet en toewijding van het Zorginstituut om de kwaliteit van de Zorg te waarborgen en te verbeteren.

Na zorgvuldige bestudering van het concept standpunt dat in oktober 2023 is gepresenteerd, hebben wij en onze inhoudsdeskundigen enkele zorgen en overwegingen die wij graag met u willen delen. Het standpunt concludeert dat multimodale prehabilitatie niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor hoog risico patiënten met een in opzet curatieve resectie van colorectaal carcinoom.



Wij begrijpen dat de keuze om de hoog risico groep te selecteren en het beperkte aantal studies dat beschikbaar was, van invloed kunnen zijn geweest op deze conclusie. Echter, wij zijn van mening dat de timing van deze duiding wellicht te vroeg is. Onder andere gezien het feit dat er momenteel een omvangrijke Nederlandse studie loopt waarbij bijna 1000 patiënten prospectief worden gevolgd om de waarde van prehabilitatie bij patiënten met darmkanker te evalueren. De resultaten van deze landelijke studie worden begin volgend jaar verwacht.

We willen benadrukken dat het uitstellen van de definitieve duiding tot de resultaten van deze studie beschikbaar zijn, cruciaal kan zijn om een nauwkeuriger beeld te krijgen van de effectiviteit van multimodale prehabilitatie. Het voorkomt ook mogelijke nadelige gevolgen voor lopende trajecten en toekomstige behandelopties.

Wij verzoeken het Zorginstituut dan ook vriendelijk om de definitieve duiding van multimodale prehabilitatie uit te stellen totdat de resultaten van de lopende Nederlandse studie beschikbaar zijn. Dit zal zorgen voor een betere wetenschappelijke onderbouwing van het standpunt en zal een positieve impact hebben op de kwaliteit van zorg voor patiënten met colorectaal carcinoom.

Wij staan klaar om verder te discussiëren over dit onderwerp en om aanvullende informatie te verstrekken indien gewenst.

Wij danken u voor uw aandacht voor dit belangrijke onderwerp en kijken uit naar een constructieve samenwerking om de kwaliteit van zorg te verbeteren.

Met vriendelijke groet,  
Guido van Woerkom  
Voorzitter KNGF

#### **Reactie NVD d.d. 13 november 2023:**

Onderwerp: Reactie conceptstandpunt prehabilitatie

Amersfoort, 13 november 2023

Hartelijk dank voor het toezenden van het conceptstandpunt prehabilitatie en de uitnodiging om hierop te reageren. In het conceptstandpunt wordt gesteld dat er onvoldoende wetenschappelijk bewijs is voor de effectiviteit van multimodale prehabilitatie bij operaties voor colorectaal carcinoom. Wij zijn van mening dat de duiding te vroeg is aangevraagd en uitgevoerd.

Op dit moment wordt namelijk, dankzij de steun van zorgverzekeraars, het tot dusver grootste landelijke onderzoek naar de effectiviteit van prehabilitatie bij darmkanker uitgevoerd. In dit onderzoek worden bijna duizend patiënten prospectief gevolgd vanuit ziekenhuizen uit het hele land om de waarde van prehabilitatie bij patiënten met darmkanker te evalueren. De resultaten daarvan worden in het voorjaar van 2024 verwacht. We verzoeken daarom het Zorginstituut tot uitstel van de duiding zodat de resultaten van deze grote prospectieve studie kunnen worden meegenomen in de uiteindelijke conclusie.

Verder vinden wij het jammer dat in het conceptstandpunt voor de wetenschappelijk onderbouwing uitsluitend wordt uitgegaan van randomised controlled trials (RCT's). Wij zijn het eens met het feit dat RCT's voor bepaalde onderzoeksvragen de beste manier zijn om de werkzaamheid van een interventie aan te tonen b.v. bij nieuwe medicijnen. Maar bewijs uit de echte wereld (zoals wordt verkregen bij prospectieve cohort studies) is essentieel om aan te tonen of een bepaalde interventie ook werkt in de dagelijkse praktijk. Morales en Arlett [Morales DR, Arlett P. RCTs and real world evidence are complementary, not alternatives. *BMJ*. 2023 Apr 3;381:736] stellen dan ook dat RCT's en real world data complementair aan elkaar zijn en beiden kunnen bijdragen aan het begrip van de effectiviteit van een interventie. RCT's worden uitgevoerd in zeer selectieve populaties en in strak gecontroleerde settings. Vaak worden mensen op hoge leeftijd uitgesloten en worden mensen met lage gezondheidsvaardigheden niet bereikt. Men gaat uit van de vooronderstelling dat de onderzoeksresultaten van de gekozen steekproefpopulatie in de RCT representatief zijn voor die van de gehele populatie. Deelnemers vormen echter over het algemeen onvoldoende een afspiegeling van de werkelijke populatie door de duidelijke set in- en exclusiecriteria. Bovendien concluderen Dekkers en collega's [Ned. Tijdschr. Geneeskd. 2023;167:D7418] dat de klassieke RCT veelal niet haalbaar is voor complexe leefstijlinterventies zoals prehabilitatie: dubbele blindering is veelal onmogelijk, een placebo-leefstijl bestaat niet en randomisatie is soms haalbaar, maar kan leiden tot praktische problemen die de interpretatie van de resultaten bemoeilijken. Zij betogen dat niet-gerandomiseerd 'real world'-onderzoek een belangrijke bijdrage kan leveren aan de bewijskracht voor werkzaamheid en mogelijkheden tot implementatie bij leefstijlinterventies.

Verder wordt in het conceptstandpunt aangegeven dat multimodale prehabilitatie verschillende interventies kan omvatten, waarvan een deel al standaard op indicatie wordt toegepast. Hiermee wordt de suggestie gedaan dat multimodale prehabilitatie overlap vertoont met de standaardzorg. Dit is onjuist. Prehabilitatie is een interprofessionele aanpak waarbij onder meer een persoonsgerichte dieetbehandeling wordt gecombineerd met o.a. fysieke training en mentale ondersteuning. In de standaardzorg wordt dit niet geboden en wordt op indicatie ((risico op) ondervoeding) doorverwezen naar een diëtist. De behandeling wordt dan monodisciplinair aangeboden en wordt niet afgestemd op de frequentie en intensiteit van de fysieke training. De kracht van prehabilitatie is de interprofessionele aanpak om een patiënt zo fit mogelijk de operatie te laten ondergaan, met als doel optimale resultaten van de operatie en de periode erna.

Als mogelijk nadeel van prehabilitatie wordt genoemd de verlenging van de duur tot de operatie. Studies laten echter zien dat wanneer minimaal 10 – 14 dagen preoperatief optimaal wordt gevoed, dit al gunstige effecten heeft op het postoperatieve verloop. Een ander nadeel wat wordt genoemd in de conceptduiding is dat prehabilitatie belastend zou zijn voor patiënten in een periode waarin patiënten de kankerdiagnose moeten verwerken. Uit de dagelijkse praktijk blijkt echter dat patiënten, naast alles wat hen overkomt, ook zelf de regie weer in handen willen krijgen en veelvuldig vragen wat ze zelf kunnen doen om het verloop van hun ziekte positief te beïnvloeden. Hiermee kun je patiënten in hun kracht zetten zoals de volgende quote mooi illustreert: *'Ik ben de operatie ook wat rustiger ingegaan. Omdat ik heel goed fit was en ik heb daar toch een stukje vertrouwen uit gehaald.'* Natuurlijk is er altijd een groep patiënten die van te voren aangeeft hier geen interesse in te hebben of tegen prehabilitatie op te zien. Echter uit nog niet gepubliceerde resultaten van interviews met deze patiënten blijkt dat zij na het volgen van het prehabilitatie programma hun mening vaak bijstellen. Onderstaande quote is daar een mooie illustratie van *'Op dat moment ben je zo ziek, en dan denk je, laat maar. Maar nu kan ik wel echt zeggen dat het nodig was. Het is echt wel nodig. Je moet wel gestimuleerd worden.'*

Wij hopen met de argumenten in deze brief u te kunnen overtuigen de duiding uit te stellen en bovengenoemde punten mee te nemen in een herziening van het conceptstandpunt. De Nederlandse Vereniging van Diëtisten is graag bereid om samen

met alle betrokken partijen de dialoog aan te gaan hoe we uiteindelijk kunnen komen tot het beschikbaar komen van prehabilitatie voor patiënten die een ingrijpende operatie moeten ondergaan.

Met vriendelijke groet,

Bianca Rootsaert  
Directeur NVD

**Reactie ZN d.d. 9 november 2023:**

Met interesse heeft Zorgverzekeraars Nederland (ZN) kennisgenomen van het concept standpunt "Multimodale prehabilitatie bij operatie voor colorectaal carcinoom".

Wij kunnen ons vinden in de door het Zorginstituut getrokken conclusies met betrekking tot de stand van de wetenschap en praktijk. Wel hebben we nog een aantal tekstuele voorstellen voor het definitieve standpunt, die u kunt vinden in de bijgesloten bijlage.

Met vriendelijke groet,

Mevr. dr. Christine Ritoe  
Adviserend Geneeskundige

**Reactie Dutch Society of Colorectal Surgery d.d. 1 november 2023:**

Hierbij kan ik u medelen dat het gehele bestuur van de DSCRS (Dutch Society of Colorectal Surgery) zich kan vinden in de richtlijnen prehabilitatie en dus geen aanvullingen heeft.

Met vriendelijke groet,  
Prof. dr. Esther Consten, voorzitter DSCRS

**Reactie Fit4Surgery d.d. 13 november 2023:**

Amsterdam, 13 november 2023

Onderwerp: **Uitstel van de duiding multimodale prehabilitatie bij een operatie voor colorectaal carcinoom**

Geachte heer Wijma, Beste Sjaak,

Stichting Fit4Surgery heeft kennisgenomen van het conceptstandpunt van het Zorginstituut Nederland ten aanzien van multimodale prehabilitatie bij een operatie voor colorectaal carcinoom. Hierin wordt gesteld dat er, op basis van beschikbare wetenschappelijke publicaties, nog onvoldoende bewijs is voor de effectiviteit van multimodale prehabilitatie bij darmkankeroperaties.

Met deze brief reageren wij vanuit de stichting op dit conceptstandpunt. Wij willen ons begrip uitspreken voor de rolzuiverheid van het Zorginstituut Nederland, dat haar bevoegdheden en verantwoordelijkheden nauwgezet vervult. Desalniettemin spreken we u met deze brief ook aan op uw maatschappelijke verantwoordelijkheid. Wij zijn van mening dat deze duiding te vroeg is aangevraagd en dus ook te vroeg is uitgevoerd. Wij verzoeken het Zorginstituut, mede met oog op de bredere context, om uitstel van de duiding. Dit lichten we hieronder graag verder toe.

### **Route via experimentele betaaltitel vanuit pragmatisch oogpunt de juiste**

Op dit moment wordt prehabilitatie vanuit ruim één derde van alle Nederlandse ziekenhuizen aangeboden aan patiënten met darmkanker. Het merendeel van deze ziekenhuizen maakt gebruik van de beleidsregel innovatie, die in 2020 in samenwerking met een aantal zorgverzekeraars, is geïntroduceerd. Dankzij de beleidsregel wordt nu de tot dusver grootste landelijke evaluatie van de effectiviteit van prehabilitatie bij darmkanker uitgevoerd. Hierin worden bijna duizend patiënten prospectief gevolgd vanuit deelnemende ziekenhuizen uit het hele land, om het effect van prehabilitatie bij patiënten met darmkanker te evalueren. De eerste resultaten daarvan zijn onderweg en worden in het voorjaar van 2024 verwacht. De beleidsregel is eenmaal met één jaar verlengd en het is van belang om deze nogmaals met één jaar te kunnen verlengen, zodat het benodigde aantal patiënten geïnccludeerd kan worden. Het duidingsverzoek, en de daaruit volgende negatieve duiding, doorkruist dit. We constateren dat zorgverzekeraars, met het vroege duidingsverzoek, afwijken van de eerder ingezette koers.

Een negatieve duiding resulteert in het stoppen van de beleidsregel innovatie en daarmee moeten ziekenhuizen vanaf januari 2024 hun prehabilitatie-initiatieven afschalen, terwijl in het voorjaar zou kunnen blijken dat het aanbieden van prehabilitatie aan deze patiënten juist effectief is in het verbeteren van de postoperatieve uitkomsten. Zo ontstaat een moreel-ethisch dilemma. Bovendien ontstaat er ook een financieel dilemma als blijkt dat er voortijdig wordt afgezien van het doel waarvoor de kosten voor de prehabilitatie van duizend patiënten reeds gemaakt zijn.

### **Uitstel van de duiding biedt kans om duiding inhoudelijk te versterken**

Stichting Fit4Surgery heeft de conceptduiding zorgvuldig bestudeerd en we geven met de bijlage bij deze brief ook een aantal inhoudelijke kanttekeningen mee. Dit betreft de PICO-vraagstelling, de suggestie van de conceptduiding, dat prehabilitatie slechts een combinatie is van bestaande zorg, waar training aan wordt toegevoegd, het nut van de in de onderzoeken gehanteerde uitkomstmaten, de door het Zorginstituut becijferde besparing op zorgkosten die samenhangt met de conceptduiding en de schijnbare onevenwichtigheid waarmee laaggradig bewijs t.a.v. mogelijke nadelen van prehabilitatie zijn weg vindt naar de conceptduiding.

In het Integraal Zorgakkoord (IZA) lezen wij dat het Zorginstituut op basis van de verbeterde pakketcriteria uitwerkt wat er nodig is om leefstijlinterventies binnen de Zorgverzekeringswet goed te kunnen beoordelen. We vragen ons af of deze uitwerking zijn weg al heeft gevonden naar de duiding van prehabilitatie, of dat dat wellicht parallele sporen zijn? Het Zorginstituut heeft eerder gevraagd hoe zij het veld kunnen ondersteunen bij het realiseren van de IZA-ambities. Dit kan door een logische route voor de verdere opbouw van kennis rondom prehabilitatie te bieden binnen het bredere thema van preventie met gebruik van de verbeterde pakketcriteria. Ons lijkt de voorliggende kwestie bij uitstek geschikt hiervoor. Ook zien we structureel dat binnen de deelnemers aan multimodale prehabilitatie ook patiënten met een lage sociaaleconomische positie goed vertegenwoordigd zijn. Dat laat zien dan ook de vaak geduide kwetsbare groepen bereikbaar zijn voor leefstijlinterventies, maar ook dat prehabilitatie een startpunt kan zijn voor duurzaam gezonder gedrag. Wij vragen ons ook af of het Zorginstituut ook voldoende besef heeft van negatieve duiding in die context van het IZA.

### **Uitstel van de duiding opent route naar gezamenlijke aanpak**

Wij zijn van mening dat uitstel van de duiding de ontwikkeling van prehabilitatie in de toekomst alleen maar ten goede komt. Het opent de weg naar een gezamenlijke dialoog en aanpak over wat ervoor nodig is om vervolgonderzoek te kunnen gebruiken

in de duiding. Wij hebben er alle vertrouwen in dat we samen met u een verantwoorde afweging kunnen maken als de juiste literatuur en de resultaten van het landelijke cohort hierbij betrokken worden.

Deze gezamenlijke aanpak biedt een prachtige kans om in de toekomst meer Passende Zorg, zoals prehabilitatie, aan patiënten te kunnen bieden. Niet alleen voor patiënten met darmkanker, maar voor alle patiënten die een ingrijpende operatie moeten ondergaan. Dit alles met als ultiem doel om de beste zorg voor de patiënt te waarborgen.

Hoogachtend, namens de stichting Fit4Surgery,  
Baukje van den Heuvel,  
Voorzitter

**Bestuursleden**

Stefan van Rooijen  
*Penningmeester*

Gerrit Slooter  
*Algemeen bestuurslid*

Linda van Heusden-Scholtalbers  
*Algemeen bestuurslid*

Irene Mommers  
*Adviseur van het bestuur*

Maarten Fischer  
*Agendalid van het bestuur*

**Leden van de Visionary Board**

Michel van Schaik  
*Directeur Gezondheidszorg Rabobank*

Jochen Mierau  
*Hoogleraar Economie van Volksgezondheid RUG*

Cathy van Beek  
*Voorzitter GroentenFruit Huis, Klimaataanjager GZH Rotterdam, Voorzitter Adviesraad Toekomstproef*

Nico van Meteren  
*Hoogleraar Perioperatieve Gezondheid Erasmus MC*

Bianca Rootsart  
*Directeur NVD*

Hanno Pijl  
*Internist-endocrinoloog en Hoogleraar Diabetologie LUMC*

Edith Dekker  
*Senior Adviseur Patiëntenbelang bij Patiëntenfederatie*

Erik Gerritsen  
*Voorzitter Directieraad Woningcoöperatie Ymere*

Bertine Lahuis  
*Bestuursvoorzitter RvB Radboudumc*

Marian Kaljouw

*Lid van de Eerste Kamer der Staten-Generaal van Nederland*

Aart-Jan van Triest  
*Expert Consument en Bewegen*

**Leden Werkgroep Wetenschap en Inhoud**

Bart Bongers  
*Fysioloog MUMC*

Jan-Willem Dekker  
*Chirurg & Lid Werkgroep Prehabilitatie NVVH*

Martijn Stuiver  
*Klinisch Epidemioloog en Lector Functioneel Herstel bij Kanker*

Joost Klaase  
*Hoogleraar HPB Chirurgie & Lid Werkgroep Prehabilitatie NVVH*

Sandra Beijer  
*Senior Onderzoeker Voeding bij Kanker IKNL*

Marian De van der Schueren  
*Hoogleraar Diëtetiek WUR*

Goof Schep  
*Sportarts MMC*

Ton Lenssen  
*Hoogleraar Ziekenhuisfysiotherapie MUMC*

Sjors Verlaan  
*Wetenschapper Spier & Voeding Friesland Campina, Radboud UMC en HVA*

**Leden Werkgroep Eerstelijns Network**

Ann Taverne  
*Oncologiefysiotherapeut MSc*

Edwin Geleijn  
*Fysiotherapeut/Coördinatie Zorginnovatie AUMC*

Yvonne Spierings  
*Landelijke Coördinator Chronisch Zorgnet*

Hans van Hoof  
*Fysiotherapeut eerste lijn*

Geert van der Sluis  
*Lector Functioneren & Participeren Ziekenhuisopnames*

Bouwien Douwes  
*Programma Manager KNGF*

Joost Seeger  
*Hoofddocent Fysiotherapie HAN*

**BIJLAGE:**

**INHOUDELIJKE REACTIE STICHTING FIT4SURGERY**

**1. Mismatch tussen formulering van PICOT en opzet onderzoek**

Stichting Fit4Surgery constateert een mismatch tussen de formulering van de PICOT 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 PICOT, 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 geïnccludeerde 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 PICOT en de geïnccludeerde 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 hoogrisico patiënten 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 eiwit-supplementen 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.



1 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 gebruik gemaakt 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 hoogrisico patiënten, 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?

2 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.

3 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.

4 Molenaar CJL, Minnella EM, Coca-Martinez M, Ten Cate DWG, Regis M, Awasthi R, Martínez-Palli G, López-Baamonde M, Sebio-García R, Feo CV, van Rooijen SJ, Schreinemakers MJM, 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 hoogrisico populatie 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 wetenschappen 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.

5 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.*

6 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).

## Referenties

1. Zorginstituut-Nederland. Beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk 2023. 2023. Geraadpleegd op 1 juli 2023 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2023/04/11/beoordeling-swp-2023>.
2. Elferink MA, van der Vlugt M, Meijer GA, et al. [Colorectal carcinoma in the Netherlands: the situation before and after population surveillance]. Ned Tijdschr Geneeskd 2014; 158: A7699.
3. IKNL. Cijfers darmkanker. Geraadpleegd op 20 maart 2023 via <https://iknl.nl/kankersoorten/darmkanker/registratie>.
4. Cancer.net. Colorectal Cancer: Stages. 2022. Geraadpleegd op 28-3-2023 via <https://www.cancer.net/cancer-types/colorectal-cancer/stages>.
5. NVVH. Richtlijn Colorectaal carcinoom - Module 8. Perioperatieve zorg - Submodule 8.2. Prehabilitatie 2022.
6. Tevis SE and Kennedy GD. Postoperative Complications: Looking Forward to a Safer Future. Clin Colon Rectal Surg 2016; 29: 246-52.
7. DICA. DICA jaarrapportage 2018. 2019. Geraadpleegd op 28-3-2023 via <https://dica.nl/jaarrapportage-2018/dcra>.
8. DICA. DICA jaarrapportage 2021. 2022. Geraadpleegd op 28-3-2023 via <https://dica.nl/media/2970/DICA%20jaarrapportage%202021.pdf>.
9. van Rooijen SJ, Huisman D, Stuijvenberg M, et al. Intraoperative modifiable risk factors of colorectal anastomotic leakage: Why surgeons and anesthesiologists should act together. Int J Surg 2016; 36: 183-200.
10. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. Br J Anaesth 1997; 78: 606-17.
11. Lawrence VA, Hazuda HP, Cornell JE, et al. Functional independence after major abdominal surgery in the elderly. J Am Coll Surg 2004; 199: 762-72.
12. van Rooijen S, Carli F, Dalton S, et al. Multimodal prehabilitation in colorectal cancer patients to improve functional capacity and reduce postoperative complications: the first international randomized controlled trial for multimodal prehabilitation. BMC Cancer 2019; 19: 98.
13. Scheede-Bergdahl C, Minnella EM and Carli F. Multi-modal prehabilitation: addressing the why, when, what, how, who and where next? Anaesthesia 2019; 74 Suppl 1: 20-6.
14. van Vugt JL, Reisinger KW, Derikx JP, et al. Improving the outcomes in oncological colorectal surgery. World J Gastroenterol 2014; 20: 12445-57.
15. NVVH. Richtlijn Colorectaal carcinoom - Module 8. Perioperatieve zorg - Submodule 8.5. Versneld postoperatief herstelprogramma (ERAS) RC 2020.
16. Boushey R. Management of anastomotic complications of colorectal surgery. 2021. Geraadpleegd op 22-3-2023 via <https://www.uptodate.com>.
17. ASA. ASA Physical Status Classification System. 2020. Geraadpleegd op 23-3-2023 via <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>.
18. Souwer ETD, Bastiaannet E, Steyerberg EW, et al. Risk prediction models for postoperative outcomes of colorectal cancer surgery in the older population - a systematic review. J Geriatr Oncol 2020; 11: 1217-28.
19. van den Bosch T, Warps AK, de Neree Tot Babberich MPM, et al. Predictors of 30-Day Mortality Among Dutch Patients Undergoing Colorectal Cancer Surgery, 2011-2016. JAMA Netw Open 2021; 4: e217737.
20. NVA. Richtlijn Perioperatieve pulmonale complicaties - Module 5. Preoperatief adviezen bij roken
21. NVA/NVVH. Richtlijn Perioperatief voedingsbeleid - Module 3. Deel II - Pre- en postoperatief voedingsbeleid bij volwassenen (exclusief IC) 2022.
22. NIV/NVA/NVVC. Richtlijn Bloedtransfusiebeleid - Module 3. Transfusiebeleid bij de niet acuut bloedende patient - Module 3.2. Preoperatieve behandeling van anemie als bloedbesparende interventie 2020.
23. NVVH. Richtlijn Colorectaal carcinoom- Module 8. Perioperatieve zorg 2019.

24. NVKG. Richtlijn Behandeling kwetsbare ouderen bij chirurgie- Module 6. Colorectaal carcinoom peroperatieve traject & Module 7. Colorectaal carcinoom postoperatief herstel 2016.
25. Hogeweg-Raaijmakers JGM, Bossema ER, Teeuwen PHE, et al. [A prehabilitation program for patients undergoing elective resection of a colorectal carcinoma: effects on the postoperative hospital stay and complication burden]. Ned Tijdschr Geneesk 2022; 166.
26. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS((R))) Society Recommendations: 2018. World J Surg 2019; 43: 659-95.
27. Molenaar CJ, van Rooijen SJ, Fokkenrood HJ, et al. Prehabilitation versus no prehabilitation to improve functional capacity, reduce postoperative complications and improve quality of life in colorectal cancer surgery. Cochrane Database Syst Rev 2022; 5: CD013259.
28. NVVH. Standpunt Prehabilitatie: Voorbereiding van patiënten met colorectaal carcinoom op de operatie 2023.
29. FMS-SONCOS. SONCOS Normeringsrapport 11-2023 Multidisciplinaire normering oncologische zorg in Nederland. 2023. Geraadpleegd op 12-09-2023 via [https://demedischespecialist.nl/sites/default/files/2023-02/soncos\\_normeringsrapport\\_versie\\_11\\_2023.pdf](https://demedischespecialist.nl/sites/default/files/2023-02/soncos_normeringsrapport_versie_11_2023.pdf).
30. NVKG. Richtlijn Behandeling kwetsbare ouderen bij chirurgie- Module 7. Colorectaal carcinoom postoperatief herstel 2016.
31. Giles C and Cummins S. Prehabilitation before cancer treatment. BMJ 2019; 366: l5120.
32. Gillis C, Li C, Lee L, et al. Prehabilitation versus rehabilitation: a randomized control trial in patients undergoing colorectal resection for cancer. Anesthesiology 2014; 121: 937-47.
33. Carli F and Ferreira V. Prehabilitation: a new area of integration between geriatricians, anesthesiologists, and exercise therapists. Aging Clin Exp Res 2018; 30: 241-4.
34. Irani JL, Hedrick TL, Miller TE, et al. Clinical Practice Guidelines for Enhanced Recovery After Colon and Rectal Surgery From the American Society of Colon and Rectal Surgeons and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. Dis Colon Rectum 2023; 66: 15-40.
35. HTW. Topic exploration report: Prehabilitation before cancer treatments. 2018. Geraadpleegd op via <https://healthtechnology.wales/wp-content/uploads/2019/02/TER008-Prehabilitation-before-cancer-treatments.pdf>.
36. Rose GA, Davies RG, Appadurai IR, et al. 'Fit for surgery': the relationship between cardiorespiratory fitness and postoperative outcomes. Exp Physiol 2022; 107: 787-99.
37. Church S, Rogers E, Rockwood K, et al. A scoping review of the Clinical Frailty Scale. BMC Geriatr 2020; 20: 393.
38. Schuurmans H, Steverink N, Lindenberg S, et al. Old or frail: what tells us more? J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2004; 59: M962-5.
39. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. Ann Oncol 2012; 23: 2166-72.
40. Dindo D, Demartines N and Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg 2004; 240: 205-13.
41. Assess-Surgery. The Clavien-Dindo Classification. Geraadpleegd op 27-06-2023 via <https://www.assessurgery.com/clavien-dindo-classification/rtment-of-Health-and-Human-Services>. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. 2017. Geraadpleegd op 27-06-2023 via [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf).
43. Slankamenac K, Graf R, Barkun J, et al. The comprehensive complication index: a novel continuous scale to measure surgical morbidity. Ann Surg 2013; 258: 1-7.
44. Assess-Surgery. CCI Calculator. Geraadpleegd op 27-06-2023 via <https://cci->

- [calculator.com/cciCalculator](https://calculator.com/cciCalculator).
45. Meetinstrumenten-in-de-zorg. Kats-adl-schaal. Geraadpleegd op 28-6-2023 via <https://meetinstrumentenzorg.nl/instrumenten/katz-adl-schaal/>.
  46. Meetinstrumenten-in-de-zorg. Barthel index. Geraadpleegd op 28-06-2023 via <https://meetinstrumentenzorg.nl/instrumenten/barthel-index/>.
  47. Meetinstrumenten-in-de-zorg. Lawton Instrumental Activities of Daily Living / Instrumentele Algemene Dagelijkse Levensverrichtingen- Lawton IADL. Geraadpleegd op 28-06-2023 via <https://meetinstrumentenzorg.nl/instrumenten/instrumentele-algemene-dagelijkse-levensverrichtingen/>.
  48. WHO-Collaborating-Centre-for-the-Family-of-International-Classifications R. Meting van Gezondheid en Functioneringsproblemen: Handleiding bij WHO meetinstrument voor functioneringsproblemen (WHODAS 2.0). 2018. Geraadpleegd op 28-06-2023 via <https://www.whofic.nl/documenten/whodas-20-handleiding>.
  49. Moonesinghe SR, Jackson AIR, Boney O, et al. Systematic review and consensus definitions for the Standardised Endpoints in Perioperative Medicine initiative: patient-centred outcomes. Br J Anaesth 2019; 123: 664-70.
  50. Meetinstrumenten-in-de-zorg. 6-Minute Walk Test / Zes Minuten Wandeltest-6MWT. Geraadpleegd op 28-06-2023 via <https://meetinstrumentenzorg.nl/instrumenten/6-minute-walk-test-zes-minuten-wandeltest/>.
  51. Moriello C, Mayo NE, Feldman L, et al. Validating the six-minute walk test as a measure of recovery after elective colon resection surgery. Arch Phys Med Rehabil 2008; 89: 1083-9.
  52. Pecorelli N, Fiore JF, Jr., Gillis C, et al. The six-minute walk test as a measure of postoperative recovery after colorectal resection: further examination of its measurement properties. Surg Endosc 2016; 30: 2199-206.
  53. Bousquet-Dion G, Awasthi R, Loisel SE, et al. Evaluation of supervised multimodal prehabilitation programme in cancer patients undergoing colorectal resection: a randomized control trial. Acta Oncol 2018; 57: 849-59.
  54. Carli F, Bousquet-Dion G, Awasthi R, et al. Effect of Multimodal Prehabilitation vs Postoperative Rehabilitation on 30-Day Postoperative Complications for Frail Patients Undergoing Resection of Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA Surg 2020; 155: 233-42.
  55. Meetinstrumenten-in-de-zorg. 36-Item Short Form Health Survey. Geraadpleegd op 27-06-2023 via <https://meetinstrumentenzorg.nl/instrumenten/36-item-short-form-health>.
  56. Meetinstrumenten-in-de-zorg. EuroQoL 5D. Geraadpleegd op 27-06-2023 via <https://meetinstrumentenzorg.nl/instrumenten/euroqol-5d/>
  57. Meetinstrumenten-in-de-zorg. World Health Organization Quality of Life Questionnaire-BREF-WHOQoL-BREF. Geraadpleegd op 28-06-2023 via <https://meetinstrumentenzorg.nl/instrumenten/world-health-organization-quality-of-life-questionnaire-bref/>.
  58. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. Psychol Med 1998; 28: 551-8.
  59. Meetinstrumenten-in-de-zorg. European Organization for Research and Treatment for Cancer Quality of Life Questionnaire-EORTC QLQ-C30. Geraadpleegd op 28-06-2023 via <https://meetinstrumentenzorg.nl/instrumenten/european-organization-for-research-and-treatment-for-cancer-quality-of-life-questionnaire/>.
  60. Whistance RN, Conroy T, Chie W, et al. Clinical and psychometric validation of the EORTC QLQ-CR29 questionnaire module to assess health-related quality of life in patients with colorectal cancer. Eur J Cancer 2009; 45: 3017-26.
  61. Ravn S, Thaysen HV, Harslof S, et al. Incisional hernia and its impact on health-related quality of life after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a national prospective cohort study. World J Surg Oncol 2018; 16: 85.
  62. Brown JC, Damjanov N, Courneya KS, et al. A randomized dose-response trial of aerobic exercise and health-related quality of life in colon cancer survivors.

- Psychooncology 2018; 27: 1221-8.
63. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, et al. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16: 139-44.
  64. Lopez-Rodriguez-Arias F, Sanchez-Guillen L, Aranaz-Ostariz V, et al. Effect of home-based prehabilitation in an enhanced recovery after surgery program for patients undergoing colorectal cancer surgery during the COVID-19 pandemic. *Support Care Cancer* 2021; 29: 7785-91.
  65. Molenaar CJL, Minnella EM, Coca-Martinez M, et al. Effect of Multimodal Prehabilitation on Reducing Postoperative Complications and Enhancing Functional Capacity Following Colorectal Cancer Surgery: The PREHAB Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* 2023.
  66. Berkel AEM, Bongers BC, Kotte H, et al. 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; 275: e299-e306.
  67. Molenaar CJL, Janssen L, van der Peet DL, et al. Conflicting Guidelines: A Systematic Review on the Proper Interval for Colorectal Cancer Treatment. *World J Surg* 2021; 45: 2235-50.
  68. Franssen RFW, Strous MTA, Bongers BC, et al. The Association Between Treatment Interval and Survival in Patients With Colon or Rectal Cancer: A Systematic Review. *World J Surg* 2021; 45: 2924-37.
  69. 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* 2023; 20: 75.
  70. NVVH. Financiële impact van aanbevelingen van het standpunt prehabilitatie-Budgetimpactanalyse. 2022. Geraadpleegd op 23 september 2023 via <https://assets.heelkunde.nl/p/491520/none/BIA%20Prehabilitatie%20-%20rapportage.pdf>.



# Colofon

Volgnummer 2023042141

Afdeling Team Zorg  
Advies Pakket en Kwaliteit

Uitgebracht aan