

Dyspnoe bij patiënten met long covid na mechanische beademing: revalidatiekinesitherapie met inspanningstraining of standaard kinesitherapie?

Referentie

Romanet C, Wormser J, Fels A, et al. Effectiveness of exercise training on the dyspnea of individuals with long COVID : a randomized controlled multicentre study. *Ann Phys Rehabil Med* 2023;66:101765. DOI: 10.1016/j.rehab.2023.101765

Duiding

Baudouin Denis, médecin généraliste, ancien formateur au CEBAM (centre Cochrane belge)
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Is revalidatiekinesitherapie met inspanningstraining werkzamer dan standaard kinesitherapie om dyspnoe en kwaliteit van leven te verbeteren bij patiënten met long covid na een verblijf op de afdeling intensieve zorg wegens ernstige covid-19-infectie waarbij mechanische beademing noodzakelijk was?

Achtergrond

Sinds het begin van de covid-19-pandemie gebruikt men op grote schaal ademhalingskinesitherapie voor de behandeling van covid-19 en long covid niettegenstaande weinig studies de werkzaamheid onderbouwen. Een onlangs verschenen duiding in Minerva bevestigde het lage niveau van bewijskracht (1,2). Een door kinesitherapeuten en intensivisten in Parijse ziekenhuizen uitgevoerde studie onderzocht de werkzaamheid van revalidatiekinesitherapie met fysieke training bij patiënten met long covid en aanhoudende dyspnoe (3).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria : volwassenen (minstens 18 jaar oud) die in het ziekenhuis waren opgenomen voor ernstige covid-19-infectie met respiratoire distress (>48 uur beademingsondersteuning) en nog steeds last hadden van dyspnoe gedurende minstens drie maanden na het verlaten van de afdeling intensieve zorg (**mMRC-score** >1)
- exclusiecriteria : geen of lichte dyspnoe (**mMRC-score** ≤1); niet in staat om deel te nemen aan revalidatiesessies vanwege een ernstige neurologische of osteo-articulaire aandoening; onder curatele geplaatst; woonachtig op meer dan 5 km van de kinesitherapiepraktijk
- van juli 2020 tot januari 2022 includeerde men in totaal 60 patiënten: 62% mannen, gemiddelde leeftijd 58 jaar, de meesten hadden obesitas of overgewicht en 22% had diabetes; ze waren gedurende gemiddeld 26 dagen gehospitaliseerd, waarvan ongeveer 15 dagen op de afdeling intensieve zorg, in een van de drie Parijse ziekenhuizen die aan de studie deelnamen.

Studieopzet

Multicenter open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie met twee parallele groepen:

- interventie: revalidatiekinesitherapie met inspanningstraining bestaande uit 2 sessies van 60 minuten per week gedurende 10 weken
 - uithoudingsoefeningen: een 6 minuten wandeltest werd uitgevoerd bij het begin van de behandeling om de streefhartslag van elke patiënt te bepalen en werd herhaald aan het einde van de behandeling om de vooruitgang te beoordelen; de oefeningen werden uitgevoerd op een fietsergometer met continue monitoring van hartslag en zuurstofsaturatie; men begon op 60-70% van de maximale kracht met een beoogde graad van dyspnoe van 4 tot 6 op de **CR10 (Borg's Category Ratio-schaal)** variërend van 0 tot 10); de oefeningen werden in het begin uitgevoerd gedurende 15 minuten en

geleidelijk opgedreven naar 45-60 minuten; de intensiteit van de oefeningen werd aangepast aan de mate van vooruitgang van elke deelnemer teneinde de streefhartslag en de beoogde graad van dyspnoe te bereiken

- spierversterkende oefeningen voor de onderste ledematen uitgevoerd op een loopband of stepper of roeimachine of met gewichten; de kinesitherapeut mocht het type van oefening zelf kiezen zolang elke sessie 4 sets van 6-12 herhalingen omvatte en de patiënt op het einde van elke set spiervermoeidheid voelde; in de sessies waren ook oefeningen voor de bovenste ledematen en de romp opgenomen
- comparator: standaard kinesitherapie bestaande uit 2 sessies van 30 minuten per week gedurende 10 weken; op basis van een eerste beoordeling van de patiënt koos de kinesitherapeut oefeningen die konden bestaan uit aerobe oefeningen van lage tot matige intensiteit op een indoorfiets, fietsergometer of loopband, spierversterkende oefeningen voor de ledematen en de romp met behulp van gewichten of elastische banden, rekoefeningen, evenwichtsoefeningen, ademhalingsoefeningen en elektrostimulatie
- alle behandelingen waren ambulante en de patiënten koos zelf de kinesitherapeut, die ofwel gespecialiseerd was in respiratoire revalidatie (interventiegroep), ofwel niet gespecialiseerd was (controlegroep); de kinesitherapeuten waren niet verbonden aan een van de drie ziekenhuizen en waren evenmin betrokken bij de opzet van de studie of de analyse van de resultaten.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat:
 - verbetering van de **multidimensionale dyspnoescore (MDP-score)** op dag 90 na inclusie
- secundaire uitkomstmaten:
 - verbetering van de gemodificeerde Medical Research Council (mMRC) dyspnoescore op dag 90
 - verbetering van levenskwaliteit (SF-12 score) op dag 90
- de scores van de patiënten werden bij start van de behandeling en na 90 dagen beoordeeld door een arts die blind was voor het voorgeschreven type behandeling
- intention-to-treat-analyse
- ANCOVA.

Resultaten

- geen enkele patiënt verliet de studie, maar 4 patiënten uit de interventiegroep konden geen afspraak maken bij een kinesitherapeut gespecialiseerd in respiratoire revalidatie en raadpleegden daarom een kinesitherapeut zonder specialisme, terwijl 3 patiënten uit de controlegroep door hun kinesitherapeut werden doorverwezen naar een collega gespecialiseerd in respiratoire revalidatie
- statistisch significante superioriteit van inspanningstraining in vergelijking met standaard kinesitherapie voor zowel de primaire (MDP) als de secundaire (mMRC) uitkomstmaat voor dyspnoe; er was geen statistisch significant verschil op vlak van kwaliteit van leven

	kinesitherapie met inspanningstraining (n=27)		standaard kinesitherapie (n=33)		verschil (95% BI)	p-waarde
	D0	D90	D0	D90		
MDP (SD)	47,56 (16,10)	26,15 (15,48)	48,64 (24,35)	44,76 (19,25)	-18,61 (-22,78 tot -9,44)	<0,0001
mMRC (SD)	2,37 (0,63)	1,33 (0,62)	2,30 (0,59)	2,09 (1,10)	-0,76 (-1,21 tot -0,30)	0,001
SF-12 (SD)	74,52 (13,10)	83,36 (14,97)	70,47 (11,21)	75,13 (15,79)	8,24 (0,22 tot 16,25)	0,14

MDP = gemiddelde multidimensionale dyspnoescore (0 tot 110); mMRC = gemiddelde functionele dyspnoescore (0 tot 4); SF-12 = gemiddelde score voor kwaliteit van leven (0 tot 100); SD = standaarddeviatie; 95% BI=95%-betrouwbaarheidsinterval; verschil = verschil tussen de groepen op dag 90 met covariantieanalyse (ANCOVA) om te corrigeren voor baselinewaarden.

- in een secundaire analyse zag men de grootste verbetering in globale MDP-score voor de dimensies respiratoire last, sensaties en emotionele respons; ook stelde men een significante verbetering van de fysieke component van de SF-12 vast.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij patiënten met persisterende dyspnoe 3 maanden na het doormaken van een acuut respiratoir falen door een covid-19-infectie, de dyspnoe significant verbeterde na 3 maanden revalidatiekinesitherapie met inspanningstraining in vergelijking met standaard kinesitherapie.

Financiering van het onderzoek

Institutionele financiering (Groupe Hospitalier Paris St Joseph).

Belangenvermenging van de auteurs

De auteurs meldden geen belangenvermenging.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De studie was globaal genomen van goede methodologische kwaliteit. Voor de randomisatie genereerde men blokken van variabele grootte met stratificatie per ziekenhuis. Dit was belangrijk om twee evenwichtige groepen te bekomen in het licht van een voortijdige beëindiging van de studie. De artsen die de patiënten includeerden, waren niet op de hoogte van de randomisatievolgorde. De toewijzing gebeurde met opeenvolgende genummerde, verzegelde en ondoorzichtige enveloppes. Men koos klinische en patiëntgerichte uitkomstmaten. De MDP-score is een multidimensionale score die de verschillende dimensies van dyspnoe integreert (respiratoire last, sensaties en emotionele respons). Deze score is beter geschikt voor onderzoek dan de unidimensionale mMRC-score die men vaker in de klinische praktijk gebruikt (4). Het valt echter te betreuren dat men geen enkele objectieve en functioneel meetbare secundaire uitkomstmaat (zoals de 6MWT of FEV1) gebruikte. De auteurs erkennen deze beperking. Om de kwaliteit van leven te beoordelen koos men voor de SF-12 in plaats van de SF-36. Niettegenstaande deze laatste de voorkeur geniet wegens hogere gevoeligheid werd ze door de auteurs verworpen wegens te tijdrovend tijdens een pandemie. Deze keuze kan ervoor gezorgd hebben dat men geen statistisch significant verschil in kwaliteit van leven tussen de twee groepen vaststelde. We kunnen ons ook vragen stellen bij het multicenter karakter van deze studie. Het doel van een multicenter studie is niet alleen de nauwkeurigheid van de resultaten te optimaliseren door meer patiënten te rekruteren, maar ook de generaliseerbaarheid te vergroten door patiënten met verschillende geografische, etnische, culturele en sociale achtergronden, behandeld in verschillende gezondheidszorgsystemen, te includeren. In deze studie includeerde men echter alleen patiënten uit verschillende naburige ziekenhuizen in dezelfde stad. De studie kunnen we daarom beter omschrijven als een multisite-onderzoek.

De studie verliep open-label voor verzorgers en patiënten maar de artsen die de scores van de patiënten beoordeelden, waren niet op de hoogte van de toewijzing van de patiënten aan de behandelingen. Of dit ook geldt voor de analisten en de biostatistica is niet duidelijk.

Geen van de patiënten verliet de studie en men analyseerde de resultaten op basis van intention-to-treat. Dat betekent dat men voor de analyse van de resultaten rekening hield met de initieel toegewezen behandeling voor patiënten die in de loop van de studie van behandelgroep wisselden. Deze vorm van analyseren geeft een betere weergave van de werkzaamheid van de interventie in de praktijk. Gezien het feit dat de baselinescores niet dezelfde waren in de twee groepen lijkt het verrassend dat de biostatisticus ervoor koos om de eindscores te vergelijken in plaats van de

verbeteringen. Met deze keuze wou men bias door ‘regression to the mean’ vermijden. Als algemene regel geldt immers dat men voor de zwaarst getroffen patiënten in de ‘standaard kinesitherapie’-groep de grootste verbetering verwacht. Een vergelijking met de verbetering in de interventiegroep zou daarom een onderschatting van de superioriteit van de revalidatiekinesitherapie voor gevolg kunnen hebben. De meest geschikte statistische methode was hier echter geweest het vergelijken van de twee eindscores met behulp van een ANCOVA-test (analyse van covariantie met correctie van het verschil in baselinescores) in plaats van de gebruikelijke Student's t-test (5).

Het studieprotocol werd geregistreerd in een register (*ClinicalTrial*), maar dit gebeurde twee maanden na aanvang van de studie. Deze weliswaar geringe vertraging laat niet toe om eventuele wijzigingen in de analysemethode van de resultaten in de loop van de studie na te gaan. De studie werd voortijdig stopgezet omdat de auteurs moeite hadden om voldoende kinesitherapeuten gespecialiseerd in longrevalidatie die bereid waren om deel te nemen aan een studie in volle pandemie te rekruteren. Ze moesten zich bovendien tevreden stellen met de inclusie van slechts 60 patiënten in plaats van de geplande 200 om een statistische power van 90% te garanderen. De vroegtijdige stopzetting was niet het gevolg van een onverwacht hoge werkzaamheid en had geen invloed op de power van de studie. Deze power bleek achteraf gezien namelijk voldoende te zijn. De berekening van de studipopulatie was immers gebaseerd op een verwachte verbetering van 12 punten op de MDP-score, terwijl de waargenomen verbetering veel groter was (19 punten). In zekere zin compenseerde een hogere dan verwachte verbetering het kleinere aantal patiënten dan in de powerberekening vooropgesteld.

Het enige echte methodologische probleem van deze studie zijn de significante verschillen tussen de twee interventies, los van het type kinesitherapie: de sessies inspanningstraining duurden 60 minuten tegenover 30 minuten voor de standaard kinesitheriesessies. De inhoud van de sessies inspanningstraining was gestandaardiseerd en duidelijk beschreven in een protocol, terwijl dit in de controlegroep werd overgelaten aan het oordeel van de kinesitherapeut. De gemeenschappelijke oefeningen werden minder intensief uitgevoerd in de standaard kinesitheriesessies. Deze bias kan hebben bijgedragen aan de zeer kleine verbetering die men zag in de groep met standaard kinesitherapie. Daardoor is het verschil tussen de twee groepen kunstmatig overschat. De auteurs erkennen deze bias, maar dat betekent volgens hen niet dat de verkregen resultaten statistisch en klinisch irrelevant zouden zijn.

Beoordeling van de resultaten

Met betrekking tot de primaire uitkomstmaat is de grootte van het waargenomen effect klinisch relevant. Een verbetering van 18,6 punten in de MDP-score is veel groter dan de geschatte 8 punten verbetering voor een MCID (*Minimally Clinical Important Difference*) (6). Vergeleken met standaard kinesitherapie komt dit overeen met een 42% relatieve reductie van dyspnoe. De resultaten van de studie komen overeen met deze van de systematische reviews en meta-analyses die momenteel beschikbaar zijn over dit onderwerp (7-9). De studie laat echter niet toe om te beoordelen in hoeverre de voordelen van inspanningstraining op lange termijn behouden blijven; het is daarenboven niet mogelijk om de resultaten te extrapoleren naar alle patiënten met long covid en dyspnoe, in tegenstelling tot wat de titel van de studie suggereert. De resultaten zijn alleen van toepassing op patiënten die vooraf een ernstige covid-19-infectie doormaakten en bij wie een overlap tussen post-intensieve-caresyndroom en acuut post-covidsyndroom mogelijk is. Het is bovendien onwaarschijnlijk dat het aanbieden van gespecialiseerde kinesitherapie aan alle patiënten met long covid én dyspnoe haalbaar is tijdens een pandemie. We kunnen ons ook afvragen of deze interventie haalbaar is in landen waar minder middelen kunnen worden ingezet voor de gezondheidszorg. Het lijkt momenteel alleszins niet haalbaar in ons land, omdat het RIZIV de vergoeding van ambulante sessies van 60 minuten niet toestaat.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

NICE (Verenigd Koninkrijk) beveelt een fysiek revalidatieprogramma aan voor patiënten met long covid, op voorwaarde dat dit deel uitmaakt van een multidisciplinair revalidatieprogramma (10). Ebpracticenet (België) beveelt voor patiënten met long covid met beperkingen in hun dagelijkse activiteiten gedurende 2 maanden een fysiek trainingsprogramma met ademhalingsoefeningen aan.

Bij aanhoudende dyspnoe wordt ademhalingskrachttraining aanbevolen (GRADE 2C: zwakke aanbeveling met laag niveau van bewijs) (11). De HAS (Frankrijk) kent een centrale rol toe aan ademhalingsrevalidatie en fysieke training voor patiënten met long covid (12).

Besluit van Minerva

Deze kleinschalige maar methodologisch correct uitgevoerde RCT toont op korte termijn de superioriteit aan van revalidatiekinesitherapie met inspanningstraining ten opzichte van standaard kinesitherapie voor de verbetering van dyspnoe bij patiënten met long covid na een voorafgaande ernstige covid-19-infectie. Men zag in deze studie echter geen verbetering op het vlak van kwaliteit van leven.

Referenties

1. Denis B. Plaats van longrevalidatie bij patiënten met covid-19. *Minerva* 2023;22(3):58-61.
2. Ahmed I, Mustafaoglu R, Yeldan I, et al. Effect of pulmonary rehabilitation approaches on dyspnea, exercise capacity, fatigue, lung functions, and quality of life in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2022;103:2051-62. DOI: 10.1016/j.apmr.2022.06.007
3. Romanet C, Wormser J, Fels A, et al. Effectiveness of exercise training on the dyspnea of individuals with long COVID : a randomized controlled multicentre study. *Ann Phys Rehabil Med* 2023;66:101765. DOI: 10.1016/j.rehab.2023.101765
4. Meek PM, Banzett R, Parsall MB, et al. Reliability and validity of the multidimensional dyspnea profile. *Chest* 2012;141:1546-53. DOI: 10.1378/chest.11-1087
5. Vickers AJ, Altman DG. Analysing controlled trials with baseline and follow up measurements. *BMJ* 2001;323:1123-4. DOI: 10.1136/bmj.323.7321.1123
6. Ekström M, Bornefalk H, Sköld CM, et al. Minimal clinically important differences for Dyspnea-12 and MDP scores are similar at 2 weeks and 6 months: follow-up of a longitudinal clinical study. *Eur Respir J* 2021;57:2002823. DOI: 10.1183/13993003.02823-2020
7. Ahmed I, Mustafaoglu R, Yeldan I, et al. Effect of pulmonary rehabilitation approaches on dyspnea, exercise capacity, fatigue, lung functions, and quality of life in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2022;103:2051-62. DOI: 10.1016/j.apmr.2022.06.007
8. Fugazzaro S, Contri A, Esseroukh O, et al. Rehabilitation interventions for post-acute COVID-19 syndrome: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:5185. DOI: 10.3390/ijerph19095185
9. Zheng C, Chen XK, Sit CH, et al. Effect of physical exercise-based rehabilitation on long COVID : a systematic review and meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc* 2024;56:143-54. DOI: 10.1249/MSS.0000000000003280
10. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline [NG188]. Published: 18 December 2020. Last updated: 25 January 2024.
11. Opvolging en revalidatie van patiënten met aanhoudende klachten na COVID-19 in de eerste lijn. Ebpracticenet. KU Leuven | Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn (Worel). Bijgewerkt door producent: 20/02/2023.
12. Haute Autorité de Santé. Symptômes prolongés suite à une Covid-19 de l'adulte - Diagnostic et prise en charge. Mis en ligne le 12 févr. 2021 - Mis à jour le 21 avr. 2023.