

Nut van niet-medicamenteuze interventies voor patiënten met hartfalen en gedaalde ejectiefractie?

Referentie

Li Y, He W, Jiang J, et al. Non-pharmacological interventions in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and network meta-analysis. Arch Phys Med Rehabil 2024;105:963-74. DOI: 10.1016/j.apmr.2023.07.004

Duiding

Karen Uvin, kinesitherapeut AZORG Aalst-Asse en eigen multidisciplinaire groepspraktijk
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het effect van niet-medicamenteuze interventies in vergelijking met gebruikelijke zorg op de inspanningscapaciteit, de functionele capaciteit en de linkerventrikel-ejectiefractie bij patiënten met hartfalen en verminderde ejectiefractie?

Achtergrond

Voor patiënten met hartfalen zijn er meerdere niet-medicamenteuze interventies beschikbaar: aerobe training en krachttraining (1-11), relaxatietherapie, ademspiertraining (12,13), evenwichtsoefeningen (14), educatie en voedingsadviezen (14-16). De resultaten van een in Minerva besproken Cochrane systematische review toonden aan dat hartrevalidatie resulteert in een klinische verbetering van de gezondheidsgebonden kwaliteit van leven en in een daling van het risico van ziekenhuisopname bij patiënten met hartfalen (1,2). Een RCT, eveneens besproken in Minerva, vond bij patiënten met hartfalen en bewaarde ejectiefractie geen klinisch relevant verschil met intensieve intervaltraining en matige continue training in vergelijking met gewone fysieke activiteit (3,4). Een meta-analyse toonde aan dat intervaltraining effectiever is voor linkerventrikel-ejectiefractie en linkerventrikel-eind-diastolische druk (7). Krachttraining als aanvulling op duurtraining zou de levenskwaliteit en de spierfunctie extra verbeteren (9,10). Daarnaast werden bij uiteenlopende vormen van beweging positieve effecten op depressiviteitsklachten gerapporteerd (10,11). Ook ademspiertraining lijkt zinvol voor patiënten met een verminderde ademspierkracht of met een ventilatoire beperking (12,13). Toch bemoeilijken een grote variatie in trainingsmodaliteiten, zoals frequentie, intensiteit, type en tijd (de zogenaamde FITT-principes) (17,18,19,20) en uiteenlopende meetresultaten (9,17,21) de interpretatie van de resultaten. Bovendien is de bewijskracht in meerdere studies beperkt (5,6,12,17), wat het belang van verder onderzoek onderstreept (14).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en netwerk meta-analyse.

Geraadpleegde bronnen:

- PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials; tot 22 april 2023
- referentielijsten van geïncludeerde studies.

Geselecteerde studies:

- inclusiecriteria: RCT's die het effect onderzoeken van niet-medicamenteuze interventies met een duur van minimaal 4 weken in vergelijking met gebruikelijke zorg (zoals wachtlijst met patiënten die hun originele behandeling verderzetten tijdens de studie) en andere niet-medicamenteuze behandelingen, patiënten ouder dan 18 jaar met een bevestigde diagnose van stabiel hartfalen en verminderde ejectiefractie $\leq 40\%$
- uiteindelijke inclusie van 82 RCT's die het effect van niet-medicamenteuze interventies onderzochten: continue aerobe training met lage, matige, hoge, lage tot matige of matige tot

hoge intensiteit; hoge intensiteit aerobe interval training; weerstandstraining met matige intensiteit of hoge intensiteit, inspiratoire spierkrachttraining (inademen tegen weerstand); yoga; hydrotherapie (aerobe oefeningen aan lage tot hoge intensiteit in verwarmd zwembad), functionele elektrostimulatie (FES), niet-invasieve ventilatie (geassisteerde beademing met ventilator of ballon); gezondheidseducatie (via brochures, lezingen, bijscholingen), cognitieve gedragstherapie, adviezen voor zout- en/of waterrestrictie; in 15 studies ging het om een enkelvoudige interventie en in 11 studies combineerde men 2 of 3 interventies; de interventies werden meestal tweemaal per week toegepast.

Bestudeerde populatie:

- uiteindelijke inclusie van 4 574 personen (15 tot 850 per studie); mediaan bedroeg de gemiddelde leeftijd 59,7 jaar, de BMI 27,5kg/m²; er waren mediaan 18% vrouwen en er was een mediane follow-up van 12 weken
- exclusie van patiënten met een NYHA klasse 4 of onstabiele vitale parameters, beperkte mobiliteit, en ernstig primair long-, nier- of leverlijden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: inspanningscapaciteit (toename **VO2piek**), functionele inspanningscapaciteit (toename **6 minuten wandeltest (6MWT)**), systolische hartfunctie (toename linkerventriekel ejectiefraction)
- secundaire uitkomstmaten: levenskwaliteit (gemeten met **Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLHFQ)**), rusthartslag, N-terminaal pro-B-type natriuretisch peptide (NT-proBNP)
- random effects meta-analyse met directe vergelijkingen
- random effects netwerkmeta-analyse
- resultaten uitgedrukt in gewogen gemiddeld verschil (WMD) met 95% betrouwbaarheidsinterval (95% BI).

Resultaten

- van de primaire uitkomstmaten:
 - voor VO2piek:
 - de VO2piek was statistisch significant hoger voor 11 van de 16 interventies (waarvan 3 gecombineerd) versus gebruikelijke zorg (53 studies met N=1 tot N=14 afhankelijk van de directe vergelijking)
 - hoge zekerheid van bewijs voor het positieve effect van continue aerobe training met hoge intensiteit, continue aerobe training met matige tot hoge intensiteit en voor hoge intensiteit aerobe interval training (*zie tabel*)
 - matige zekerheid van bewijs voor het positieve effect van continue aerobe training met matige intensiteit en voor inspiratoire spierkrachttraining (*zie tabel*)
 - lage zekerheid van bewijs voor het positieve effect van weerstandstraining met matige intensiteit en FES (*zie tabel*)
 - zeer lage zekerheid van bewijs voor het positieve effect van aerobe continue training met lage intensiteit, weerstandstraining met hoge intensiteit en yoga (*zie tabel*)
 - geen statistisch significant effect van gezondheidseducatie (matige zekerheid van bewijs), van continue aerobe training met lage tot matige intensiteit en van hydrotherapie (zeer lage kwaliteit van bewijs) (*zie tabel*)
 - voor 6 van de 7 combinaties was er een statistisch significante toename van VO2piek in vergelijking met gebruikelijke zorg (kwaliteit van bewijs variërend van zeer laag, laag tot matig)
 - voor 6 minuten wandeltest (6MWT):

- statistisch significant langere afstand voor 2 van de 10 interventies (waarvan 2 gecombineerd) versus gebruikelijke zorg (19 studies met N=1 tot N=3 afhankelijk van de directe vergelijking)
- matige zekerheid van bewijs voor het effect van hoge intensiteit aerobe intervaltraining en van continue aerobe training met hoge intensiteit (*zie tabel*)
- geen statistisch significant effect van continue aerobe training met matige intensiteit (hoge zekerheid van bewijs), gezondheidseducatie en FES (matige zekerheid van bewijs), hydrotherapie (lage zekerheid van bewijs), weerstandstraining met matige intensiteit en zoutrestrictie (zeer lage zekerheid van bewijs) (*zie tabel*)
- voor 2 van de 6 combinaties was er een statistisch significante toename van 6MWT in vergelijking met gebruikelijke zorg (kwaliteit van bewijs variërend van zeer laag, laag tot matig)
- voor linkerventrieklejectiefractie (LVEF)
 - statistisch significant meer verbetering van LVEF voor 5 van de 13 interventies (waarvan 2 gecombineerd) versus gebruikelijke zorg (30 studies met N=1 tot N=6 afhankelijk van de directe vergelijking)
 - hoge zekerheid van bewijs voor continue aerobe training met hoge intensiteit (*zie tabel*)
 - matige zekerheid van bewijs voor hoge intensiteit aerobe intervaltraining, (*zie tabel*)
 - zeer lage zekerheid van bewijs voor yoga en weerstandstraining met matige intensiteit (*zie tabel*)
 - geen statistisch significant effect van continue aerobe training met matige tot hoge intensiteit, van continue aerobe training met matige intensiteit en inspiratoire spierkrachttraining (matige zekerheid van bewijs), continue aerobe training met lage intensiteit (lage zekerheid van bewijs), weerstandstraining met hoge intensiteit, FES en niet-invasieve ventilatie (zeer lage zekerheid van bewijs) (*zie tabel*)
 - voor 1 van de 5 combinaties was er een statistisch significante toename van LVEF in vergelijking met gebruikelijke zorg (kwaliteit van bewijs variërend van zeer laag tot matig)
- van de secundaire uitkomstmaten:
 - levenskwaliteit (schaal van 0 tot 105; hogere score = lagere levenskwaliteit)
 - statistisch significant meer verbetering van levenskwaliteit voor 5 van de 10 interventies (waarvan 2 gecombineerd) versus gebruikelijke zorg (25 studies met N=1 tot N=4 afhankelijk van de directe vergelijking)
 - statistisch significante verbetering voor hoge intensiteit aerobe interval training (-11,96 met 95% BI van -17,51 tot -6,35; hoge zekerheid van bewijs), continue aerobe training met matige (-8,53 met 95% BI van -14,20 tot -3,11; matige zekerheid van bewijs) en hoge (-17,26 met 95%BI van -22,81 tot -11,54; matige zekerheid van bewijs) intensiteit, inspiratoire krachttraining (-18,92 met 95% BI van -29,99 tot -7,80; lage zekerheid van bewijs) en FES (-7,99; 95% BI van -14,18 tot -1,65; matige zekerheid van bewijs)
 - voor 4 van de 5 combinaties was er een statistisch significante verbetering van levenskwaliteit in vergelijking met gebruikelijke zorg (kwaliteit van bewijs variërend van zeer laag tot matig)
 - rusthartslag (slagen per minuut)
 - statistisch significante lagere rusthartslag voor 5 van de 12 interventies (waarvan 4 gecombineerd) versus gebruikelijke zorg (24 studies met N=1 tot N=6 afhankelijk van de directe vergelijking)
 - statistisch significante verbetering voor continue aerobe training met hoge intensiteit (-8,20 met 95% BI van -13,32 tot -3,05; matige zekerheid van bewijs) en yoga (-10,58 met 95% BI van -16,80 tot -4,33; zeer lage zekerheid van bewijs)

- voor geen enkele van de 7 combinaties was er een statistisch significante verlaging van de rusthartslag in vergelijking met gebruikelijke zorg (kwaliteit van bewijs variërend van zeer laag tot matig)
- NT-proBNP (concentratie in het bloed)
 - statistisch significante lagere NT-proBNP voor 2 van de 5 interventies (waarvan 1 gecombineerd) versus gebruikelijke zorg (9 studies met N=1 tot N=5 afhankelijk van de directe vergelijking)
 - statistisch significante verbetering met continue aerobe training met hoge intensiteit (-600,96 met 95% BI van -902,93 tot -404,52; matige zekerheid van bewijs) en yoga (-1797,38 met 95% BI van -2560,56 tot -1047,00; lage zekerheid van bewijs)
 - geen daling van NT-proBNP voor de enige combinatie (zeer lage zekerheid van bewijs).

Tabel. Gewogen gemiddelde toename van VO₂piek, 6MWT en LVEF van enkelvoudige interventies versus gebruikelijke zorg op basis van de netwerkmeta-analyse.

Interventie	Toename VO ₂ piek (ml/kg/min) (95% BI)	Toename 6MWT (m)	Toename LVEF (%)
continue aerobe training met lage intensiteit	2,90 (0,75 tot 5,05)		
continue aerobe training met matige intensiteit	2,12 (1,44 tot 2,80)		NS
continue aerobe training met hoge intensiteit	3,48 (2,84 tot 4,12)	49,77 (19,75 tot 86,25)	2,83 (1,40 tot 4,09)
continue aerobe training met lage tot matige intensiteit	NS		
continue aerobe training met matige tot hoge intensiteit	3,21 (1,81 tot 4,61)	NS	NS
hoge intensiteit aerobe interval training	3,14 (2,23 tot 4,02)	68,55 (36,41 tot 110,47)	6,28 (3,88 tot 8,77)
weerstandstraining met matige intensiteit	2,84 (0,64 tot 4,99)	NS	7,18 (4,48 tot 11,25)
weerstandstraining met hoge intensiteit	3,70 (0,94 tot 6,51)		NS
inspiratoire spierkrachttraining	2,63 (1,57 tot 3,69)		NS
yoga	3,89 (1,44 tot 6,38)		7,86 (4,48 tot 11,25)
hydrotherapie	NS	NS	
FES	1,70 (0,35 tot 3,06)	NS	NS
niet-invasieve ventilatie			NS
gezondheidseducatie	NS	NS	
zoutrestrictie		NS	

Legende: groen: hoge zekerheid van bewijs, geel: matige zekerheid van bewijs, rood: lage zekerheid van bewijs.

Besluit van de auteurs

Zowel hoge intensiteit aerobe interval training als continue aerobe training met hoge intensiteit waren de meest effectieve enkelvoudige niet-medicamenteuze interventies voor hartfalen met verminderde ejectiefractie. Continue aerobe training met matige intensiteit in combinatie met matig intensieve weerstandstraining verbeterde de VO₂piek, de 6-minutenwandelfstand en de levenskwaliteit.

Financiering van de studie

National Natural Science Foundation of China, Natural Science Foundation of Gansu Province, en Lanzhou Philosophy and Social Science Planning Program.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflicten.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze systematische review en netwerkmeta-analyse is methodologisch correct opgezet. De selectie van artikels gebeurde door twee onafhankelijke onderzoekers. Bij onenigheid werd een derde auteur betrokken bij de discussie. De in- en exclusiecriteria, alsook de uitkomstmaten zijn duidelijk gedefinieerd. Twee onafhankelijke onderzoekers extraheerden relevante studiekekenmerken (zoals leeftijd, geslacht, BMI, studiegrootte, duur en frequentie van de interventies, proportie NYHA-klasse III patiënten en bewoners van zorginstellingen). Interventies zoals aerobe training en zout- of vochtrestrictie waren beter omschreven dan andere interventies zoals inspiratoire spierkrachttraining, yoga of hydrotherapie. Hierbij ontbraken vaak essentiële FITT (Frequentie, Intensiteit, Tijd, Trainingstype)-componenten. Het risico van bias werd door twee onafhankelijke onderzoekers beoordeeld met de Cochrane Risk of Bias Tool. Aan 14 studies werd globaal een hoog risico van bias en aan 16 studies een laag risico van bias toegekend. Voor meer dan de helft van de studies was er onduidelijkheid over concealment of allocation (selectiebias). In bijna 80 tot 90% van de studies was er onduidelijkheid over respectievelijk blinding van effectbeoordelaars (detectiebias) en van deelnemers en personeel (performance bias). Dat maakt dat de zekerheid van bewijs voor veel resultaten laag tot zelfs zeer laag uitvalt.

Voor de meta-analyses werd het random effects model gebruikt wat een terechte keuze is gezien de sterke klinische heterogeniteit van de geïnccludeerde studies. Omdat er weinig directe vergelijkingen waren tussen verschillende vormen van aerobe training vonden de onderzoekers het nuttig om naast een gewone meta-analyse ook een netwerkmeta-analyse uit te voeren. We kunnen ons echter de vraag stellen of de studies voldoende homogeen waren om een netwerkmeta-analyse te kunnen uitvoeren (22). Met de **node-splitting methode** kon men wel geen inconsistentie tussen directe en indirecte vergelijkingen aantonen. Ook kon men met regressieanalyses geen invloed van factoren (zoals leeftijd, BMI, geslacht, NYHA-klasse, studieduur en studiegrootte) op de resultaten van de netwerkmeta-analyse aantonen. De onderzoekers voerden sensitiviteitsanalyses door enerzijds studies met hoog risico van bias en anderzijds studies in zorginstellingen uit te sluiten. Dit leverde geen andere resultaten op. De funnel plots konden geen publicatiebias aantonen.

Beoordeling van de resultaten

De gekozen uitkomstmaten zijn klinisch relevant, maar harde eindpunten zoals ziekenhuisheropnames en mortaliteit ontbreken. De afwezigheid van krachtmetingen (zoals handknijpkracht of quadricepskracht) bij krachttraining en van toename in inspiratoire spierkracht bij inspiratoire spierkrachttraining is een gemiste kans, gezien deze eindpunten wel klinisch relevant zijn. Voor VO₂piek stelden de auteurs een minimaal klinisch relevant verschil voorop van 1ml/kg/min, voor de 6 minutenwandelttest van 45 meter, voor de LVEF van 4,7% en voor levenskwaliteit 8,2 punten. Voor de meeste statistisch significante verschillen wordt deze drempel ook bereikt. Door de onderrapportering van ongewenste effecten kunnen we de kosten-baten van deze interventies echter onvoldoende inschatten.

De externe validiteit van deze netwerkmeta-analyse omvat enkele beperkingen. De gemiddelde leeftijd en de BMI van de bestudeerde populaties zijn representatief voor de algemene populatie van personen met hartfalen met verminderde ejectiefractie. Maar, slechts 18% van de deelnemers was vrouw, wat de extrapolatie naar vrouwelijke patiënten beperkt. Ook patiënten met NYHA klasse IV werden uitgesloten, waardoor de resultaten enkel toepasbaar zijn op milde tot matige hartfalen (klasse I-III). De interventies varieerden sterk in duur en intensiteit. Zoals eerder

aangehaald, waren de FITT (Frequentie, Intensiteit, Tijd, Trainingstype)-parameters niet voor alle interventies volledig gespecificeerd. Er rijzen bovendien vragen over de nauwkeurigheid van het bepalen van trainingsintensiteit op basis van een percentage van de VO₂piek of hartslagreserve (zoals in deze studie gedaan). Onderzoek toont namelijk aan dat deze methoden niet altijd overeenkomen met de effectieve hartslagzones die bepaald zijn op basis van ventilatoire drempels (19,23). Ook is er onvoldoende uniformiteit op vlak van supervisie, wat de toepasbaarheid in verschillende zorgcontexten bemoeilijkt. De variatie in follow-up, die bovendien meestal vrij kort was, maakt het bovendien moeilijk om langetermijneffecten betrouwbaar in te schatten.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Internationale richtlijnen, waaronder de Amerikaanse (24), Europese (9,25,26) en de vernieuwde KNGF-richtlijnen van 2024 (27), adviseren een combinatie van aerobe training en krachttraining, eventueel aangevuld met inspiratoire spierkrachttraining en evenwichtstraining. Een minimale programmaduur van 12 weken is aanbevolen. De trainingsintensiteit wordt afgestemd op de NYHA-klasse, met een voorzichtige opbouw bij klasse IV. Hoge intensiteit aerobe intervaltraining is een veilig alternatief voor stabiele patiënten met laag risico en toont betere effecten op de VO₂piek. KNGF adviseert 3 tot 5 sessies/week aerobe training (aan 50-80% VO₂piek) of via hoge intensiteit aerobe intervaltraining (4x4 min aan 80-90%, met actieve rust). Krachttraining wordt 2 tot keer/week aanbevolen aan 30-80% van 1RM. Inspiratoire spierkrachttraining is nuttig bij verlaagde ademhalingskracht (Pi max <70%) en wordt 3 tot 4 keer/week toegepast aan 20-40% Pi max. De aanbeveling hartfalen van WOREL raadt matig intensieve duurtraining (70-80% VO₂piek) en dynamische krachttraining aan om perifere spierkracht te versterken, dyspnoe te verminderen en hartfunctie te verbeteren. Afstemming op trainingshartslag en BORG-score blijft essentieel (28).

Besluit van Minerva

Deze systematische review en netwerkmeta-analyse toont aan dat hoog intensieve duur- en intervaltraining bij patiënten met hartfalen met verminderde ejectiefractie een significante verbetering geven in VO₂piek, 6MWD en levenskwaliteit. Hoge intensiteit aerobe intervaltraining was de meest effectieve interventie voor LVEF en 6MWD. De methodologische kwaliteit van de analyse is degelijk, maar de onderliggende studies vertonen aanzienlijke klinische heterogeniteit op vlak van interventies en populaties. Hoewel deze meta-analyse waardevolle inzichten biedt in niet-medicamenteuze interventies bij hartfalen met verminderde ejectiefractie, blijft er daarom voorzichtigheid geboden bij extrapolatie naar de algemene klinische praktijk. Ook al worden de huidige richtlijnen bevestigd, blijven goed uitgevoerde studies met gedetailleerde rapportering nodig om de klinische toepasbaarheid verder te onderbouwen.

Referenties zie website