



DAHANCA 25A

CIRRO-IP010309

Styrketræning kombineret med kosttilskud som intervention til genopbygning af muskelmasse efter strålebehandling for hoved-hals cancer

Godkendt af:

Videnskabsetisk Komité for Region Midtjylland 05.11.2009 (journal nr.: 20090181)

Datatsynet (jour.nr. 2004-41-4802)

Anmeldes til www.clinicaltrials.gov

Protokol udarbejdet af DAHANCA Sekretariat

ved

Simon Lønbro og Jens Overgaard
Afdelingen for Eksperimentel Klinisk Onkologi
Århus Universitetshospital
Nørrebrogade 44, bygning 5
DK-8000 Århus C, Danmark

Tlf. +45 8942 9158 / 21 60 04 10

E-mail: simon@oncology.dk

Version 1.1.1

11.11.2009

PROTOKOL ORGANISATION

DAHANCA Sekretariat
Afd. for Eksperimentel Klinisk Onkologi
Århus Universitetshospital
Nørrebrogade 44, bygn. 5
8000 Århus C

Principle Investigator:
Cand. Scient. og ph.d.-stud. Simon Lønbro

Klinisk ansvarlig:
Prof. Jens Overgaard

DELTAGENDE AFDELINGER

Onkologisk Afdeling D
Århus Universitetshospital
Nørrebrogade 44, bygn. 5
8000 Århus C

Protokol ansvarlig investigator:
Overlæge Hanne Primdahl

Onkologisk Afdeling R
Odense Universitetshospital
5000 Odense C

Protokol ansvarlig investigator:
Overlæge Jørgen Johansen

Onkologisk Afdeling
Aalborg Sygehus
Hobrovej 18-22
9000 Aalborg

Protokol ansvarlig investigator:
Overlæge Lisbeth J. Andersen

Onkologisk afd.
Amtssygehuset i Herlev
Herlev Ringvej
2730 Herlev

Protokol ansvarlig investigator:
Overlæge Elo Andersen

Finsencenteret, ONK 5073
H:S Rigshospitalet
Blegdamsvej 9
2100 København Ø

Protokolansvarlig investigator:
Overlæge Claus Andrup Kristensen

Indhold

1	Undersøgelsens mål	5
2	Baggrund og introduktion	5
3	Undersøgelsens formål.....	6
3.1	Formål.....	6
3.2	Endepunkter	7
3.2.1	Primære endepunkter	7
3.2.2	Sekundære endepunkter	7
3.3	Arbejdshypoteser	7
4	Undersøgelsens design.....	7
4.1	Patientinklusion	7
4.2	Randomisering og stratificering	8
4.3	Plan over undersøgelsen	8
4.4	Intervention	9
4.4.1	Styrketræningsintervention.....	9
4.4.2	Kostintervention	9
4.5	Evaluering af endepunkter	10
4.5.1	Måling af kropsmasse.....	10
4.5.2	MR eller DEXA scanning.....	10
4.5.3	Isokinetisk muskelstyrkemåling.....	10
4.5.4	Funktionelle tests	10
4.5.5	Muskelbiopsi.....	10
4.5.6	Blodprøve	11
4.5.7	Fire dages kostregistrering	11
4.6	Bivirkninger, risici, komplikationer og ulemper.....	11
5	Ophør af deltagelse	12
6	Statistiske overvejelser	12
7	Etiske overvejelser, offentliggørelse og økonomi	12
7.1	Videnskabsetisk redegørelse	12
7.2	Databehandling og oprettelse af biobank.....	12
7.3	Adgang til oplysninger	13

7.4	Offentliggørelse af forsøgsresultater	13
7.5	Oplysninger om økonomiske forhold	13
8	Reference List	14
9	Bilag 1 – Lægmandsresumé	16
10	Bilag 2 – Skriftlig deltagerinformation.....	17
11	Bilag 3 – Samtykkeerklæring	19
12	Appendiks 1 – Styrketræningsintervention.....	20

1 Undersøgelsens mål

Det primære mål er i et randomiseret interventionsstudie, at undersøge om 12 ugers styrketræning med eller uden kosttilskud kan gennemføres hos patienter efter endt behandling for hoved-hals cancer, samt i hvilket omfang patienterne i kraft af interventionen kan genvinde den behandlingsinducerede reduktion af muskelmasse.

2 Baggrund og introduktion

En række cancerformer er forbundet med et utilsigtet tab af muskelmasse. Dette kan være som konsekvens af selve cancer-sygdommen (kakeksi) og/eller behandlingen. Hos patienter, der får strålebehandling for epidermoidt carcinom i hoved-hals regionen (HNSCC), forekommer vægttab meget hyppigt (1). Det skyldes, at behandlingen ofte fører til temporær ødelæggelse af svælgets og halsens slimhinder og nedsat spytkirtelfunktion med deraf følgende dysfagi og reduceret fødeindtagelse (18). Dette forekommer hos begge typer ætiologisk definerede HNSCC patienter – de hvor tobaksrygning og evt. alkoholmisbrug associeres med sygdomsårsagen og den nyere gruppe af patienter med stigende incidens – hvor Human Papilloma Virus (HPV) er årsagen til HNSCC. Vægttab er associeret med en signifikant dårligere overlevelse, og er en uafhængig prädiktor for mortalitet i patienter med tumorer i stadie III og IV (2). Et nyere studie (1) viste et gennemsnitligt vægttab på 10 kg hos HNSCC patienter 11 uger efter påbegyndt kombineret kemo- og radioterapi. Størsteparten (72 %) af dette vægttab var fedtfri masse (FFM), og tabet af FFM var forbundet til et fald i funktionsevne hos patienterne. Disse resultater underbygges i et nyt og endnu upubliceret dansk studie på 449 HNSCC patienter, hvor 5½-6½ ugers strålingsbehandling inducerede et gennemsnitligt vægttab på 6,5 kg (8.5 %)(19).

Flere studier har vist, at styrketræning kan øge muskelmasse, muskelstyrke og funktionel kapacitet hos såvel raske personer (3,4), som hos personer, der har tabt muskelmasse ved fx aldersbetinget sarcopeni (5) eller hos AIDS patienter (6). Blandt cancerpatienter har kun få undersøgelser hidtil vurderet effektiviteten af styrketræning som rehabiliterende intervention. Det er vist at, brystkræftpatienter fik forbedret styrke og muskelmasse (7) efter et længerevarende styrketræningsforløb. Ligeledes har et enkelt ukontrolleret studie fundet en fremgang i styrke og FFM i patienter med prostatakræft (8). Det er endvidere vist for nylig i et ikke-randomiseret studie, at i en blandet gruppe af kræftpatienter, kunne et kombineret styrke- og konditionstrænings program øge muskelstyrken, FFM og funktionsevne, ligesom træningen var veltolereret blandt patienterne (9). Det er endnu uvist hvordan HNSCC patienter reagerer på styrketræning, og hvorvidt det har en effekt.

Effekten af styrketræning medieres ved en opregulering af proteinsyntesen, som via en phosphorylering af intramuskulære proteiner involverer signalering fra "mammalian target of rapamycin" (mTOR) til p70 S6 kinase og videre til eukaryotiske "translation initiation factors", som eksempelvis eIF2- α (14, 15). Proteindegradationen er ligeledes opreguleret i denne periode, men i mindre grad, således at netto-proteinbalancen bliver positiv. Endnu har ingen foretaget en undersøgelse af forandringer i musklernes proteinomsætning og signaleringspathways hos HNSCC patienter. En sådan undersøgelse vil kunne yderligere beskrive koblingen mellem de formodede træningsinducerede forandringer i muskelmasse og -

styrke og forandringer i musklernes proteinomsætning samt signaleringspathways associeret med hypertrofi.

En række studier (se 10 for referencer) har vist, at proteinindtagelse i nær tidsmæssig tilknytning til styrketræning kan stimulere til en yderligere positiv proteinbalance, og det er derfor oplagt at tilføje et mindre proteintilskud indtaget i tidsmæssig tæt relation til hver træningsperiode for at maksimere effekten på styrketræningen på FFM.

Kreatin er et andet meget anvendt kosttilskud i idrætsverdenen, og det er veldokumenteret, at kreatinindtagelse øger kropsvægten og mængden af muskelmasse yderligere ift. styrketræning uden tilskud, når tilskuddet kombineres med styrketræning (10). Ved styrketræning kombineret med kreatintilskud ses ofte en initial kraftig stigning i muskelmasse. Dette skyldes tilsyneladende en mindre stigning i intracellulærvæsken i muskulaturen pga. osmotiske effekter forårsaget af øget kreatinindhold i musklen frem for en decideret protein-baseret tilvækst i muskelmasse (20). En tilsvarende, initial og kraftig forøgelse af muskelmasse ses ikke ved styrketræning alene (21), og hvorvidt omfanget af den større forøgelse af muskelmasse med styrketræning kombineret med kreatintilskud skyldes denne initiale væskeretention i musklerne alene, eller om indtagelse af kreatin har en yderligere positiv effekt, er endnu ikke velundersøgt. Kreatin er i et tidligere studie givet til patienter med colorectal cancer, som problemfrit tolererede indtaget. Der sås dog ingen effekt af kreatin-supplementering, men det blev heller indtaget i kombination med nogen former for træning i dette studie (11). Til gengæld viser flere studier, at kombineret kreatin- og protein-indtagelse i forbindelse med progressiv styrketræning, giver større effekt på muskelmassen end hhv. protein og kreatin alene (12,13).

På baggrund af ovenstående findes der således god basis for at intervenere med progressiv styrketræning kombineret protein og kreatin indtagelse hos HNSCC patienter med behandlingsinduceret væggtab.

3 Undersøgelsens formål

3.1 Formål

Projektet har følgende formål:

- 1) at undersøge hvorvidt trænings- og kostinterventionen er gennemførlig blandt HNSCC patienter samt at evaluere effekten af interventionen på kropskomposition, dynamisk muskelstyrke samt funktionelle parametre
- 2) at undersøge eventuelle forskelle i effekten af styrketræning kombineret med kosttilskud versus styrketræning alene
- 3) at undersøge de tilgrundliggende cellulære mekanismer bag interventionens forventede genopbyggende effekt på muskelmasse.
- 4) at undersøge om en evt. forskel i forøgelse af muskelmasse efter styrketræning kombineret med kreatinindtagelse ift. styrketræning kombineret med placebo kosttilskud alene skyldes den initiale

forøgelse associeret med osmotisk væskeretention i musklerne eller om indtagelse af kreatin har en yderligere effekt musklernes proteinindhold

3.2 Endepunkter

3.2.1 Primære endepunkter

Undersøgelsens primære endemål er at evaluere effekten af interventionen på:

- Kropsmasse
- Kropskomposition
- Dynamisk muskelstyrke
- Funktionsevne

Specifikke beskrivelser og definitioner af endepunkter beskrives i afsnit 4.5.

3.2.2 Sekundære endepunkter

De sekundære endepunkter er at evaluere:

- Tilgrundliggende biologiske mekanismer for den forventede træningsinducerede hypertrofi.
- Effekten af kreatintilskud på forandringer af muskelmasse og tilgrundliggende mekanismer

Specifikke beskrivelser og definitioner af endepunkter beskrives i afsnit 4.5.

3.3 Arbejdshypoteser

Hypotesen er, at HNSCC patienter er i stand til at gennemføre interventionen med delvis genvindelse af krops- og muskelmasse, dynamisk muskelstyrke og funktionel kapacitet.

Det forventes, at 12 ugers intervention bestående af kombineret styrketræning og kosttilskud giver større positiv effekt end styrketræning alene på genopbygningen af muskelmasse samt forbedringer af muskelstyrke.

Det forventes, at interventionen vil reducere proteindegradation samt øge muskelfiber hypertrofi via øget proteinsyntese via signalering gennem mTOR-pathway.

Det hypotetiseres endvidere, at kreatinindtagelse uden samtidig styrketræning inducerer væskeretention i musklerne uden samtidige forandringer i musklernes proteinindhold.

4 Undersøgelsens design

4.1 Patientinklusion

Undersøgelsen omfatter nydiagnosticerede patienter med HNSCC i strube, svælg og mundhule som behandles med kurativ strålebehandling (alene eller i kombination med kemoterapi) efter retningslinjer fra DAHANCA (Danish Head And Neck Cancer Group, se www.dahanca.dk). Patienterne rekrutteres fra de involverede onkologiske afdelinger, hvor de ifm. konsultation ved endt behandlingsforløb informeres om undersøgelsen mundtligt og skriftligt (se bilag 2, afsnit 10) af ansvarlig læge ved den pågældende afdeling.

Patienten informeres i tilstrækkelig tid inden om rettigheden til at have en bisidder med til konsultationen. Ved samme lejlighed udleveres samtykkeerklæring om deltagelse i undersøgelsen, og patienterne vil minimum have 24 timer til at beslutte sig om at deltage/ikke deltage i undersøgelsen.

Inklusionskriterier:

- Patienter med HNSCC lokaliseret til strube (larynx) (dog ikke glottis cancer stadium I + II), svælg (oro-, hypo-, og rhinopharynx) eller mundhule der (i henhold til retningslinierne fra DAHANCA) er kandidater til kurativ strålebehandling; enten alene eller i kombination med kemoterapi.
- Komplet svind af tumor efter strålebehandling og uden tegn på recidiv.
- Have en WHO performance status på 0 eller 1.
- Have afsluttet eventuel parenteral ernæring (nasogastrisk sonde eller PEG), og kan indtage føde i normalt omfang.
- Skal være i en tilstand, hvor man må forvente, at de kan gennemføre protokollen. Dvs. uden belastende ko-morbiditet, medicinering (f.eks. steroid) eller andre forhold, som kan forventes at have indflydelse på compliance eller resultat
- Ingen tilstedeværende psykologiske, familiære, sociologiske eller geografiske forhold, som potentielt kunne hindre overholdelse af plan for undersøgelsesprotokollen og opfølgning. Sådanne forhold skal drøftes med patienten før registrering i undersøgelsen.
- Være over 18 år og, hvis kvinde, ikke gravid.
- Informeret samtykke i henhold til lokal og national lovgivning.

Alle patienter, der har accepteret deltagelse i undersøgelsen, udfylder DAHANCA 25A Inklusion Form. Denne formular er en tjekliste for inklusions- og eksklusionsvariable. Alle felter skal udfyldes. Formen sendes med fax til DAHANCA Sekretariatet: Fax +45 86 19 71 09. Såfremt patienter opfylder kriterierne for randomisering vil dette blive angivet på formen, som derefter returneres på fax med randomiseringsnummer og behandling.

Samtidigt udfyldes "On Study Form" i DAHANCA webdatabasen (patientnummeret, der tildeles ved onstudy registrering, skal påføres "Inklusion Form"). Patienten kan derfor ikke randomiseres før On Study er indtastet. Desuden skal patienterne have udfyldt DAHANCA form "Kontrol under behandling" samt DAHANCA "Primær behandlingsform", der ligeledes faxes til DAHANCA Sekretariatet.

4.2 Randomisering og stratificering

Der foretages en balanceret randomisering baseret på en stratificering omfattende:

- HPV-status defineret ved P16 analyse
- Vægttab ved afslutning af behandling målt som differencen før og efter behandling. > eller = 8,5 % versus < 8,5 %
- Parenteral ernæringsstatus. Nasogastrisk sonde/PEG versus ingenting

4.3 Plan over undersøgelsen

30 patienter randomiseres ligeligt i to grupper, hvor gruppe 1 i en uge indtager kreatin (20 g/døgn) og gruppe 2 indtager placebo (benævnes *Uge 1*). Herefter vil gruppe 1 undergå 12 ugers intervention bestående af både styrketræning og kosttilskud og gruppe 2 gennemgå 12 ugers styrketræning med

energibalace og mindske vægttabet. Derudover tilskyndes de til at indtage tilstrækkelige mængder protein for at nedsætte proteindegradationen. I interventionsforløbet efter behandlingen forventes patienterne fortsat at efterleve disse kostråd, hvilket i projektet registreres vha. en 4 dages kostregistrering. Det formodede øgede proteinindtag vurderes ikke påvirke effekten af kosttilskuddet patienterne modtager i denne undersøgelse under de 12 ugers intervention, da det som beskrevet ovenfor ikke er mængden af proteinindtaget, men derimod timingen af dette ift. hvert enkelt træningspas, der kan maksimere effekten af interventionen.

4.5 Evaluering af endepunkter

Tidspunkter for patientevaluering fremgår af skitsen ovenfor (Figur 1). Patienterne undergår testning og prøvetagning tre gange - før og efter Uge 1 (7 dages kreatin- eller placeboindtagelse) samt efter de 12 ugers træningsintervention med eller uden kosttilskud. Alle forandringer af endepunkter analyseres og evalueres vha. af relevante statistiske analysemodeller.

4.5.1 Måling af kropsmasse

Kropsmassen i kg vil blive målt før og efter Uge 1 og efter 12 ugers intervention for at undersøge hvorvidt patienterne i kraft af interventionen kan genvinde dele af det behandlingsinducerede tab af kropsmasse.

4.5.2 MR eller DEXA scanning

Til bestemmelse af forandringer i kropskompositionen defineret som relativ fedtfri masse (FFM) foretages før og efter Uge 1 samt efter de 12 ugers intervention en helkrops MR eller DEXA scanning. Metoden er optionel, men fastsættes og standardiseres for alle involverede patienter inden projektstart iht. aftale med de involverede afdelinger.

4.5.3 Isokinetisk muskelstyrkemåling

Der måles isokinetisk styrke under muskelkontraktion af knæekstensorerne (vha. Humac Norm dynamometer) til bestemmelse af patienternes maksimale dynamiske muskelstyrke hhv. før og efter Uge 1 samt efter de 12 ugers intervention. Der foretages målinger for både hurtig (180°/sekund) og langsom (60°/sekund) muskelkontraktion. Ligeledes gennemføres målinger med samme metode for isometrisk muskelstyrke af knæekstensorerne.

4.5.4 Funktionelle tests

Før og efter Uge 1 samt efter 12 ugers intervention bestemmes patienternes funktionsniveau under dagligdagsaktiviteter i form af følgende tests, der tidligere er anvendt med god reliabilitet (22,23):

- 10 meter gangtest på tid.
- "Five time sit-to-stand test", der evaluerer patienternes evne til på tid at rejse sig fra og sætte sig på en stol fem gange i træk.
- Stående balancetest

4.5.5 Muskelbiopsi

Fra m. vastus lateralis udtages (af erfaren, uddannet læge) en muskelbiopsi til analyse af forandringer i muskelfiberareal, muskelfibertypekomposition samt forandringer i intramuskulære proteiner, der indgår i signaleringspathways associeret med øget proteinsyntese og hypertrofi (såsom Akt1, mTOR, p70 S6 og eIF2- α). Disse resultater sammenholdes med samtidige forandringer i enkeltfiberareal.

Biopsier udtaget før og efter Uge 1 analyseres for forandringer i ovenstående proteiner, hvilket sammenholdes med forandringer i FFM. Dette kan give svar på hvorvidt den forventede initiale hypertrofi

ved indtagelse af kreatin skyldes muskulær væskeretention eller øget intramuskulært proteinindhold. Endvidere undersøges for forskelle i omfanget af enkeltfiber hypertrofi samt forandringer i koncentrationen af de intramuskulære proteiner mellem de to 12 ugers interventionsgrupper.

4.5.6 Blodprøve

Blodprøver tages af uddannet læge, laborant eller sygeplejerske tilknyttet projektet med henblik på analyse af koncentrationsforandringer blodbårne vækstfaktorer (såsom IGF-1) før og efter Uge 1 samt efter de 12 ugers intervention.

4.5.7 Fire dages kostregistrering

På fire vilkårligt valgte dage under de 12 ugers intervention udføres kostregistrering (17) hos patienterne for at vurdere kostens gennemsnitlige energiindhold og næringsstofsammensætning sammenholdt med den kostvejledning patienterne modtager under og efter behandlingen.

4.6 Bivirkninger, risici, komplikationer og ulemper

Alle de metoder, der anvendes i denne undersøgelse, er tidligere anvendt i godkendte forsøg.

Styrketræningen foregår i 12 uger med progression, der tilrettelægges således at træningen altid foregår med en høj relativ arbejdsintensitet (omkring 80 % af 1 RM). Dette er tidligere set gennemført hos raske og utrænede forsøgspersoner samt forskellige patientgrupper uden nævneværdige risici. Patienterne vil i opstarten af træningsperioden modtage instruktion af en erfaren og veluddannet træner, således øvelserne herefter vil kunne gennemføres af patienten uden overvågning. Et antal gange i løbet af de 12 uger vil samme træner supervisere patientens træning således denne er optimal igennem hele forløbet. Patienten vil herudover have mulighed for løbende at kontakte træner eller anden ansvarlig for svar på spørgsmål vedrørende træningen.

Udtagning af muskelbiopsi kan på nogen virke ubehageligt og være forbundet med kortvarig smerte, da der skal indføres en biopsinål i muskulaturen. Biopsiteknikken er benyttet på Institut for Idræt gennem de seneste 10 år uden betydende gener for forsøgspersonerne. Indgrebet foretages under lokalbedøvelse, men kan mærkes som et tryk, og der vil de efterfølgende 1-2 dage forekomme ømhed svarende til en mindre blødning i muskelvævet. I sjældne tilfælde kan der opstå en blodansamling, som giver ømhed i låret 2-3 dage efter indgrebet, men i øvrigt ikke medfører yderligere gener. Alle biopsier udføres af den klinisk ansvarlige læge, som har stor erfaring med ovenstående teknik. Den pågældende læge er til stede under hele udtagningen. Herudover er der en lille risiko for små ar samt betændelse i udtagningsområdet.

Blodprøvetagning kan være forbundet med ubehag i forbindelse med indstikning af nålen. Der er desuden en lille risiko for betændelse eller blodansamling ved indstikningsstedet.

Ved MR scanning udsættes kroppen hverken for stråling eller kontraststof. Ved MR scanning være forbundet med ubehag hos klaustrofobiske individer, men derudover er MR scanning ikke forbundet med nogen former for risici.

Ved DEXA scanning udsættes kroppen for røntgen stråling, men sammenlignet med almindelig røntgen fotografering i meget lille omfang, der ikke associeres med risici eller bivirkninger.

De eneste kendte komplikationer ved muskelstyrketests er tendinitis (betændelsestilstand i sene mellem muskel og knogle) og muskelforstrækning, der forekommer i mindre end 2 % af undersøgelserne. Risikoen herfor nedsættes ved at foretage 10-20 submaximale bevægelser forud for undersøgelsen.

Det skal understreges, at såfremt en patient får usædvanligt ubehag, eller ikke ønsker at gennemføre en undersøgelse, vil undersøgelsen straks blive afbrudt.

5 Ophør af deltagelse

Patientens deltagelse i projektet vil blive afbrudt i tilfælde af:

- Patienten ikke ønsker at fortsætte
- Hændelser der klart ikke er i patientens interesse
- Systematisk styrketræning tre måneder op til studiestart
- Lavt træningsfremmøde
- Systematisk indtagelse kreatin
- Betydelig ændring i medicinforbrug
- Alkoholmisbrug
- Graviditet
- Indopereret metal

6 Statistiske overvejelser

Undersøgelsen er planlagt til at omfatte 30 patienter, der efter behandling randomiseres i to grupper til henholdsvis intervention med eller uden kosttilskud (n=15 i hver gruppe). Dette antal er baseret på en styrkeberegning, hvor ændringen i muskelmasse er valgt som primært effektparameter. I beregningen benyttes en forventet minimums difference mellem interventions- og kontrolgruppen på ca. 5 %, mens standard afvigelsen var sat til +/- 2 kg baseret på tidligere studier (16). Signifikansniveauet var i beregningen sat til 0.05, mens styrken (power) var sat til 0,8. Desuden påregnes et frafald på 20 % under interventionen. Beregningen blev udført i statistikprogrammet STATA.

7 Ethiske overvejelser, offentliggørelse og økonomi

7.1 Videnskabsetisk redegørelse

De humane undersøgelser i det beskrevne projekt giver ikke anledning til specielle etiske problemstillinger, og deltagelse i forsøget anses for at være risikofri for de involverede forsøgspersoner. Forsøget anmeldes til Den Videnskabsetiske Komite i Region Midtjylland, Region Hovedstaden, Region Syddanmark og Region Nordjylland samt til Datatilsynet. Bekræftelse af anmeldelse til Datatilsynet eftersendes. Der indhentes informeret samtykke fra forsøgets deltagere i.h.t. bekendtgørelse af 12.07.2004 om information og samtykke ved inddragelse af forsøgspersoner i biomedicinske forskningsprojekter.

7.2 Databehandling og oprettelse af biobank

Oplysninger vedrørende forsøgspersonerne beskyttes efter "lov om behandling af personoplysninger" og "lov om patientens retsstilling". Alle informationer og data som indsamles vil blive behandlet fortroligt af personalet tilknyttet projektet, der tillige har tavshedspligt.

De udtagne muskelbiopsier og blodprøver opbevares forsvarligt og aflåst og gemmes med henblik på analyse, når al testning er afsluttet. Alle prøver påføres talkode og nøglen hertil opbevares af projektansvarlig. På grund af det store arbejde med at få indsamlet prøverne, oprettes en biobank således at biopsier og blodprøver er tilgængelige for evt. fremtidige studier. Det er ikke sandsynligt, at der på et senere tidspunkt vil blive taget kontakt til forsøgspersonen for at få yderligere oplysninger i forbindelse med evt. nye projekter. Det skal samtidig understreges, at forsøgspersonen til enhver tid kan trække sit samtykke tilbage, hvorefter det biologiske materiale vil blive destrueret. Projektansvarlig opbevarer og administrerer de givne samtykkeerklæringer. Af samtykkeerklæringen vedrørende oprettelse af biobank (Afsnit 11, bilag 3) fremgår det, at patienterne selv kan vælge, om de ønsker at modtage information om resultater opnået i evt. senere undersøgelser, som benytter materiale fra biobanken. Det biologiske materiale vil på intet tidspunkt blive udleveret til forskere uden tilknytning til enten Afdeling for Eksperimentel Klinisk Onkologi ved Århus Sygehus eller Forskningsenheden Biologisk Idrætsteori på Institut For Idræt. Materialet vil ligeledes på intet tidspunkt kunne indgå som del af en handel eller byttehandel.

7.3 Adgang til oplysninger

Forsøgspersonerne har fuld adgang til aktindsigt i forsøgsprotokoller efter offentlighedslovens bestemmelser herom. Forsøgspersonen kan få adgang til yderligere oplysninger om projektet ved henvendelse til projektansvarlig, Simon Lønbro, Afdeling for Eksperimentel Klinisk Onkologi, Århus Sygehus, tlf. 21 60 04 10 / 89 42 91 58, e-mail: simon@oncology.dk.

7.4 Offentliggørelse af forsøgsresultater

Publikationer vil søges optaget og offentliggjort i anerkendte internationale tidsskrifter, uanset om der er tale om positive eller negative resultater. Forfatterrækkefølge aftales mellem samarbejdspartnere.

7.5 Oplysninger om økonomiske forhold

Der er taget initiativ til projektet af Institut for Idræt i samarbejde med Afdeling for Eksperimentel Klinisk Onkologi, Århus Sygehus. Projektet er en del af et 3-årigt ph.d.-projekt og finansieres på følgende vis:

Løn finansieres af Forskningsrådet for Sygdom og Sundhed, Aarhus Universitet og Danish head and Neck Cancer Group (DAHANCA). Kræftens Bekæmpelse støtter projektet med 450.000 kr. til driftsmidler fordelt over 2010 og 2011. Herudover ansøges der løbende om yderligere driftsmidler igennem andre offentlige og private fonde.

Patienterne får betalt medlemskab af lokalt beliggende fitnesscenter samt transportudgifter ifm. træningsvejledning og testning/prøvetagning samt udleveret eventuelle kosttilskud ifm. træningen. Der ydes ingen yderligere betaling for deltagelse i projektet.

8 Reference List

1. Silver,H.J., Dietrich,M.S., & Murphy,B.A. Changes in body mass, energy balance, physical function, and inflammatory state in patients with locally advanced head and neck cancer treated with concurrent chemoradiation after low-dose induction chemotherapy. *Head Neck* **29**, 893-900 (2007).
2. Brookes,G.B. Nutritional status--a prognostic indicator in head and neck cancer. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* **93**, 69-74 (1985).
3. Kraemer,W.J., Ratamess,N.A., & French,D.N. Resistance training for health and performance. *Curr. Sports Med. Rep.* **1**, 165-171 (2002).
4. Vissing,K. *et al.* Muscle adaptations to plyometric vs. resistance training in untrained young men. *J. Strength. Cond. Res.* **22**, 1799-1810 (2008).
5. Hunter,G.R., McCarthy,J.P., & Bamman,M.M. Effects of resistance training on older adults. *Sports Med* **34**, 329-348 (2004).
6. Grinspoon,S. *et al.* Effects of testosterone and progressive resistance training in eugonadal men with AIDS wasting. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med* **133**, 348-355 (2000).
7. Courneya,K.S. *et al.* Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *J. Clin. Oncol.* **25**, 4396-4404 (2007).
8. Galvao,D.A., Taaffe,D.R., Spry,N., & Newton,R.U. Exercise can prevent and even reverse adverse effects of androgen suppression treatment in men with prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic. Dis.* **10**, 340-346 (2007).
9. Quist,M. *et al.* High-intensity resistance and cardiovascular training improve physical capacity in cancer patients undergoing chemotherapy. *Scand. J. Med Sci Sports* **16**, 349-357 (2006).
10. Overgaard,K. *et al.* Fysisk aktivitet og kosttilskud - præstations- og helbredsmæssige aspekter for motionister. 1-131. 2008. Motions og Ernæringsrådet.
11. Norman,K. *et al.* Effects of creatine supplementation on nutritional status, muscle function and quality of life in patients with colorectal cancer--a double blind randomised controlled trial. *Clin. Nutr.* **25**, 596-605 (2006).
12. Candow,D.G. *et al.* Low-Dose Creatine Combined with Protein during Resistance Training in Older Men. *Med Sci Sports Exerc*(2008).
13. Kerksick,C.M. *et al.* Impact of differing protein sources and a creatine containing nutritional formula after 12 weeks of resistance training. *Nutrition* **23**, 647-656 (2007).

14. Glass,D.J. Signalling pathways that mediate skeletal muscle hypertrophy and atrophy. *Nat. Cell Biol.* **5**, 87-90 (2003).
15. Bodine,S.C. mTOR signaling and the molecular adaptation to resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc* **38**, 1950-1957 (2006).
16. Esmarck,B. *et al.* Timing of postexercise protein intake is important for muscle hypertrophy with resistance training in elderly humans. *J. Physiol* **535**, 301-311 (2001).
17. Basiotis,P.P., Welsh,S.O., Cronin,F.J., Kelsay,J.L., & Mertz,W. Number of days of food intake records required to estimate individual and group nutrient intakes with defined confidence. *J. Nutr.* **117**, 1638-1641 (1987).
18. Jensen K. Side effects after radiotherapy for pharyngeal cancer. Ph.d. afhandling, Århus Universitet, 2007.
19. Johansen,J., Petersen,G.B., Andersen, J.R. Predictive factors of critical weight loss during radiation treatment in head-and-neck cancer patients, Dept. of Oncology, Odense University Hospital, Odense; Dept. of Human Nutrition, LIFE, University of Copenhagen; Nutrition Unit 5711, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark (unpublished).
20. Mihic,S., MacDonald,J.,R., McKenzie,S., Tarnopolsky,M.A. Acute creatine loading increases fat-free mass, but does not affect blood pressure, plasma creatinine, or CK activity in men and women. *Med Sci Sports Exerc.* 2000 Feb;**32**(2):291-6.
21. Becque,M.D., Lochmann,J.D., Melrose,D.R. Effects of oral creatine supplementation on muscular strength and body composition. *Med Sci Sports Exerc.* 2000 Mar;**32**(3):654-8.
22. Collen, F. M., Wade, D. T. & Bradshaw, C. M. Mobility after stroke: reliability of measures of impairment and disability. *Int. Disabil. Stud.* **12**, 6-9 (1990).
23. Guralnik, J. M., Ferrucci, L., Simonsick, E. M., Salive, M. E. & Wallace, R. B. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N. Engl. J Med* **332**, 556-561 (1995).

9 Bilag 1 – Lægmandsresumé

Styrketræning kombineret med kosttilskud som intervention til genopbygning af muskelmasse efter strålebehandling for hoved-hals cancer.

Baggrund og formål: Patienter der gennemgår strålebehandling for hoved-hals cancer mister typisk en stor del kropsvægt, hvoraf det meste er muskelmasse. Dette forringer markant deres muskelstyrke og evne til at udføre dagligdags funktioner. Det er veldokumenteret at raske personer og andre patientgrupper kan øge muskelmasse, -styrke og funktionsevne gennem styrketræning, og at et samtidigt kosttilskud indeholdende protein og kreatin kan forøge effekten yderligere. Ingen undersøgelser har endnu undersøgt om hoved-hals cancer patienter tåler styrketræning kombineret med kosttilskud og i så fald hvorvidt de kan genvinde tabt muskelmasse, -styrke og funktionsevne. Dette forsøger denne undersøgelse at besvare. Samtidig undersøges de tilgrundliggende biologiske mekanismer.

Deltagere og metode: Undersøgelsen omfatter nydiagnosticerede patienter med hoved-hals cancer som har overstået strålebehandling med eller uden samtidig kemoterapi, og som ikke har sygdomstegn herefter. 30 patienter fordeles randomiseret og ligeligt i to grupper, hvor gruppe 1 i en uge (benævnes *Uge 1*) indtager kreatin og gruppe 2 indtager placebo (sukkerholdig drik). Herefter vil gruppe 1 undergå 12 ugers styrketræning med kosttilskud og gruppe 2 gennemgå 12 ugers styrketræning med placebo kosttilskud. Træningen foregår tre gange om ugen i et fitnesscenter i lokalområdet nær patientens bolig. Før og efter uge 1 samt efter de 12 ugers træning gennemgår patienterne tests for forandringer i muskelstyrke og dagligdags funktioner. Samtidigt gennemgår de en scanning, der skal bestemme forandringer i muskelmasse og får taget en muskelvævsprøve og en blodprøve til bestemmelse af forandringer i de biologiske mekanismer der kan forklare de forventede forbedringer i muskelmasse, -styrke og funktionsevne.

Risici og bivirkninger: Samlet vurderes undersøgelsen at give relevant og brugbar information omkring styrketræning kombineret med kosttilskud som rehabilitering af hoved-hals cancer patienter med henblik på genvindelse af muskelmasse og funktionsevne, hvilket nuværende og fremtidige patienter kan profitere af. Undersøgelsen giver ikke anledning til specielle etiske problemstillinger. Alle metoder der anvendes i denne undersøgelse er tidligere anvendt i godkendte forsøg, og ingen alvorlige bivirkninger forventes at forekomme. Patienten kan ved udtagning af muskelvævsprøver og blodprøver opleve en smule ubehag med risici for let ømhed og blå mærker. De øvrige tests forbindes ikke med nævneværdige risici eller ulemper for patienten. Det skal understreges, at hvis en patient får usædvanligt ubehag, eller ikke ønsker at gennemføre en undersøgelse, vil undersøgelsen straks blive afbrudt.

Videnskabsetisk redegørelse: Forsøget anmeldes til de relevante Videnskabsetiske Komitéer samt Datatilsynet. Der indhentes informeret samtykke fra forsøgets deltagere ved inklusion og patienten kan altid forlade undersøgelse uden konsekvenser. Det biologiske materiale opbevares forsvarligt i biobank og anvendes kun af de involverede forskere og udleveres ikke til andre.

Økonomiske forhold: Der er taget initiativ til projektet af Institut for Idræt i samarbejde med Afdeling for Eksperimentel Klinisk Onkologi, Århus Sygehus. Projektet er 3-årigt og finansieres af Forskningsrådet for sundhed og sygdom, Sundhedsvidenskabeligt Fakultet, AU og Danish Head and Neck Cancer Group (DHANACA). Kræftens Bekæmpelse støtter projektet med 450.000 kr. til driftsmidler. Patienterne får betalt udgifter til træning og transport.

10 Bilag 2 – Skriftlig deltagerinformation

PATIENTINFORMATION OM DELTAGELSE I ET VIDENSKABELIGT FORSØG.

DAHANCA PROTOKOL 25A

Forsøgets titel:

”Undersøgelse af effekten af styrketræning kombineret med kosttilskud til genopbygning af muskelmasse efter strålebehandling for hoved-hals cancer”

Vi vil spørge, om du vil deltage i et videnskabeligt forsøg, der udføres på (*Onkologiske Afdelinger på involverede hospitaler i Danmark*) af cand. scient. og ph.d.-studerende, Simon Lønbro (projektansvarlig) og professor Jens Overgaard i samarbejde med Dansk Hoved Hals Cancer Gruppe (DAHANCA).

Forsøget handler om..

En meget hyppig følge af sygdomsforløbet og strålebehandlingen af hoved-hals cancer patienter er et stort vægttab, hvoraf størstedelen er muskelmasse. Med dette tab følger nedsat muskelstyrke og forringet evne til at udføre dagligdagsopgaver. Hos raske personer og andre patientgrupper har man vist, at styrketræning er meget effektivt til opbygning af muskelmasse og genvindelse af muskelstyrke og funktionsevne. Det er dog uvist hvordan hoved-hals cancer patienter tager imod træningen, og hvilken effekt den har. Det vil vi undersøge i dette forsøg. Effekten af styrketræning kan muligvis forstærkes ved samtidig indtagelse af et kosttilskud af protein og kreatin (et stof musklerne bruger, når de trækker sig sammen). Det er velundersøgt, hvorfor proteintilskud kan øge effekten, men hvilke mekanismer, der kan ligge bag effekten af kreatinindtagelse er ikke klar.

Deltagere og metode

Undersøgelsen omfatter patienter som har fået strålebehandling for hoved-hals cancer, der fordeles tilfældigt og ligeligt i to grupper. I en uge (benævnes *Uge 1*) indtager gruppe 1 kreatin og gruppe 2 indtager et ikke-virksomt tilskud (placebo). Herved kan de tilgrundliggende biologiske forandringer ved kreatintilskud undersøges. Efterfølgende gennemfører begge grupper 12 ugers styrketræning (3 gange ugentligt). Gruppe 1 indtager samtidigt et kosttilskud og gruppe 2 indtager placebo. Således bliver det muligt at undersøge, om der er forskel på effekten af styrketræning med eller uden kosttilskud. Træningen, der varer ½-1 time, foregår i et fitnesscenter nær dit hjem og medlemskab betales af den projektansvarlige. 3 gange i forløbet før og efter Uge 1 samt efter de 12 ugers styrketræning med eller uden kosttilskud skal du gennemføre en række tests/prøver: bestemmelse af kropsvægt, scanning af muskelmasse, muskelstyrketest, funktionelle tests (ex. gangtest), muskelvævsprøve, blodprøve samt 4 dages kostregistrering (under de 12 ugers styrketræning).

Nytte ved forsøget

Vi forventer, at alle deltagere i undersøgelsen vil opleve en mærkbar positiv effekt af styrketræningsforløbet på muskelmasse og funktionsevne uanset om træningen kombineres med kosttilskud eller placebo. Generelt vurderer vi, at undersøgelsen vil give brugbar information om hvorvidt træning med kosttilskud giver en større effekt end træning uden tilskud, hvilket er til gavn for nuværende og fremtidige patienter.

Bivirkninger, risici, komplikationer og ulemper

Alle metoder der anvendes i denne undersøgelse er kendt og tidligere anvendt, og vi forventer ingen alvorlige bivirkninger. Du kan dog ved udtagning af muskeltvævsprøver (under lokalbedøvelse af huden) og blodprøver opleve en smule ubehag med risiko for lettere ømhed og blå mærker. De øvrige tests forbindes ikke med nævneværdige risici eller ulemper. Det skal understreges, at hvis du får usædvanligt ubehag, eller ikke ønsker at gennemføre en undersøgelse, vil undersøgelsen straks blive afbrudt.

Udelukkelse fra og afbrydelse af forsøg

Din deltagelse i projektet vil blive afbrudt i tilfælde af du ikke ønsker at fortsætte, oplever ændringer i din sundhedstilstand eller der opstår hændelser, der er i konflikt med gennemførelse af styrketræningen, test- og prøvetagning eller analyse af resultaterne.

Oplysninger om økonomiske forhold

Projektet er et 3-årigt ph.d.-projekt opstartet med initiativ fra Institut for Idræt i samarbejde med Onkologisk Afdeling, Århus Sygehus, hvor løn finansieres af Forskningsrådet for Sygdom og Sundhed, Aarhus Universitet, Danish head and Neck Cancer Group (DAHANCA) og Kræftens Bekæmpelse støtter projektet med driftsmidler på 450.000 kr.

Videnskabsetisk redegørelse og biologisk materiale

Forsøget anmeldes til de relevante Videnskabsetiske Komitéer samt Datatilsynet. Det biologiske materiale opbevares forsvarligt i biobank, anvendes kun af de involverede forskere og udleveres ikke til andre. Af samtykkeerklæringen vedr. oprettelse af biobank fremgår det at du selv kan vælge, om du ønsker at modtage information om undersøgelsens resultater, der forventes publiceret i videnskabelige tidsskrifter. Du har fuld adgang til forsøgsprotokoller, der er tilgængelig på www.dahanca.dk (Protokol 25A), og yderligere oplysninger om projektet fås ved henvendelse til projektansvarlig.

Ved at læse denne information samt det vedlagte tillæg "Før du beslutter dig", håber vi, at du føler dig tilstrækkeligt informeret om hvad undersøgelsen går ud på, og herefter kan beslutte, om du vil deltage ved at underskrive samtykkeerklæringen. Det er frivilligt, at deltage i forsøget. Du kan når som helst og uden at give en grund trække dit samtykke tilbage, hvilket ikke vil få konsekvenser for dine undersøgelser efter endt behandling.

Med venlig hilsen

Simon Lønbro, Cand.Scient. og phd-stud.
Afdeling for Eksperimentel Klinisk Onkologi
Aarhus Universitetshospital,
Nørrebrogade 44, Bygning 5, 8000 Århus C
E-mail: simon@oncology.dk
Tlf.:21 60 04 10 / 89 42 91 58

Afdelingslæge (NAVN).
Onkologisk Afdeling XX
..... Sygehus
.....Adresse

11 Bilag 3 – Samtykkeerklæring

Informeret samtykke til deltagelse i et biomedicinsk forskningsprojekt.

Forskningsprojektets titel:

Progressiv styrketræning kombineret med kosttilskud som intervention til genopbygning af muskelmasse efter strålebehandling for hoved-hals cancer.

Erklæring fra forsøgspersonen:

Jeg har fået skriftlig og mundtlig information, og jeg er ved nok om formål, metode, fordele og ulemper til at sige ja til at deltage.

Jeg ved, at det er frivilligt at deltage, og at jeg altid kan trække mit samtykke tilbage uden at miste mine nuværende eller fremtidige rettigheder til behandling.

Jeg giver samtykke til, at deltage i forskningsprojektet og til at mit biologiske materiale udtages med henblik på opbevaring i en forskningsbiobank, og at der af forskningsgruppen vil kunne foretages analyser af de vævsprøver samt blodprøver, der er udtaget.

Jeg har fået en kopi af dette samtykkeark samt en kopi af den skriftlige information til eget brug.

Forsøgspersonens navn (blokbogstaver): _____

Dato: _____ Underskrift: _____

Ønsker De at blive informeret om forskningsprojektets resultater samt eventuelle konsekvenser for Dem?:

Ja _____ (sæt x) Nej _____ (sæt x)

Erklæring fra forsøgsansvarlige:

Jeg erklærer, at forsøgspersonen har modtaget mundtlig og skriftlig information om forsøget og har haft mulighed for at stille spørgsmål til mig.

Efter min overbevisning er der givet tilstrækkelig information til, at der kan træffes beslutning om deltagelse i forsøget.

Den forsøgsansvarliges navn: Simon Lønbro

Dato: _____ Underskrift: _____

12 Appendiks 1 – Styrketræningsintervention

STYRKETRÆNINGSPROTOKOL

Patienterne gennemfører 12 ugers styrketræning med 3 ugentlige træningspas. Styrketræningsprotokollen er designet med henblik på at inducere muskelhypertrofi og bygger på anbefalinger mht. belastning, træningsvolumen, pauselængde, frekvens, progression og øvelsesvalg fra American College of Sports Medicine¹. Alle øvelser foregår i almindelige styrketræningsmaskiner eller på gulv og involverer store muskelgrupper, der arbejder både isometrisk, koncentrisk og excentrisk. Øvelserne er primært enkeltleds-øvelser, da disse typisk kræver mindre tilvæning for patienterne. I nedenstående skitse illustreres protokollen for hver uge mht. antal set, repetitioner og belastning (Repetition Maximum, RM). Protokollen er opbygget således at patienterne efter en indledende tilvænningsperiode i uge 1-2 træner progressivt, hvorved belastningen gradvist øges frem til afslutning af træningsperioden.

Illustration af styrketræningsprotokollen.

Uge	Sets	Repetitioner	Belastning
1-2	3	10	15 RM
3-4	3	12	12 RM
5-6	4	12	12 RM
7-8	4	10	12 RM
9-10	4	10	10 RM
11-12	5	8	8 RM

Beskrivelse af øvelser

Benpres foregår rygliggende i maskine, hvor man med begge ben stemmer imod en belastet plade, der skal skubbes op i strakte ben og sænkes tilbage til udgangspositionen. Øvelsen retter sig primært til kroppens knækestensorer og hofteekstensorer.

Knæekstension foregår siddende i maskine, hvor personen sparker begge ben fra ca. 90 graders vinkel til strakt position mod en roterende arm, der er belastet med vægte. Øvelsen involverer primært kroppens knækestensorer.

Knæfleksion foregår maveliggende i maskine, hvor personen bøjer benene fra strakt position mod en roterende arm, der er belastet med vægte. Øvelsen træner primært kroppens knæfleksorer og lægmuskler.

Rygekstension foregår i maskine, hvor personen er fastspændt i underekstremiteten med frit bevægelig overkrop, der hæves fra en position, hvor hoften er bøjet og overkroppen bøjet fremover, til strakt

¹ Ratamess et al., Progression Models in Resistance Training for Healthy Adults, Med Sci Sports Exerc, 2009 Mar;41(3):687-708.

position. Som udgangspunkt anvendes kroppens egen vægt som modstand og progressiv belastning skabes ved anvendelse af vægte. Øvelsen involverer primært rygekstensorerne (m. erector spinae).

Træk til bryst foregår siddende i maskine, hvor en vægtstang over hovedet trækkes mod modstanden ned foran brystet. Øvelsen involverer primært skulderleddets adduktorer og ekstensorer (m. latissimus dorsi, m. teres major, m. deltoideus) samt armfleksorerne (m. biceps brachii).

Skulderpres foregår med vægtstang der holdes med bøjede arme bag nakken og løftes i strakt position over hovedet. Øvelsen involverer primært skulderleddet abduktorer og fleksorer (m. deltoideus og m. trapezius) samt albueekstensorerne (m. triceps brachii).

Bænkpres foregår rygliggende i maskine, hvor en vægtstang presses fra brystet og op i strakte arme. Øvelsen involverer primært albueekstensorerne (m. triceps brachii) samt skulderfleksorerne (m. pectoralis major og m. deltoideus).

Mavebøjninger foregår rygliggende på gulvet med armene foldet på brystet, hvor personen rejser sig til halvt siddende fra rygliggende position. belastningen i øvelsen kan øges ved at øge antallet af gentagelser eller ved at bære en vægt på brystet. Øvelsen involverer mavemusklene (m. rectus abdominis, m. obliquus externus og m. obliquus internus).