

# PACES-studie:

een gerandomiseerde klinische studie naar de effectiviteit van beweging tijdens adjuvante chemotherapie ter verbetering van fysieke fitheid en vermindering van vermoeidheid

## PACES study:

a randomized clinical trial to evaluate effectiveness of physical exercise during adjuvant chemotherapy in improving physical fitness and reducing fatigue

H. van Waart, M.M. Stuiver, W.H. van Harten, G.S. Sonke en N.K. Aaronson

### Samenvatting

Chemotherapie gaat vaak gepaard met verminderde fysieke fitheid en spierkracht, en een toename in vermoeidheid. Steeds meer onderzoeken suggereren dat lichamelijke beweging tijdens chemotherapie kan bijdragen aan het verminderen of voorkomen van deze problemen. Het is echter onduidelijk welke vorm en intensiteit van bewegen het beste is; een gestructureerd, begeleid programma of juist een programma dat thuis kan worden uitgevoerd. In dit artikel wordt de achtergrond en de opzet van een multicentrum, gerandomiseerde studie beschreven, die als doel heeft deze vragen te beantwoorden. (*Ned Tijdschr Oncol* 2011;8:87-90)

### Summary

Cancer chemotherapy is frequently associated with a decline in general physical condition and muscle strength, and with an increase in fatigue. Accumulating evidence suggests that physical activity during chemotherapy may prevent or limit these problems. However, additional research is needed to determine the optimal intensity of exercise training programs, in general, and in particular the relative effectiveness of supervised, outpatient (clinic or physical therapy practice-based) versus home-based programs. This article describes the background and design of a multicentre, randomized controlled trial to answer these questions.

### Achtergrond van de studie

Vermoeidheid komt voor bij 80-100% van de patiënten die chemotherapie ondergaan.<sup>1-3</sup> Bij 24-40% van de overlevers van borstkanker resulteert dit in ernstige en chronische vermoeidheid, wat een negatief effect heeft op dagelijkse activiteiten, sociale reïntegratie en algehele kwaliteit van leven.<sup>1</sup> Patiënten

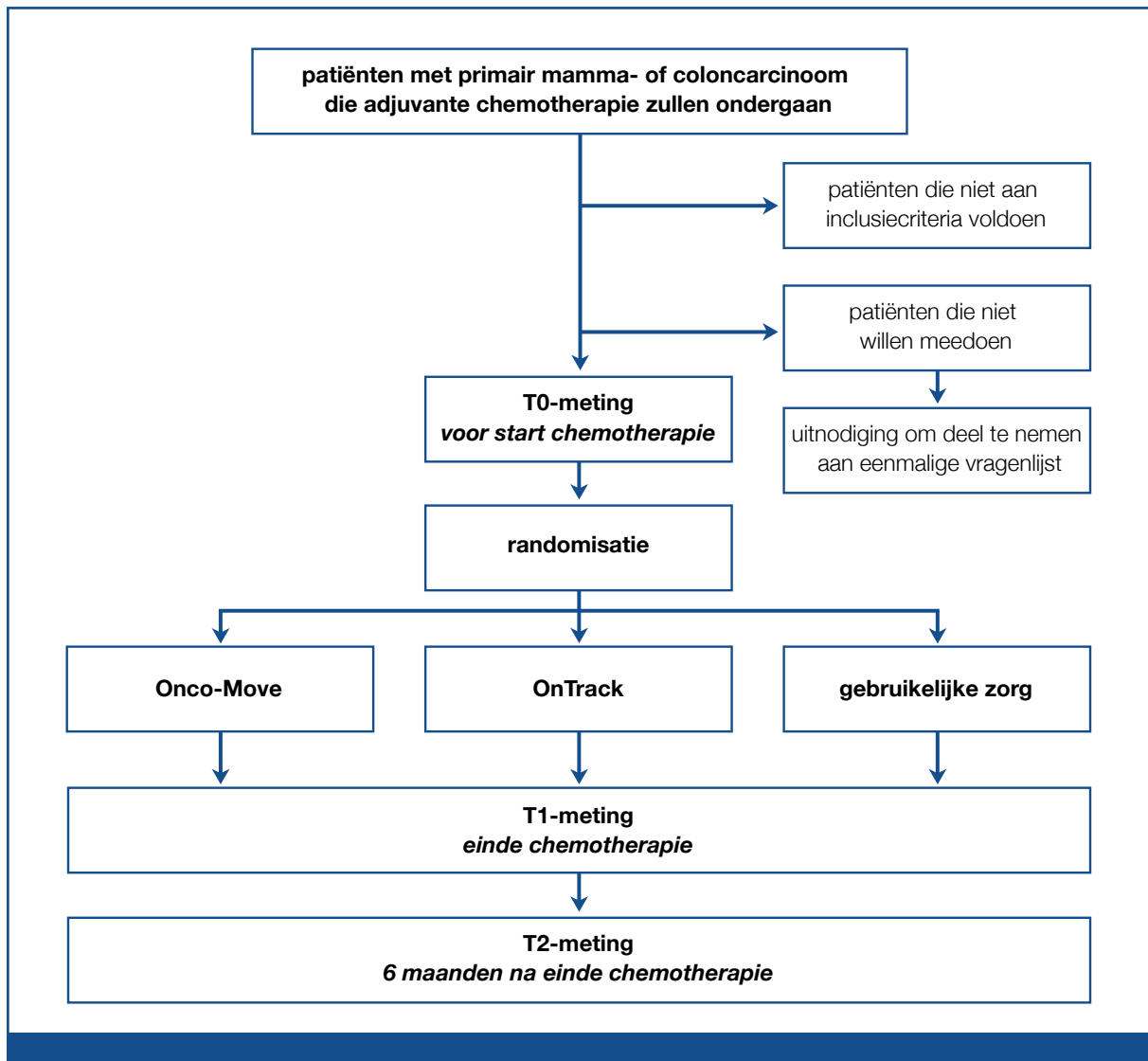
die chemotherapie krijgen, ervaren ook vaak spieratrofie en een verminderde inspanningstolerantie.<sup>4</sup> Spieratrofie kan direct door chemotherapie ontstaan, maar kan ook deels worden toegeschreven aan een inactieve leefstijl en het daaropvolgende verlies van cardiorespiratoire fitheid en spierkracht.<sup>5</sup> Er is toenemend bewijs dat bewegingsinterventies

**Auteurs:** mw. drs. H. van Waart, promovendus, afdeling Psychosociaal Onderzoek en Epidemiologie, dhr. drs. M.M. Stuiver, fysiotherapeut/klinisch epidemioloog, afdeling Fysiotherapie, dhr. prof. dr. W.H. van Harten, groepsleider, afdeling Psychosociaal Onderzoek en Epidemiologie, lid Raad van Bestuur, dhr. dr. G.S. Sonke, internist-oncoloog/epidemioloog, afdeling Medische Oncologie, dhr. prof. dr. N.K. Aaronson, hoofd Psychosociaal Onderzoek, afdeling Psychosociaal Onderzoek en Epidemiologie, Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis. Correspondentie graag richten aan dhr. prof. dr. N.K. Aaronson, Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, afdeling Psychosociaal Onderzoek en Epidemiologie, Postbus 90203, 1006 BE Amsterdam, tel.: 020 512 24 81, e-mailadres: n.aaronson@nki.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: de PACES-studie wordt gefinancierd door KWF Kankerbestrijding en stichting Alpe d'HuZes. Deze studie is onderdeel van het A-CaRe-programma 'www.a-care.nl'. De auteurs zijn de A-CaRe Clinical Research Group erkentelijk.

**Trefwoorden:** adjuvante chemotherapie, beweging, fysieke fitheid, vermoeidheid

**Key words:** adjuvant chemotherapy, exercise, fatigue, physical fitness



**Figuur 1.** Studieprocedures.

tijdens chemotherapie kunnen bijdragen aan het behoud van fysieke fitheid en spierkracht, verbeterd zelfgerapporteerd functioneren, algehele kwaliteit van leven, gemoedstoestand en immuunfunctie, terwijl vermoeidheid en 'lean body mass' kunnen worden verminderd.<sup>6-18</sup>

De resultaten van deze studies zijn echter niet consistent.<sup>16,17,19</sup> Dit ligt gedeeltelijk aan de matige methodologische kwaliteit van sommige studies. De meeste studies hebben kleine steekproefgroottes (6-60 patiënten in de interventiegroep) of geen controlegroep. De bewegingsinterventies in voorgaande studies zijn zeer divers, maar vaak met een lage trainingsprikkel.<sup>17</sup> Sommige gebruiken bewegingsprogramma's voor in de thuissituatie, andere intensiefbegeleide programma's met krachttraining, aerobe training of een combinatie.<sup>13,14</sup> Kortom, de studies

tot op heden kunnen het potentiële positieve effect van bewegingsinterventies voor patiënten tijdens behandeling onderschatten.<sup>17</sup>

### Doel van de studie

Dit onderzoek evalueert de (kosten)effectiviteit van 2 bewegingsprogramma's; een laagintensief programma dat thuis wordt uitgevoerd (Onco-Move) en een matig-intensief, gestructureerd en fysiotherapeutisch begeleid bewegingsprogramma (OnTrack). Hierbij gaat het om het behouden of verbeteren van fysieke fitheid (cardiorespiratoire fitheid en spierkracht) en kwaliteit van leven, en het verminderen van vermoeidheid bij borst- en darmkankerpatiënten tijdens adjuvante chemotherapie.

## In- en exclusiecriteria

Patiënten met een histologisch bewezen primair mamma- of coloncarcinoom die adjuvante chemotherapie zullen ondergaan, komen in aanmerking voor deelname aan de studie. Patiënten moeten veilig aan een bewegingsprogramma kunnen deelnemen. Patiënten mogen geen ernstige orthopedische, cardiovasculaire, cardiopulmonale, psychiatrische of cognitieve problemen hebben. Daarnaast zullen patiënten die ondervoed zijn ('body mass index' < 18 kg/m<sup>2</sup>) of ongewild meer dan 5% per maand of 10% in de laatste 6 maanden zijn afgevallen, worden uitgesloten. Om vragenlijsten in te kunnen vullen, moeten patiënten de Nederlandse taal beheersen in woord en geschrift. Patiënten die reeds een bewegingsprogramma volgen, kunnen eveneens niet deelnemen.

## Opzet van de studie

In deze prospectieve, multicentrum, gerandomiseerde studie zullen 360 patiënten gelijkmatig over 3 studiegroepen worden gerandomiseerd: het Onco-Move-programma, het OnTrack-programma of een controle-groep met gebruikelijke zorg. De studieopzet is weergegeven in *Figuur 1*.

## Interventies

### *Onco-Move*

Onco-Move is een relatief laagintensief bewegingsprogramma dat thuis kan worden uitgevoerd. Het programma is gebaseerd op het 'Every Step Counts'-programma van Mock et al.<sup>20,21</sup> Verpleegkundigen moedigen de patiënten aan om een actieve leefstijl te ontwikkelen of te behouden. Dit betekent dagelijks een halfuur wandelen, fietsen, fitnessen of zwemmen (Borg-niveau 12-14) gedurende de behandeling met chemotherapie tot 3 weken na de laatste chemotherapiekuur.<sup>22</sup> Trainen met gewichten wordt in dit programma niet aangemoedigd. In Onco-Move wordt zowel mondeling als schriftelijk informatie gegeven over het belang van bewegen tijdens de behandeling.

### *OnTrack*

OnTrack is een relatief intensief, gestructureerd bewegingsprogramma, waarin de patiënten worden begeleid door een fysiotherapeut. Twee keer per week trainen de patiënten hun spierkracht en cardiorespiratoire fitheid. De spierkrachttraining duurt 20 minu-

ten per sessie. In het begin worden 2 series van 12 herhalingen op 70% van de maximale kracht (1 RM) uitgevoerd. Dit wordt geleidelijk verhoogd naar 2 series van 8 herhalingen op 80% van 1 RM. De cardiorespiratoire fitheid wordt 30 minuten per sessie getraind op een intensiteit van 60-80% van de geschatte maximale hartslag en op geleide van de Borg-score voor ervaren inspanning.<sup>22</sup> Daarnaast worden de deelnemers aan dit programma aangemoedigd om 30 minuten per dag te bewegen op Borg-niveau 12-14. Het OnTrack-programma gaat door tot 3 weken na de laatste chemotherapiekuur.

### *Gebruikelijke zorg*

Gebruikelijke zorg zal afhankelijk van de richtlijnen in het ziekenhuis en de voorkeur van arts en patiënt variëren. Het zal echter geen routinematig bewegen omvatten.

## Metingen

Alle patiënten zullen voor de start van chemotherapie en voor randomisatie (T0), aan het einde van de chemotherapie (T1) en na 6 maanden follow-up (T2) een inspanningsonderzoek ondergaan en een vragenlijst invullen.

De primaire uitkomstmaten zijn fysieke fitheid (cardiorespiratoire fitheid en spierkracht) en zelfgerapporteerde vermoeidheid. Secundaire uitkomstmaten zijn kwaliteit van leven, gemoedstoestand, fysieke activiteit, functioneren in het dagelijks leven, slaapkwaliteit, dosis ontvangen chemotherapie en terugkeer naar werk. Participatie aan en tevredenheid met de interventies zal worden geëvalueerd. Daarnaast wordt er een kosteneffectiviteits- en utiliteitsanalyse vanuit maatschappelijk perspectief gedaan.

Leefstijl, opvattingen en attitude ten opzichte van beweging worden gemeten als mogelijke modifierende variabelen. Een uitgebreide beschrijving van de uitkomstmaten en statistische analyses staat in BMC Cancer.<sup>23</sup>

## Non-participanten

In voorgaande studies was de generaliseerbaarheid van de resultaten beperkt, doordat een grote groep patiënten die wel voor de studie in aanmerking kwamen, niet aan de studies wilden deelnemen.<sup>12,13</sup> Voor de interpretatie van de resultaten is het belangrijk inzicht te krijgen in de redenen voor het niet

deelnemen. In deze studie zullen, naast de redenen voor het niet deelnemen, ook leefstijl, opvattingen en attitude ten opzichte van beweging van de non-participanten worden onderzocht. Deze informatie kan bijdrage aan het ontwikkelen van andere bewegingsprogramma's die meer geschikt zijn voor deze subgroep patiënten.

## Relevantie

Wanneer 1 of beide van de bewegingsprogramma's (kosten)effectief blijken te zijn, zal dit een belangrijke toevoeging zijn op de standaardzorgverlening aan kankerpatiënten die adjuvante chemotherapie ondergaan.

## Deelnemende centra

Amstelland Ziekenhuis, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, BovenIJ Ziekenhuis, Flevoziekenhuis, Medisch Centrum Alkmaar, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Rode Kruis Ziekenhuis, Sint Lucas Andreas Ziekenhuis, Spaarne Ziekenhuis Hoofddorp, VU medisch centrum, Waterland Ziekenhuis, Zaan Medisch Centrum en Westfries Gasthuis.

## Referenties

- Hartvig P, Aulin J, Hugerth M, Wallenberg S, Wagenius G. Fatigue in cancer patients treated with cytotoxic drugs. *J Oncol Pharm Pract* 2006; 12:155-64.
- Sitzia J, Dikken C. Survey of the incidence and severity of side effects reported by patients receiving six cycles of FEC chemotherapy. *J Cancer Nurs* 1997;1:61-73.
- Stone P, Richardson A, Ream E, Smith AG, Kerr DJ, Kearney N. Cancer-related fatigue: inevitable, unimportant and untreatable? Results of a multi-centre patient survey. *Cancer Fatigue Forum. Ann Oncol* 2000;11:971-5.
- Al-Majid S, McCarthy DO. Cancer-induced fatigue and skeletal muscle wasting: the role of exercise. *Biol Res Nurs* 2001;2:186-97.
- Lucia A, Earnest C, Perez M. Cancer-related fatigue: can exercise physiology assist oncologists? *Lancet Oncol* 2003;4:616-25.
- Mock V, Pickett M, Ropka ME, Muscari Lin E, Stewart KJ, Rhodes VA, et al. Fatigue and quality of life outcomes of exercise during cancer treatment. *Cancer Pract* 2001;9:119-27.
- Mock V, Burke MB, Sheehan P, Creaton EM, Winningham ML, McKenney-Tedder S, et al. A nursing rehabilitation program for women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 1994;21:899-907.
- Schwartz AL. Fatigue mediates the effects of exercise on quality of life. *Qual Life Res* 1999;8:529-38.
- Adamsen L, Midtgaard J, Rorth M, Borregaard N, Andersen C, Quist M, et al. Feasibility, physical capacity, and health benefits of a multidimensional exercise program for cancer patients undergoing chemotherapy. *Support Care Cancer* 2003;11:707-16.
- Campbell A, Mutrie N, White F, McGuire F, Kearney N. A pilot study of a supervised group exercise programme as a rehabilitation treatment for women with breast cancer receiving adjuvant treatment. *Eur J Oncol Nurs* 2005;9:56-63.
- Segal R, Evans W, Johnson D, Smith J, Colletta S, Gayton J, et al. Structured exercise improves physical functioning in women with stages I and II breast cancer: results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2001;19:657-65.
- Courneya KS, Sellar CM, Stevinson C, McNeely ML, Peddle CJ, Friedenreich CM, et al. Randomized controlled trial of the effects of aerobic exercise on physical functioning and quality of life in lymphoma patients. *J Clin Oncol* 2009;27:4605-12.
- Mutrie N, Campbell AM, Whyte F, McConnachie A, Emslie C, Lee L, et al. Benefits of supervised group exercise programme for women being treated for early stage breast cancer: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ* 2007;334:517.
- Courneya KS, Segal RJ, Mackey JR, Gelmon K, Reid RD, Friedenreich CM, et al. Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2007;25:4396-404.
- Cheema B, Gaul CA, Lane K, Fiatarone Singh MA. Progressive resistance training in breast cancer: a systematic review of clinical trials. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109:9-26.
- Knols R, Aaronson NK, Uebelhart D, Franssen J, Aufdenkampe 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.
- Galvao DA, Newton RU. Review of exercise intervention studies in cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23:899-909.
- Kuchinski AM, Reading M, Lash AA. Treatment-related fatigue and exercise in patients with cancer: a systematic review. *Medsurg Nurs* 2009;18:174-80.
- Markes M, Brockow T, Resch KL. Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD005001.
- Mock V, Cameron L, Tompkins C, Lin E, Stewart K. *Every Step Counts: A walking Exercise Program for Persons With Cancer*. Baltimore: The John Hopkins University, 2008.
- Watson T, Mock V. Exercise as an intervention for cancer-related fatigue. *Phys Ther* 2004;84:736-43.
- Borg G. *Borg's Perceived Exertion and Pain Scales*. 1998 ed. Champaign, IL: Human Kinetic, 2010.
- Van Waart H, Stuiver MM, Van Harten WH, Sonke GS, Aaronson NK. Design of the Physical exercise during Adjuvant Chemotherapy Effectiveness Study (PACES): a randomized controlled trial to evaluate effectiveness and cost-effectiveness of physical exercise in improving physical fitness and reducing fatigue. *BMC Cancer* 2010;10:673.

Ontvangen 29 juni 2010, geaccepteerd 5 januari 2011.