



## UvA-DARE (Digital Academic Repository)

### Improving physical fitness in neuromuscular diseases

Oorschot, S.

**Publication date**  
2025

[Link to publication](#)

**Citation for published version (APA):**

Oorschot, S. (2025). *Improving physical fitness in neuromuscular diseases*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

**General rights**

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

**Disclaimer/Complaints regulations**

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

**Summary**

**Samenvatting**

## SUMMARY

Physical inactivity is common among people with neuromuscular diseases (NMD) due to symptoms such as muscle weakness, fatigue, and pain. Inactivity reduces physical fitness and is assumed to negatively impact on general health, daily functioning, and societal participation in NMD. Therefore, promoting physical activity and physical fitness are important goal of neuromuscular rehabilitation to break the vicious cycle of physical inactivity and deconditioning. Aerobic exercise is the main therapy indicated to improve physical fitness. Yet, the evidence of aerobic exercise to improve the physical fitness in people with NMD is still inconclusive. Therefore, the main aim of this thesis, introduced in **Chapter 1**, was to expand our knowledge on improving physical fitness in individuals with NMD.

Physical activity is reduced in people with NMD. This may be due to an increased physical strain of walking, and therefore, the relationship between the physical strain of walking and physical activity in people with NMD was studied in **Chapter 2**. The physical strain of walking was assessed in 61 ambulant adults with NMD and physical activity was operationalized as daily step count and daily time spent in moderate and vigorous physical activity (MVPA). We found that the physical strain of walking was 73%, indicating that walking is highly demanding for people with NMD. The high physical strain of walking negatively impacted on physical activity, as people with a high physical strain of walking took fewer steps. However, no relationship with daily time spent in MVPA was found, suggesting that people with a high physical strain of walking still engage in strenuous daily activities. Furthermore, a low physical fitness (i.e.  $VO_{2peak}$ ) was indicated as the main contributor to the high physical strain, highlighting the importance of aerobic exercise interventions.

**Chapter 3** describes a systematic review and meta-analysis that summarized the evidence on the short- and long-term efficacy of aerobic exercise on the  $VO_{2peak}$  in people with NMD. Only randomized controlled trials that compared aerobic exercise with no aerobic exercise in adults with NMD, using the peak oxygen uptake ( $VO_{2peak}$ ) as outcome, were included. Nine studies were included (195 participants with 8 different NMD). In terms of the short-term efficacy (i.e. directly post-intervention), the meta-analyses showed moderate beneficial effects of aerobic exercise on  $VO_{2peak}$  (standardized mean difference [SMD]: 0.55, 95% confidence interval: 0.23; 0.86), but the quality of evidence was downgraded to low certainty, mainly due to a lack of assessor blinding and lack of intention to treat analyses. In terms of the long-term efficacy (i.e.  $\geq 8$  weeks follow-up), the effects of aerobic exercise remained unclear, as none of the included studies had components in their exercise programs that focused on preservation of effects in daily life, and did not assess long-term outcomes.

Consecutively, a randomized controlled trial (RCT) was conducted to evaluate the efficacy of the I'M FINE (IMproving Fitness in NEuromuscular diseases) intervention, which combined personalized home-based, polarized, aerobic exercise with coaching, focusing on attaining and

preserving an active lifestyle. The intervention and protocol of the study were described in **Chapter 4**. Participants with different types of NMD were randomized (1:1 ratio) to the 6-month I'M FINE intervention or usual care group and were assessed at baseline, directly post-intervention, and at 6-months and 12-months follow-up. The primary outcome was the difference in  $VO_{2peak}$  between the groups directly post-intervention. Secondary outcomes included daily physical activity, quality of life, physical functioning, markers of metabolic syndrome and creatine kinase level.

In **Chapter 5** the results of this multicenter RCT were presented. Ninety-one participants were randomized to the intervention group (n=44) or usual care group (n=47). The I'M FINE intervention appeared to be safe and improved physical fitness ( $VO_{2peak}$ ) by 2.2 ml/min/kg (10%) directly post-intervention, compared with usual care. This result was reached with a home-based program, using a smartphone app to increase adherence rate, making it easier to implement the program in daily life, and reducing travel time and therapist support. However, there was a lack of concomitant improvements in physical functioning, daily physical activity or quality of life. Possible explanations for the lack of concomitant improvements include the high variability in some outcomes and the selection of secondary outcomes that were not specific enough to capture improvements in  $VO_{2peak}$ . Furthermore, it might be that more task-specific exercises, such as walking or balance, should be added to our intervention to improve physical functioning and quality of life. It was found that the positive effects on  $VO_{2peak}$  over time were significant in favor of the intervention group (1.7 ml/min/kg), likely the result of the addition of a coaching program to our aerobic exercise program. However, the effects diminished slightly after 6 and 12 months, emphasizing the need to optimize the coaching program.

In **Chapter 6**, the barriers and facilitators to integrating physical activity in daily life of people with NMD were investigated. This was done by analyzing the coaching sessions audio recordings of 19 participants, randomized to the I'M FINE intervention. The barriers and facilitators to physical activity were multifactorial, with people reporting factors across all domains of the International Classification of Functioning framework. Examples of factors reported were: sensation of pain, reduced energy level, fear of falling, difficulty of fitting physical activity in daily life, and high cost of sports activities. These insights offer guidance for daily clinical practice and development of physical activity interventions.

In **Chapter 7** a NMD-specific peak workload estimation for the cardiopulmonary exercise test (CPET) was developed. We used the 61 CPETs, from a cohort of 103 people with NMD, that were completed within the recommended time window of 8 to 12 minutes, to develop and internally validate the prediction model. The model included sex, age and weight as personal variables, and muscle strength and daily steps taken as disease-specific variables. With the developed model, 74% of the CPETs would have been completed within 8 to 12 minutes. Comparing the performance of our model to clinical experience showed that success rates

were alike. As the accuracy of the model is likely to increase after further development, it could support healthcare professionals in better estimating the peak workload for exercise testing in NMD, and thereby improve standardization of CPET.

Finally, in **Chapter 8** the main findings, methodological considerations and clinical implications of this thesis are discussed. Future research directions are provided to advance the knowledge on, and implementation of, physical activity programs to improve physical fitness in people with NMD.

## SAMENVATTING

Lichamelijke inactiviteit bij mensen met neuromusculaire aandoeningen (NMA) komt vaak voor en wordt veroorzaakt door symptomen zoals spierzwakte, vermoeidheid en pijn. Inactiviteit vermindert de fysieke fitheid en kan de algemene gezondheid, het dagelijks functioneren en de sociale participatie verminderen. Het bevorderen van fysieke activiteit en fysieke fitheid is daarom een belangrijk onderdeel in de revalidatiezorg bij mensen met NMA om de vicieuze cirkel van inactiviteit en deconditionering te doorbreken. Om de fysieke fitheid te verbeteren wordt met name aerobe training toegepast, maar de positieve effecten hiervan bij mensen met NMA zijn nog onvoldoende overtuigend bewezen. Het doel van dit proefschrift, zoals toegelicht in **Hoofdstuk 1**, is daarom om de kennis over het verbeteren van de fysieke fitheid bij mensen met NMA te vergroten.

De fysieke activiteit is verminderd bij mensen met NMA, mogelijk door een verhoogde relatieve belasting van het lopen. In **Hoofdstuk 2** onderzochten we de relatie tussen de relatieve belasting van lopen en de fysieke activiteit bij 61 volwassenen met NMA. De relatieve belasting van het lopen bleek erg hoog te zijn (73%). De hoge relatieve belasting van het lopen had een negatieve impact op de fysieke activiteit, omdat mensen met een hoge relatieve belasting minder stappen per dag bleken te zetten. We vonden geen relatie tussen de relatieve belasting van het lopen en tijd in matig tot intensieve fysieke activiteit. Dit wekt de suggestie dat mensen met een hoge relatieve belasting nog steeds intensieve activiteiten uitvoeren, ondanks een verminderd aantal dagelijkse stappen. Een lage fysieke fitheid ( $VO_{2\text{piek}}$ ) leek de belangrijkste oorzaak van de hoge relatieve belasting van het lopen te zijn, wat het belang van aerobe training benadrukte.

**Hoofdstuk 3** beschrijft een systematisch literatuuroverzicht en meta-analyse over de korte- en langetermijneffecten van aerobe training op de  $VO_{2\text{piek}}$  bij mensen met NMA. Alleen gerandomiseerde gecontroleerde studies die aerobe training vergeleken met geen aerobe training bij volwassenen met NMA en de effecten hiervan bepaalden middels de piek zuurstofopname ( $VO_{2\text{piek}}$ ), werden geïncludeerd. Negen studies (195 deelnemers met 8 verschillende NMA) werden geïncludeerd. Op de korte termijn (direct na de interventie) toonden de meta-analyse een gemiddelde verbetering in  $VO_{2\text{piek}}$  aan (gestandaardiseerde gemiddelde verschil [SMD]: 0.55, 95% betrouwbaarheidsinterval: 0.23; 0.86), maar de kwaliteit van het bewijs was laag, vooral door het ontbreken van geblindeerde beoordelaars en het ontbreken van *intention to treat* analyses. De langetermijneffecten ( $\geq 8$  weken *follow-up*) bleven onduidelijk, omdat geen enkele studie gericht was op het behouden van de resultaten in het dagelijks leven en lange termijn resultaten rapporteerde.

Vervolgens werd een RCT uitgevoerd waarin de effectiviteit van de I'M FINE (IMproving Fitness in NEuromuscular diseases) interventie op de fysieke fitheid van mensen met NMA werd geëvalueerd in vergelijking met reguliere zorg. De I'M FINE interventie bestond uit een

gepersonaliseerd, thuis uitvoerbaar, aerob trainingprogramma, gecombineerd met coaching. De interventie en het studieprotocol worden beschreven in **Hoofdstuk 4**. Deelnemers werden gerandomiseerd (1:1 ratio) naar de 6 maanden durende interventie of reguliere zorg en werden gemeten bij aanvang, direct na de interventie en 6 en 12 maanden na afronding van de interventie. De fysieke fitheid ( $VO_{2\text{piek}}$ ) was de primaire uitkomst, en secundaire uitkomsten waren dagelijkse fysieke activiteit, kwaliteit van leven, markers van metabool syndroom en creatine kinase level.

In **Hoofdstuk 5** worden de resultaten van deze multicenter RCT gepresenteerd. 91 deelnemers werden gerandomiseerd naar de interventie (n=44) of reguliere zorg (n=47). De l'M FINE interventie was veilig en verbeterde de  $VO_{2\text{piek}}$  met 2.2 ml/min/kg (10%) direct na de interventie. Deze verbetering werd bereikt met een thuis uitvoerbaar programma middels een smartphone-app, wat eenvoudiger is in het dagelijks leven te implementeren en ook de reistijd en inzet van therapeuten verminderd. Er werden geen verbeteringen gevonden in fysiek functioneren, dagelijkse activiteit of kwaliteit van leven, mogelijk verklaard door de grote variabiliteit in sommige uitkomstmaten en de selectie van uitkomstmaten die niet specifiek genoeg leken om de verbetering in  $VO_{2\text{piek}}$  te vatten. Mogelijk moet taak specifieke therapie, zoals loop of balans therapie, worden toegevoegd aan de interventie om het fysieke functioneren en de kwaliteit van leven te verbeteren. De interventie had een positief effect op de  $VO_{2\text{piek}}$  gemiddeld over de tijd (1.7 ml/min/kg), waarschijnlijk door de toevoeging van het coaching programma. Alhoewel, deze positieve effecten daalden licht na 6 en 12 maanden, waarmee het belang van optimaliseren van het coaching programma werd benadrukt.

In **Hoofdstuk 6** werden bevorderende en belemmerende factoren voor het integreren van fysieke activiteit in het dagelijks leven van mensen met NMA onderzocht. Hiervoor werden de coaching sessies van 19 deelnemers die waren gerandomiseerd naar de l'M FINE interventie geëvalueerd. Bevorderende en belemmerende factoren bleken multifactorieel te zijn, met benoemde factoren in alle domeinen van het *International Classification of Functioning framework*. Voorbeelden van factoren waren: pijn, verminderende energie, valangst, hoge kosten van sportactiviteiten en moeite met het inpassen van activiteiten in het dagelijks leven. Deze inzichten zijn behulpzaam voor de dagelijkse klinische praktijk en doorontwikkeling van interventies.

In **Hoofdstuk 7** wordt de ontwikkeling van een NMA-specifiek predictiemodel voor het inschatten van de piekbelasting bij de cardiopulmonale inspanningstest (CPET) beschreven. Hiervoor werden 61 CPETs gebruikt van een database van 103 mensen met NMA, die binnen de aanbevolen tijdsperiode van 8 tot 12 minuten waren voltooid, om het predictiemodel te ontwikkelen en intern te valideren. Het model bevatte persoonlijke variabelen zoals geslacht, leeftijd en gewicht en NMA-specifieke variabelen zoals spierkracht en dagelijkse stappen. Met het ontwikkelde model zouden 74% van de testen binnen de aanbevolen tijd (8 tot 12

minuten) worden voltooid. Vergelijking van het model met inschatting op basis van klinische ervaring resulteerde in gelijke succespercentages. Doorontwikkeling verbetert waarschijnlijk de nauwkeurigheid van het model en daardoor kan het zorgprofessionals ondersteunen bij het bepalen van de piekbelasting tijdens CPETs en standaardisatie verbeteren.

**Hoofdstuk 8** bespreekt de belangrijkste bevindingen, methodologische overwegingen en klinische implicaties van dit proefschrift. Er worden aanbevelingen gedaan voor toekomstig onderzoek om de kennis over en implementatie van trainingsprogramma's voor het verbeteren van de fysieke fitheid bij mensen met NMA te vergroten.