

Fysieke activiteit bij hartfalen: veilig en effectief?

- **Klinische vraag** Is fysieke training veilig en effectief op het vlak van sterfte en aantal hospitalisaties bij patiënten met chronisch hartfalen?
- **Achtergrond** Eerder gepubliceerde, gerandomiseerde, gecontroleerde studies hadden onvoldoende statistische power en rapporteerden inconsistente resultaten over het effect van fysieke activiteit bij patiënten met hartfalen. Een recente meta-analyse suggereerde een langere overleving en een afname van het aantal hospitalisaties¹. Een grote, gerandomiseerde, gecontroleerde studie zou dus meer duidelijkheid moeten brengen.

Analyse
P. Van Royen

Referentie
O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al; HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1439-50.

Bestudeerde populatie

- 2331 patiënten, mediane leeftijd 59 jaar, 28% vrouwen, met stabiel hartfalen **NYHA-klasse** II tot IV en ejection fractie $\leq 35\%$, 37% NYHA-klasse III of IV, 51% ischemie als etiologie
- exclusiecriteria: ernstige co-morbiditeit of beperkingen die fysieke training onmogelijk maken, recente of geplande majeure cardiovasculaire gebeurtenissen of ingrepen, reeds gestart met fysieke training, drager van een apparaat dat verhoging van de hartslag onmogelijk maakt.

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde, multicenter (82), multinationale (3) studie
- stratificatie volgens onderzoekscentrum en etiologie van hartfalen (ischemisch versus niet-ischemisch)
- interventie (n=1 172): fysieke training bestaande uit 36 sessies onder supervisie (drie sessies per week, eerst 15 tot 30 minuten per sessie aan 60% van de HFR*, daarna 30 tot 35 minuten per sessie aan 70% van de HFR) met oefeningen thuis na achttien sessies onder supervisie (vijf maal per week, gedurende 40 minuten aan 60 tot 70% van de HFR), patiënten kregen trainingstoestel en toestel voor hartmonitoring
- controle (n=1 159): usual care (zonder formeel trainingsprogramma)
- alle patiënten kregen een educatief boekje met onder meer de aanbeveling om dagelijks gedurende dertig minuten matig intensieve activiteiten te doen
- opvolging om de drie maanden gedurende de eerste twee jaar, daarna jaarlijks tot vier jaar
- mediane follow-up: 30 maanden
- analyse volgens intention to treat.

* HFR (hartfrequentiereserve) is gelijk aan de maximale frequentie bij inspanning min de frequentie bij rust.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: samengesteld eindpunt van globale mortaliteit of hospitalisatie
- secundaire uitkomstmaten: globale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit of hospitalisatie, cardiovasculaire mortaliteit of hospitalisatie door hartfalen.

Resultaten

- globale mortaliteit of hospitalisatie: 759 patiënten (65%) in de groep met fysieke training versus 796 (68%) in de controlegroep: HR 0,93 (95% BI van 0,84 tot 1,02; p=0,13); na correctie voor basiskarakteristieken met slechtere prognose: HR 0,89 (95% BI van 0,81 tot 0,99; p=0,03)
- secundaire uitkomstmaten: geen significant verschil tussen beide groepen; na correctie voor basiskarakteristieken met slechtere prognose: HR voor cardiovasculaire mortaliteit of hospitalisatie: 0,91 (95% BI van 0,82 tot 1,01; p=0,09) en HR voor cardiovasculaire mortaliteit of hospitalisatie door hartfalen: 0,85 (95% BI van 0,74 tot 0,99; p=0,03).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat na primaire analyse fysieke training resulteerde in een niet-significante daling van de primaire uitkomstmaat (mortaliteit of hospitalisatie) en van de secundaire uitkomstmaten. Na correctie voor de basiskarakteristieken die een slechte prognose van de primaire uitkomstmaat voorspellen, ging fysieke training gepaard met een matige maar significante reductie van mortaliteit of hospitalisatie en van cardiovasculaire mortaliteit of hospitalisatie door hartfalen.

Financiering: National Heart, Lung and Blood Institute

Belangenconflicten: zeven van de zeventien auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van verschillende farmaceutische bedrijven voor diverse redenen; de overigen kregen vergoedingen van de National Institutes of Health of vermelden geen belangenconflicten.

1. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ, ExTraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004;328:189-96.
2. Flynn KE, Piña IL, Whellan DJ, et al; HF-ACTION Investigators. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1451-9.
3. Smart N, Marwick TH. Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. *Am J Med* 2004;116:693-706.
4. Rees K, Taylor RS, Singh S, et al. Exercise based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, Issue 3.
5. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 1999; 99:1173-82.
6. Rutten FH, Walma EP, Kruijzinga CI, et al. NHC-Standaard Hartfalen. *Huisarts Wet* 2005;48:64-76.
7. Siscovick DS, Weis NS, Fletcher RH, Lasky T. The incidence of primary cardiac arrest during vigorous exercise. *N Engl J Med* 1984;311:874-7.
8. Rossi P. Physical training in patients with congestive heart failure. *Chest* 1992;101:350S-3S.

Methodologische beschouwingen

De HF-ACTION-studie is tot op heden de grootste studie die het effect onderzocht van fysieke training bij patiënten met stabiel hartfalen. Het is ongewoon voor dergelijke grootschalige studie dat een primair niet-significant resultaat na correctie voor enkele basiskarakteristieken, verandert in een significant resultaat. De verschillen blijven echter dicht bij de significantiedrempel liggen, wat de klinische relevantie minder zeker maakt. Men dient er ook rekening mee te houden dat alle patiënten, zowel in de interventie als de controlegroep, reeds een optimale medicamenteuze behandeling en opvolging kregen. Vermits de studie niet geblindeerd verliep, wat logisch is voor dergelijke interventie, kregen de onderzoekers bovendien te maken met veel cross-over in de 'usual care' groep. Een belangrijk percentage patiënten van de 'usual care' groep, ontevreden met de toewijzing, begon immers na randomisatie met niet-gesuperviseerde fysieke activiteiten. Daarentegen haalde de interventiegroep het streefdoel voor mediane oefentijd niet. Door deze cross-over is het mogelijk dat de relatieve risicoreductie van 15% voor het eindpunt cardiovasculaire mortaliteit of hospitalisatie onderschat is.

De opvolgingsduur was even lang in beide groepen. Er werd slechts één regime van fysieke training toegepast zonder rekening te houden met de mogelijkheden en beperkingen van elke patiënt.

Interpretatie van de resultaten

Na correctie voor enkele basiskarakteristieken toont deze studie aan dat fysieke training waarschijnlijk een gunstig effect heeft op mortaliteit en op aantal hospitalisaties bij patiënten met stabiel hartfalen. Tussen de twee groepen kon men geen grote verschillen aantonen in ongewenste effecten. De HF-ACTION-studie is één van de weinige studies die ook het effect van fysieke training naging op de gezondheidstoestand en op de kwaliteit van leven bij patiënten met hartfalen². De snelle verbetering van de **Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)**-score is opmerkelijk. Volgens de auteurs bedraagt de NNT voor significante verbetering van de zelfgerapporteerde gezondheidstoestand 4 (na drie maanden fysieke training) tot 5 (na twaalf maanden training). De betere score met gesuperviseerde training bleef na één jaar bestaan, ondanks verdere training thuis, die mogelijk minder goed werd volgehouden.

De gemiddelde leeftijd van de geïncludeerde patiënten bedroeg 59 jaar. In de huisartsenpraktijk zijn de meeste patiënten met hartfalen echter ouder dan 70 jaar. Bovendien zou het in 40 tot 60% van de gevallen gaan om diastolisch hartfalen (of bewaarde linkerventrikelfunctie)². We kunnen de resultaten van deze studie dus niet extrapoleren naar alle patiënten met hartfalen in de huisartsenpraktijk. Zo kunnen we ons afvragen of de positieve effecten ook gelden voor oudere patiënten (boven de 70 jaar), voor patiënten met

bewaarde systolische ejectiefractie of zogenaamd diastolisch hartfalen of voor patiënten met co-morbiditeit zoals cachexie. Momenteel is er echter geen evidentie dat fysieke training moet beperkt worden tot bepaalde subgroepen (volgens etiologie, NYHA-klasse, LVEF of medicatie).

Andere studies

Twee eerder gepubliceerde meta-analyses^{1,3} en een review van de Cochrane Collaboration⁴ suggereerden een betere overleving en minder hospitalisaties bij patiënten met hartfalen door het volgen van een fysiek trainingsprogramma. De meeste studies die het effect van fysieke activiteit bij hartfalen onderzochten waren echter van korte duur of hadden onvoldoende statistische power. Slechts één studie (Belardinelli et al.) evalueerde het langetermijneffect van fysieke training en vond een daling van het aantal hospitalisaties en van de mortaliteit⁵. De huidige HF-ACTION-studie is veel omvangrijker en de combinatie van gesuperviseerde sessies met oefeningen thuis is in de praktijk wellicht haalbaarder dan de zuiver medisch gesuperviseerde training in de studie van Belardinelli et al.

Voor de praktijk

Het resultaat van de HF-ACTION-studie bevestigt de aanbeveling om fysieke training te stimuleren bij patiënten met stabiel hartfalen⁶. Vermindering van fysieke activiteit draagt immers bij tot een status van fysieke deconditionering en een intolerantie voor fysieke inspanningen met finaal meer symptomen tot gevolg. Adviezen over bewegen dienen dus een onderdeel te vormen van interventieprogramma's voor patiënten met stabiel hartfalen. Als eerste stap is een gesuperviseerd trainingsprogramma obligatoir. Om voldoende rendement uit een trainingsprogramma te halen, dient de trainingsfrequentie minstens twee- tot driemaal per week te bedragen gedurende een periode van twaalf weken. De tweede stap bestaat uit een onderhoudsprogramma, dat ook thuis kan verdergezet worden.

Er zijn publicaties die wijzen op het risico van myocardinfarct en plotse dood, als men vanuit een sedentair leven ineens start met fysieke training⁷. De intensiteit van een trainingsprogramma moet daarom worden aangepast aan de individuele mogelijkheden, doelen en wensen van de patiënt. Een rustig opbouwschema verdient de voorkeur. Men dient ook rekening te houden met relatieve (zoals NYHA-klasse IV, hartritme in rust ≥ 100 /min, co-morbiditeit) en absolute contra-indicaties (instabiele angor, recent myocardinfarct, trombo-embolie, ongecontroleerde ritmestoornissen)⁸.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat fysieke training bij patiënten van zestig jaar met hartfalen leidt tot een betere overleving en minder hospitalisaties (zwak bewijs) en tot een verbetering van de zelfgerapporteerde gezondheidstoestand (sterk bewijs). Dergelijk oefenprogramma moet geïndividualiseerd en gesuperviseerd verlopen.

