



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Light therapy for cancer-related fatigue in (non-)Hodgkin lymphoma survivors

Starreveld, D.E.J.

### Citation

Starreveld, D. E. J. (2022, March 24). *Light therapy for cancer-related fatigue in (non-)Hodgkin lymphoma survivors*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3280245>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3280245>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

# APPENDICES



## SAMENVATTING (SUMMARY IN DUTCH)

De studies die beschreven zijn in dit proefschrift presenteren de resultaten van een dubbelblind, gerandomiseerde gecontroleerde studie naar het gebruik van lichttherapie door mensen die in het verleden een Hodgkin lymfoom (HL) of een diffuus grootcellig B-cel lymfoom hadden (DLBCL). Deze studies evalueerden het korte en lange termijneffect van lichttherapie op vermoeidheid na kanker en symptomen die hiermee in verband staan, zoals slaap kwaliteit, depressie, angst, kwaliteit van leven, cognitieve klachten, cognitief functioneren en circadiane ritmes van slaap-waak patronen, melatonine en cortisol. Daarnaast hebben we een psychometrische evaluatie uitgevoerd van één van de primaire uitkomstmaten, de Multidimensionele Vermoeidheids Index, in de algemene Nederlandse populatie. Als laatste hebben we de verbanden tussen kanker-gerelateerde vermoeidheid en chronotype en kanker-gerelateerde vermoeidheid en slaap kwaliteit beschreven. Dit hoofdstuk is een samenvatting van de belangrijkste uitkomsten.

In **hoofdstuk 1** wordt het belang voor een effectieve behandeling voor kanker-gerelateerde vermoeidheid na een HL- of DLBCL-diagnose geïntroduceerd. In Nederland biedt het BETER consortium een infrastructuur voor gezondheidszorg na een HL- of DLBCL-diagnose. Binnen deze gezondheidszorg worden overlevenden geïnformeerd over lange termijneffecten van hun behandeling en krijgen ze screening en tijdige behandeling voor deze effecten aangeboden. Vermoeidheid na kanker is één van de meest gehoorde symptomen die overlevenden binnen dit consortium rapporteren bij hun hematoloog of radiotherapeut. De prevalentie van vermoeidheid na kanker ligt tussen 41 en 61 procent in deze groep wat vergeleken kan worden met een prevalentie van matige tot ernstige vermoeidheid tussen 23 en 28 procent in de algemene Nederlandse populatie. Hoewel er nog veel onduidelijk is over de etiologie van vermoeidheid na kanker, bestaat er het idee dat deze vermoeidheid veroorzaakt wordt door een combinatie van meerdere factoren waaronder demografische, medische, psychosociale, gedrag en biologische factoren. Een voorbeeld van een biologische factor is een verstoring van het circadiane ritme. Ondanks de hoge prevalentie van vermoeidheid na kanker, zijn er weinig op bewijs gebaseerde behandelingen (i.e. cognitieve gedragstherapie voor vermoeidheid na kanker of fysieke activiteit) en zijn deze behandelingen niet voor iedereen effectief (een hoge motivatie is vereist). Om deze redenen is het belangrijk om alternatieve behandelingen voor vermoeidheid na kanker te onderzoeken, bijvoorbeeld lichttherapie. Toen het onderzoek beschreven in dit proefschrift startte, beschreef de literatuur twee pilotstudies in borstkanker patiënten die chemotherapie ontvingen ( $n = 39$ ) en overlevenden van kanker ( $n = 36$ ) die veelbelovende resultaten lieten zien. Secundaire analyses van deze studies suggereerden daarnaast dat lichttherapie symptomen die in verband staan met vermoeidheid na kanker, zoals circadiane slaap-waak patronen en kwaliteit van leven, verbeterden. Hierdoor werd de hypothese geformuleerd dat lichttherapie vermoeidheid na kanker kan verminderen door het corrigerende effect op het circadiane ritme. Echter, deze pilotstudies hadden een aantal beperkingen waaronder een kleine groep deelnemers en korte termijn vervolgmetingen (tot 3 weken na de lichttherapie) en roepen vragen op over de mechanismen die dit effect kunnen verklaren. Zodoende is het nodig om deze positieve resultaten te repliceren in een gerandomiseerd gecontroleerde studie met voldoende deelnemers en mogelijke mechanismen die dit positieve effect kunnen verklaren verder uit te zoeken.

**Hoofdstuk 2** beschrijft de opzet van de SPARKLE-studie. Het primaire doel van de SPARKLE-studie was om de effectiviteit van lichttherapie voor vermoeidheid na kanker na een HL- of DLBCL-diagnose te onderzoeken. Deelnemers werden geworven in tien verschillende academische en perifere ziekenhuizen. Potentiele deelnemers werden willekeurig toegewezen aan blootstelling aan fel wit licht (BWL; de interventie) of zwak wit licht (DWL; de controle). Deelnemers werden geïnstrueerd om deze lichttherapie te volgen binnen een half uur nadat zij wakker werden voor de duur van 30 minuten gedurende 25 aaneengesloten dagen. Primaire uitkomstmaten waren vermoeidheid en werk en sociale aanpassingen veroorzaakt door vermoeidheid. Secundaire uitkomstmaten waren depressie, angst, kwaliteit van leven, slaap kwaliteit, circadiane ritmes van slaap-waak patronen, cortisol en melatonine, cognitieve klachten en cognitief functioneren. Deze uitkomstmaten werden gemeten voorafgaand aan de lichttherapie (T0), direct na lichttherapie (T1), 3 maanden na lichttherapie (T2) en 9 maanden na lichttherapie (T3). Deelnemers die blootgesteld waren aan DWL kregen na het beantwoorden van T3 de mogelijkheid om alsnog BWL te volgen. Op basis van deze studie opzet was het mogelijk om de veelbelovende effecten uit de pilotstudies verder te onderzoeken in een studie met voldoende deelnemers. Daarnaast was het mogelijk om de lange termijn effecten en mogelijke mechanismen die dit positieve effect kunnen verklaren verder uit te zoeken.

In **hoofdstuk 3** worden de resultaten van de SPARKLE-studie beschreven. In totaal deden er 166 overlevenden van HL of DLBCL mee. Zij hadden een gemiddelde leeftijd van 46 jaar en de gemiddelde tijd tussen diagnose en deelname was 13 jaar. De naleving van lichttherapie was hoog met een gemiddeld gebruik van lichttherapie gedurende 23 dagen. Er waren geen verschillen in het effect van lichttherapie op vermoeidheid tussen deelnemers blootgesteld aan BWL of DWL. Beide groepen, dus ongeacht lichtintensiteit, lieten een significante ( $p < .001$ ) verbetering zien van vermoeidheid gedurende de interventie wat maar iets afnam gedurende de vervolgmetingen ( $ES_{T0-T1} = -0.71$ ;  $ES_{T1-T3} = 0.15$ ). Vergelijkbare resultaten werden gevonden voor depressie, slaap kwaliteit en drie aspecten van kwaliteit van leven (rol beperkingen door fysieke functioneren, energie en sociaal functioneren). Lichttherapie had geen effect op angst, slaap-waak ritmes (gemeten met actigrafie) en cortisol en melatonine niveaus. Subgroep analyses van deelnemers die lichttherapie gebruikten: 1) op alle 25 behandeling dagen ( $n = 56$ ); 2) via de Luminette brillen ( $n = 127$ ); of 3) in de herfst/winter ( $n = 88$ ) lieten vergelijkbare uitkomsten zien waardoor onze conclusies niet veranderden. Op het individuele niveau zagen we dat 35 tot 63 procent een klinisch relevante verbetering van vermoeidheid ervaarde, ongeacht de lichttherapie waar ze aan blootgesteld waren. Deze resultaten laten zien dat BWL niet superieur is in het verminderen van vermoeidheid na kanker ten opzichte van DWL. In plaats daarvan lieten deelnemers in beide groepen een verbetering zien. Aanvullend onderzoek is nodig om te bepalen welke onderdelen van het studieprotocol geleid hebben tot de conditie-onafhankelijke verbeteringen.

**Hoofdstuk 4** presenteert de effecten van lichttherapie op cognitieve klachten en cognitief functioneren in lange termijn overlevenden van een HL of DLBCL met klinisch relevante vermoeidheid. Ongeveer een derde van de deelnemers liet cognitief disfunctioneren zien op baseline. Dit werd met name gezien in het verbale geheugen waar afwijkende scores gezien werden bij 34% voor directe herinnering en bij 27% voor verlate herinnering ten opzichte van

16% in een norm populatie. Zowel BWL als DWL had geen effect op cognitieve klachten of op cognitief functioneren (range  $p$ -waarden tussen .07 en .80; range effect grootte tussen .04 en .29). Ook werd er geen effect gezien in de totale groep of in de subgroep die cognitief disfunctioneren ervaarde op baseline. Deze resultaten laten zien dat ongeveer een derde van de HL en DLBCL overlevenden met vermoeidheid na kanker problemen ervaart met cognitief functioneren. Lichttherapie lijkt hier geen succesvolle behandeling voor te zijn. Daarom stellen wij voor dat andere cognitieve revalidatie trajecten beschikbaar gesteld moeten worden om het cognitief functioneren van deze mensen te verbeteren.

In **hoofdstuk 5** wordt een psychometrische evaluatie van de Multidimensionele Vermoeidheids Index (MFI) beschreven. De MFI was één van de primaire uitkomstmaten van de SPARKLE-studie. De originele validatie studie van de MFI concludeerde dat de MFI vijf dimensies van vermoeidheid meet: *algemene vermoeidheid*, *fysieke vermoeidheid*, *verminderde activiteit*, *verminderde motivatie* en *mentale vermoeidheid*. Desondanks waren er ook aanwijzingen voor twee modellen waarin vier dimensies van vermoeidheid gemeten worden. Aanvullende validatie studies geven geen uitsluitsel over de factor structuur van de MFI. Daarom was het doel van deze studie om de factor structuur van de MFI verder te onderzoeken in de algemene Nederlandse populatie ( $n = 2512$ ). De resultaten van een confirmatieve factor analyse ondersteunde het oorspronkelijke vijf factor model niet (RMSEA = 0.120, CFI = 0.933, TLI = 0.920). Ook was het niet mogelijk om een alternatief vier factor model waarin algemene vermoeidheid en fysieke vermoeidheid gecombineerd werden te bevestigen (RMSEA = 0.122, CFI = 0.928, TLI = 0.917). Na het toevoegen van een algemene factor aan dit vijf of vier factor model om een bi-factor model te creëren werd er nog steeds geen acceptabele factor structuur gevonden (bi-4-factor: RMSEA = 0.151, CFI = 0.895, TLI = 0.873; bi-5-factor: RMSEA = 0.153, CFI = 0.894, TLI = 0.871). Exploratieve factor analyse bood geen alternatieve modellen met een acceptabele factor structuur, hoewel het wel de robuustheid van de items van de *algemene vermoeidheid* schaal liet zien. Deze resultaten geven aan dat er geen empirisch bewijs is voor een vijf of vier (bi-)factor structuur van de MFI of voor een alternatief model. Wij stellen dat de *algemene vermoeidheid* sub schaal de meest betrouwbare uitkomstmaat van de MFI is. Deze schaal kan gebruikt worden als een indicator voor vermoeidheid.

In **hoofdstuk 6** worden de resultaten van een vragenlijst studie die onderdeel was van de werving van de lichttherapie studie beschreven. Hierdoor is deze vragenlijst beantwoord voor HL- en DLBCL-overlevenden met en zonder vermoeidheid na kanker. De rationale voor dit onderzoek is gebaseerd op het vermogen van licht om interne circadiane ritmes bij te stellen aan externe circadiane ritmes. Hoewel verschillende onderzoeken hebben laten zien dat verstoringen in het interne circadiane ritme (meer wakker worden gedurende de nacht en meer dutjes doen overdag) een relatie hebben met vermoeidheid in patiënten met kanker, is het nog onduidelijk is dit ook komt doordat de timing van het interne circadiane ritme afwijkend is van het externe circadiane ritme. Om die reden hebben wij onderzocht of er een relatie is tussen chronotype (iemand's voorkeur in de timing van het slaap-waakpatroon, bijvoorbeeld of iemand een ochtend- of een avondmens is) en vermoeidheid na kanker. In deze vragenlijst studie hebben we verder nog onderzocht wat het verband is tussen slaap kwaliteit en vermoeidheid na kanker. De hypothese was dat avondmensen hogere vermoeidheidsscores

zouden hebben ten opzichte van ochtendmensen. In totaal hebben 458 overlevenden (50% vrouw) met een gemiddelde leeftijd van 50 jaar deelgenomen. Zij vulden een VAS vermoeidheidsschaal van 0 (geen vermoeidheid) tot 10 (ergst voorstelbare vermoeidheid), de Munich Chronotype Questionnaire en de Pittsburgh Sleep Quality Index in tussen oktober 2018 en juli 2019. De meerderheid was gediagnosticeerd met een HL (71%) en de gemiddelde tijd sinds diagnose was 12 jaar. Zessenzestig procent van de deelnemers rapporteerde matige tot ernstige vermoeidheid. Er was geen statistisch significant verschil voor het gemiddelde midsleep tijdstip, i.e. het tijdstip tussen het in slaap vallen en het wakker worden wat gebruikt wordt om chronotype te bepalen, tussen deelnemers met en zonder vermoeidheid. Een hiërarchische lineaire regressie werd gebruikt om de verbanden tussen vermoeidheid na kanker en chronotype (gebaseerd op vroeg, gemiddeld en laat chronotype; model 1) en vermoeidheid na kanker en slaap kwaliteit (model 2) te onderzoeken. De resultaten lieten zien dat er geen verband was tussen vermoeidheid na kanker en chronotype (alle p-waarden  $\geq .50$ ). Er waren wel verbanden tussen vermoeidheid na kanker en twee (van de zeven) aspecten van slaap kwaliteit: subjectieve slaap kwaliteit ( $p < .001$ ) en dagelijks disfunctioneren ( $p < .001$ ). Daarom is het waarschijnlijker dat vermoeidheid na kanker in verband staat met iemands slaap kwaliteit dan met iemands chronotype.

**Hoofdstuk 7** beschrijft de belangrijkste bevindingen van de studies die beschreven zijn in dit proefschrift, vergelijkt deze bevindingen met de huidige literatuur en bespreekt methodologische beperkingen en ideeën voor toekomstig onderzoek. Op basis van de huidige literatuur concluderen we dat er onvoldoende bewijs is voor de effectiviteit van lichttherapie voor vermoeidheid na kanker in (lange termijn) overlevenden van kanker. Er zijn wel suggesties dat lichttherapie effectief kan zijn om vermoeidheid laag te houden in patiënten die behandeld worden voor kanker. Eenzelfde scheiding is te zien in de literatuur over het verband tussen circadiane ritmes en vermoeidheid: voor patiënten met kanker laten verschillende studies zien dat een verstoring in het circadiane ritme in verband staan met hogere niveaus van vermoeidheid, maar de (beperkte) studies in overlevenden van kanker bieden geen bewijs voor dit verband. Dit suggereert dat vermoeidheid tijdens kanker een gevolg kan zijn van deze biologische factor, maar dat na genezing andere factoren een belangrijkere rol spelen in het behoud van deze vermoeidheidsklachten. Methodologische beperkingen van de beschreven studies hebben te maken met het lichttherapie protocol, de naleving van de lichttherapie, eigenschappen van de lichttherapie en de meting van vermoeidheid, cortisol, melatonine en chronotype. Toekomstig onderzoek kan meer duidelijkheid schetsen over welke onderdelen van het huidige studieprotocol verantwoordelijk zijn voor de geobserveerde, klinisch relevante verbetering in een gedeelte van de deelnemers. Dit zou kunnen komen door non-specifieke behandel effecten of er is sprake van een placebo reactie. Ook kan er gekeken worden of een combinatie van cognitieve gedragstherapie voor vermoeidheid na kanker en lichttherapie leidt tot additieve behandelingeffecten. Daarnaast kan verder onderzocht worden tot wanneer circadiane verstoringen een invloed hebben op vermoeidheid tijdens of na kanker en welke factoren een rol spelen in het behoud van de vermoeidheidsklachten na genezing.

