

Een gerandomiseerd onderzoek naar de effecten van training na chemotherapie op fysieke fitheid en vermoeidheid: Resistance and Endurance exercise After ChemoTherapy (REACT)

A randomized controlled trial to evaluate the effectiveness of exercise interventions after chemotherapy on physical fitness and fatigue: Resistance and Endurance exercise After ChemoTherapy (REACT)

C.S. Kampshoff, L.M. Buffart, G. Schep, M.R. Nijziel, W. van Mechelen, J. Brug en M.J.M. Chinapaw

Samenvatting

Dankzij verbeterde diagnostiek en behandeling overleven steeds meer mensen kanker. De neveneffecten van kanker en de behandeling ervan zijn echter evident en duren voort tot jaren na de behandeling. Trainingsprogramma's lijken effectief om vermoeidheidsklachten te verminderen en de fysieke fitheid en kwaliteit van leven van kankerpatiënten te verbeteren. Methodologisch hoogwaardig onderzoek is nodig

om de effectiviteit van fysieke training te bevestigen. De REACT-studie is een prospectief multicentrum gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek naar de (kosten)effectiviteit van training na chemotherapie op fysieke fitheid en vermoeidheid. Dit artikel geeft een uiteenzetting van de achtergrond, doelen en opzet van de studie.

(Ned Tijdschr Oncol 2011;8:303-7)

Summary

Due to improved diagnosis and treatment, more people survive cancer. However, side effects of cancer and its treatment are evident and can persist years after treatment. Exercise programmes seem

to be effective in reducing fatigue and improving physical fitness and quality of life in cancer patients and survivors. High quality research is needed to confirm the effectiveness of exercise programmes.

Auteurs: mw. C.S. Kampshoff, MSc, fysiotherapeut/biomedische wetenschapper, afdeling Sociale Geneeskunde, mw. dr. L.M. Buffart, bewegingswetenschapper/epidemioloog, afdeling Epidemiologie en Biostatistiek, EMGO+ Instituut voor Onderzoek naar Gezondheid en Zorg, VU medisch centrum, dhr. dr. G. Schep, sportarts, afdeling Sportgeneeskunde, dhr. dr. M.R. Nijziel, internist-hematoloog, afdeling Oncologie, Máxima Medisch Centrum, dhr. prof. dr. J. Brug, epidemioloog, afdeling Epidemiologie en Biostatistiek, dhr. prof. dr. W. van Mechelen, bedrijfsarts/bewegingswetenschapper/ epidemioloog, afdeling Sociale Geneeskunde, mw. dr. M.J.M. Chinapaw, bewegingswetenschapper/ epidemioloog, afdeling Sociale Geneeskunde, EMGO+ Instituut voor Onderzoek naar Gezondheid en Zorg, VU medisch centrum. Correspondentie graag richten aan mw. C.S. Kampshoff, afdeling Sociale Geneeskunde, EMGO+ Instituut voor Onderzoek naar Gezondheid en Zorg, VU medisch centrum, Van der Boechorststraat 7, kamer H-030, 1081 BT Amsterdam, tel.: 020 444 56 12, e-mailadres: c.kampshoff@vumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: deze studie maakt deel uit van het onderzoeksprogramma A-CaRe (www.a-care.org) en wordt gefinancierd door stichting Alpe d'HuZes, een onderzoeksfonds ondergebracht bij KWF Kankerbestrijding.

Trefwoorden: chemotherapie, fysieke fitheid, kanker, kwaliteit van leven, training, vermoeidheid

Key words: cancer, chemotherapy, exercise, fatigue, physical fitness, quality of life

The REACT study is a prospective multicenter randomized controlled study evaluating the effectiveness of exercise after completion of chemotherapy

on physical fitness and fatigue. This article presents the background, aims and design of the study.

Inleiding

Door verbeterde diagnostiek, staging en behandeling is in de afgelopen decennia de vijfjaarsoverleving voor tumoren van de borst, eierstok, prostaat en dikke darm gestegen. Voor mannelijke patiënten nam de relatieve vijfjaarsoverleving in de periode tussen 1970 en 2000 toe van 32 tot 46%. Bij vrouwelijke patiënten steeg de relatieve vijfjaarsoverleving in diezelfde periode van 46 naar 60%.¹ Als gevolg van de behandeling kampen echter veel patiënten met uiteenlopende, blijvende lichamelijke en psychische klachten, zoals afname van spierkracht, uithoudingsvermogen, botdichtheid en eigenwaarde.²⁻⁵ Patiënten beschouwen hierbij vermoeidheidsklachten als 1 van de meest ingrijpende bijwerkingen van chemo- of radiotherapie. Voor 30% van de patiënten duurt deze ernstige vermoeidheid voort tot jaren na het einde van de behandeling, resulterend in een vermindering van de kwaliteit van leven.⁶⁻⁸

Steeds meer wetenschappelijk onderzoek suggereert dat fysieke training kan bijdragen aan een afname van vermoeidheidsklachten en een verbetering in fysieke fitheid en kwaliteit van leven.^{9,10} Systematische literatuurstudies benadrukken echter dat tot nu toe de methodologische kwaliteit van de verrichte studies onvoldoende is.¹¹⁻¹³ Het ontbreekt aan gerandomiseerd onderzoek met een goede controlegroep, een grote steekproefomvang, voldoende lange follow-upperiodes en economische evaluaties. Methodologisch goed uitgevoerde studies zijn noodzakelijk om de (kosten)effectiviteit van fysieke training na chemotherapie te bevestigen en de daadwerkelijke omvang van de effecten te bepalen. Tevens is weinig bekend over de beste intensiteit van trainen.¹⁴ De trainingsintensiteiten die zijn onderzocht, lopen uiteen van laag-tot-matig intensief tot hoogintensief.^{15,16}

Doel van de studie

De 'Resistance and Endurance exercise After Chemotherapy' (REACT)-studie is een gerandomiseerd onderzoek, waarbij de (kosten)effectiviteit van een hoogintensieve trainingsinterventie wordt geëvalueerd in vergelijking met een laag-tot-matig intensieve trainingsinterventie en een wachtlijstcontrolegroep, naar

fysieke fitheid (cardiorespiratoire fitheid en spierkracht) en vermoeidheid.¹⁷ De REACT-studie maakt, als 1 van 4 klinische studies, deel uit van het 'Alpe d'HuZes Cancer Rehabilitation' (A-CaRe)-onderzoeksprogramma.¹⁸

In- en exclusiecriteria

Patiënten met een histologisch bewezen primaire tumor aan borst, dikke darm, eierstok, baarmoederhals, testis of maligne lymfoom, die zijn behandeld met in opzet curatieve (adjuvante) chemotherapie. De patiënten (≥ 18 jaar) zijn minimaal in staat tot het uitvoeren van licht intensieve lichamelijke activiteiten, zoals rustig wandelen. Patiënten met ernstige comorbiditeit (cardiovasculair, pulmonair, orthopedisch of psychiatrisch) worden uitgesloten van deelname.

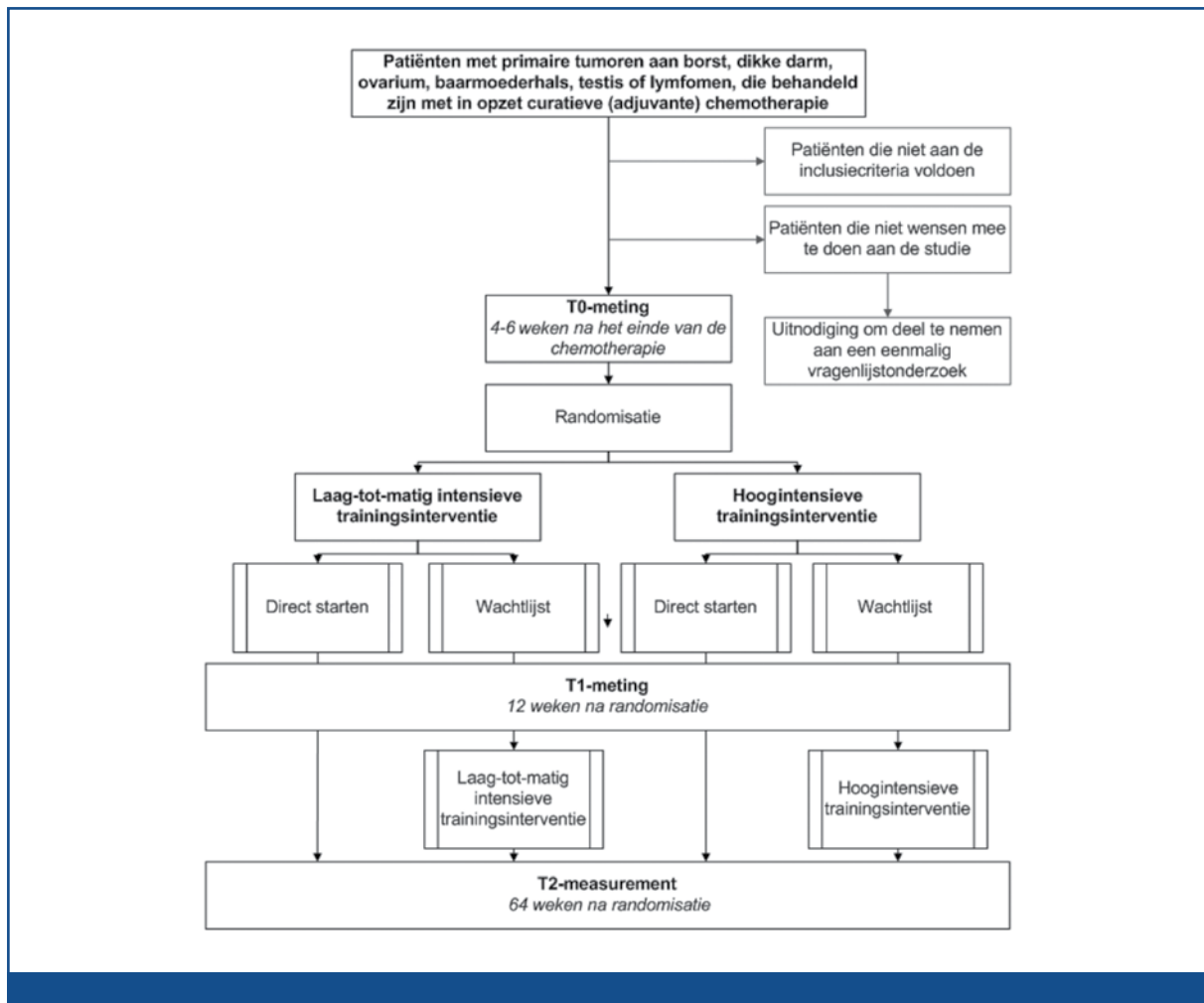
Opzet van de studie

De REACT-studie wordt uitgevoerd als multicentrum, prospectief, gerandomiseerd onderzoek. Vierhonderd patiënten worden na het eerste meetmoment (T0) gerandomiseerd naar 3 studiegroepen: 2 trainingsinterventies, laag-tot-matig en hoogintensieve training en een wachtlijstcontrolegroep (zie *Figuur 1*). De wachtlijstcontrolegroep start 12 weken later met de toegekende trainingsinterventie.

De berekening van de benodigde groepsgrootte is gebaseerd op eerdere onderzoeksresultaten van de primaire uitkomstmaten fysieke fitheid en vermoeidheid.¹⁵ Klinisch relevante verschillen in beide uitkomstmaten (9 punten op de vermoeidheidsschaal en 3 ml/min/kg in maximale zuurstofopname) kunnen met een groepsgrootte van minimaal 80 patiënten worden aangetoond. Rekening houdend met het 'multilevel design' van de studie en ter compensatie van uitval is het totale deelnemersaantal uitgebreid tot 400.

Interventies

Patiënten krijgen in groepsverband en onder begeleiding van een fysiotherapeut tweemaal per week 1



Figuur 1. Studieopzet van de REACT-studie (met toestemming overgenomen uit BMC Cancer 2000;1:2).

uur kracht- en intervaltraining aangeboden. De laag-tot-matig en hoogintensieve trainingsinterventies zijn uniform qua type oefeningen, duur en frequentie van herhalingen, en verschillen enkel in trainingsintensiteit.

De krachttraining bestaat uit 6 oefeningen, gericht op de grote spiergroepen, met een frequentie van 2 sessies van 10 herhalingen. De krachtoefeningen worden door de patiënten van de laag-tot-matig intensieve trainingsinterventie uitgevoerd op 40-55% van de individuele maximale kracht (1 'repetition maximum' (1RM)). De patiënten van de hoogintensieve trainingsinterventie voeren deze oefeningen uit op 70-85% van 1RM. Gedurende de eerste 4 weken bestaat de intervaltraining uit tweemaal 8 minuten fietsen met een wisselende weerstand, gebaseerd op het behaalde maximale vermogen als uitkomst van de 'steep ramp test' (MSEC).¹⁹ Tijdens de laag-tot-matig intensieve intervaltraining wisselt de weerstand elke 30 seconden tussen 30 en 45% van het

maximale vermogen en bij de hoogintensieve intervaltraining wisselt de weerstand tussen 30 en 65%. Vanaf de vijfde trainingsweek wordt 1 intervaltraining van 8 minuten vervangen door een aanvullende duur-(interval)training, bestaande uit driemaal 5 minuten fietsen op een constante weerstand met 1 minuut pauze tussentijds. Deze duur-(interval)training wordt aangestuurd op basis van de hartslagreserve (HRR). De patiënten van de laag-tot-matig intensieve trainingsinterventie trainen op 40-50% van de HRR. De patiënten van de hoogintensieve trainingsinterventie trainen op minimaal 80% van de HRR (zie *Figuur 2*, pagina 306).

Als onderdeel van beide trainingsinterventies ontvangen de patiënten tijdens en na afloop van de 12-weekse training counseling om therapietrouw en een actieve leefstijl te bevorderen. Deze counseling is intensiteitneutraal, wordt aangeboden door de fysiotherapeut en sportarts, en houdt rekening met de individuele voorkeuren en mogelijkheden.

	KRACHTTRAINING 6 oefeningen gericht op de grote spiergroepen (1RM)	INTERVALTRAINING Deel A 8 min., wisselende weerstand (MSEC)	INTERVALTRAINING Deel B 3x5 min. constante weerstand (HRR)	Counseling tot actieve leefstijl
Laag-tot-matig intensieve training	40-55%	30/45%	40/50%	Intensiteitneutraal
Hoogintensieve training	70-85%	30/65%	> 80%	

Figuur 2. Trainingsopbouw van de laag-tot-matig en hoogintensieve trainingsinterventies (met toestemming overgenomen uit BMC Cancer 2000; 1:2).

Uitkomstparameters

Gegevens van de primaire en secundaire uitkomstmaten worden verzameld voorafgaande aan de randomisatie (4-6 weken na het einde van de chemotherapie: T0), 12 weken na randomisatie (T1) en 64 weken na randomisatie (T2).

De primaire uitkomstmaten zijn fysieke fitheid (cardiorespiratoire fitheid en spierkracht) en vermoeidheid. De maximale zuurstofopname (VO_2 max) wordt gebruikt als uitkomstmaat voor de cardiorespiratoire fitheid en wordt bepaald met behulp van een maximale inspanningstest op een fietsergometer. Spierkracht wordt gemeten aan de hand van de knijpkracht van de handen, de 30 seconden 'sit-to-stand' (STS)-test en de sprongkracht. Op basis van 2 vragenlijsten, de 'multidimensional fatigue inventory' en de 'fatigue quality list', wordt de vermoeidheid in kaart gebracht.

De secundaire uitkomstmaten omvatten kwaliteit van leven, fysieke activiteit, dagelijks functioneren, terugkeer naar werk, lichaamssamenstelling en botdichtheid, kwaliteit van slapen en gemoedstoestand. Opvattingen en houding ten opzichte van lichamelijke activiteit worden in de analyses meegenomen als mogelijke modifierende variabelen. Voor beide interventies wordt een economische evaluatie vanuit maatschappelijk perspectief uitgevoerd.

Om uitspraken te doen over de generaliseerbaarheid van de resultaten, worden patiënten die afzien van deelname uitgenodigd voor een eenmalige vragenlijst. Deze vragenlijst omvat, naast de redenen van het niet deelnemen, tevens vragen over vermoeidheid, gemoedstoestand, kwaliteit van leven, fysieke activiteit en houding tegenover bewegen.

Relevantie

Revalidatie lijkt van wezenlijk belang om langdurige

neveneffecten van de behandeling van kanker aan te grijpen en te voorkomen. Wanneer de (kosten)effectiviteit van fysieke training na chemotherapie wordt aangetoond, biedt dit reële kansen voor implementatie van trainingsinterventies binnen de standaardzorgverlening bij de behandeling van kanker. Omdat de REACT-studie tevens kennis zal vergaren over de effecten van verschillende trainingsintensiteiten, draagt de studie in totaliteit bij aan 'evidence-based practice' binnen de oncologische revalidatie.

Deelnemende centra

Máxima Medisch Centrum te Veldhoven en Eindhoven, Elkerliek Ziekenhuis te Helmond, Catharina Ziekenhuis te Eindhoven in samenwerking met het Revalidatiecentrum Blixembosch, St. Anna Zorggroep te Geldrop en Jeroen Bosch Ziekenhuis te 's Hertogenbosch.

Totstandkoming

Deze studie maakt deel uit van het onderzoeksprogramma A-CaRe (www.a-care.org) en wordt gefinancierd door stichting Alpe d'HuZes, een onderzoeksfonds ondergebracht bij KWF Kankerbestrijding. De auteurs bedanken de andere onderzoekers van het klinisch onderzoek van A-CaRe voor hun bijdrage aan de ontwikkeling van de REACT-studie.

Referenties

1. Werkgroep Preventie van Kanker: Kanker in Nederland; trends, prognoses en implicaties voor zorgvraag. Den Haag: KWF Kankerbestrijding, 2005.
2. Al-Majid S, McCarthy DO. Cancer-induced fatigue and skeletal muscle wasting: the role of exercise. *Biol Res Nurs* 2001;2:186-97.
3. Pihkala J, Happonen JM, Virtanen K, Sovijarvi A, Siimes MA, Pesonen E,

- et al. Cardiopulmonary evaluation of exercise tolerance after chest irradiation and anticancer chemotherapy in children and adolescents. *Pediatrics* 1995;95:722-6.
4. Bruning PF, Pit MJ, De Jong-Bakker M, Van den Ende A, Hart A, Van Enk A. Bone mineral density after adjuvant chemotherapy for premenopausal breast cancer. *Br J Cancer* 1990; 61:308-10.
 5. Jones JM, Cheng T, Jackman M, Rodin G, Walton T, Catton P. Self-efficacy, perceived preparedness, and psychological distress in women completing primary treatment for breast cancer. *J Psychosoc Oncol* 2010;28:269-90.
 6. Broeckel JA, Jacobsen PB, Horton J, Balducci L, Lyman GH. Characteristics and correlates of fatigue after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:1689-96.
 7. Curt GA, Breitbart W, Cella D, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, et al. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *Oncologist* 2000;5:353-60.
 8. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR. Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 2000;18:743-53.
 9. De Backer I, Van Breda E, Vreugdenhil A, Nijziel MR, Kester AD, Schep G. High-intensity strength training improves quality of life in cancer survivors. *Acta Oncol* 2007;46:1143-51.
 10. May AM, Van Weert E, Korstjens I, Hoekstra-Weebers JE, Van der Schans CP, Zonderland ML, et al. Improved physical fitness of cancer survivors: a randomised controlled trial comparing physical training with physical and cognitive-behavioural training. *Acta Oncol* 2008; 47:825-34.
 11. Knols R, Aaronson NK, Uebelhart D, Fransen J, Aufdemkampe G. Physical exercise in cancer patients during and after medical treatment: a systematic review of randomized and controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2005;23:3830-42.
 12. Galvao DA, Newton RU. Review of exercise intervention studies in cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23:899-909.
 13. Cramp F, Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD006145.
 14. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, Demark-Wahnefried W, Galvao DA, Pinto BM, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42:1409-26.
 15. Burnham TR, Wilcox A. Effects of exercise on physiological and psychological variables in cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34:1863-7.
 16. De Backer I, Vreugdenhil G, Nijziel MR, Kester AD, Van Breda E, Schep G. Long-term follow-up after cancer rehabilitation using high-intensity resistance training: persistent improvement of physical performance and quality of life. *Br J Cancer* 2008;99:30-6.
 17. Kampshoff CS, Buffart LM, Schep G, Van Mechelen W, Brug J, Chinapaw MJ. Design of the Resistance and Endurance exercise After ChemoTherapy (REACT) study: a randomized controlled trial to evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of exercise interventions after chemotherapy on physical fitness and fatigue. *BMC Cancer* 2010;10:658.
 18. Chinapaw MJ, Buffart LM, Van Mechelen W, Schep G, Aaronson NK, Van Harten WH, et al. Alpe d'HuZes Cancer Rehabilitation (A-CaRe) Research: four randomized controlled exercise trials and economic evaluations in cancer patients and survivors. *Int J Behav Med* 2011 May 10 [E-pub ahead of print].
 19. De Backer I, Schep G, Hoogeveen A, Vreugdenhil G, Kester AD, Van Breda E. Exercise testing and training in a cancer rehabilitation program: the advantage of the steep ramp test. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88:610-6.

Ontvangen 25 augustus 2011, geaccepteerd 22 september 2011.