

Vermindert multidomeinrevalidatie cardiovasculaire sterfte en ziekenhuisopnames na een myocardinfarct bij oudere personen?

Referentie

Tonet E, Raisi A, Zagnoni S, et al. Multidomain rehabilitation for older patients with myocardial infarction. N Engl J Med 2025;393:973-82. DOI: 10.1056/NEJMoa2502799

Duiding

Leen De Coninck, ergotherapeut-gerontoloog, methodologisch expert WOREL.
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is na één jaar het effect van multidomeinrevalidatie in vergelijking met reguliere zorg op cardiovasculaire sterfte en ziekenhuisopnames bij oudere personen die recent een myocardinfarct doormaakten?

Achtergrond

In 2020 werd de incidentie van een acuut myocardinfarct in België geschat op 136 diagnoses per 100 000 inwoners, met een levend ontslag uit het ziekenhuis in 95% van de gevallen. Het hoogste aantal zag men bij mannen van 70 tot 74 jaar en bij vrouwen van 85 tot 89 jaar (1). Myocardinfarct blijft dan ook een belangrijke oorzaak van mortaliteit en morbiditeit bij oudere personen (2). Het belang van hartrevalidatie om het risico van een nieuw myocardinfarct te voorkomen is aangetoond (3,4). Maar, traditionele hartrevalidatie kampt vaak met een lage therapietrouw en vroegtijdige uitval, vooral bij oudere personen (5). Omdat deze uitval gepaard gaat met een verdubbeling van het risico van een nieuwe cardiovasculaire gebeurtenis of overlijden (6) lijkt het zeer relevant om bij ouderen te zoeken naar aangepaste vormen van hartrevalidatie die rekening houden met meerdere domeinen (7).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria:
 - personen 65 jaar of ouder
 - opgenomen voor ofwel ST-segment elevatie myocardinfarct (STEMI)* of non-ST-segment elevatie myocardinfarct (NSTEMI)
 - na succesvolle coronaire revascularisatie
 - score van 4 tot 9 op de **Short Physical Performance Battery (SPPB)** tijdens een bezoek 1 maand na ontslag uit het ziekenhuis
- exclusiecriteria:
 - meervatslijden of linkerhoofdstamlijden
 - geplande percutane coronaire revascularisatie
 - niet-cardiovasculaire comorbiditeit met een levensverwachting <1 jaar
 - elke reden die een opvolging van 1 jaar onmogelijk maakt
 - ernstig aorta- of mitraliskleplijden
 - ejectiefractie <30%
 - **chronisch hartfalen NYHA III-IV**
 - ernstige cognitieve achteruitgang (**SPMSQ** <4)
 - geen fysieke activiteit kunnen verrichten wegens lichamelijke beperking
- uiteindelijke inclusie van 512 personen met een mediane leeftijd van 80 jaar (IQR 75-84 jaar), 36% vrouwen, gerekruteerd in 7 centra in de Italiaanse regio Emilia-Romagna; ruim 85% had hypertensie, 60% dyslipidemie, 25% diabetes en 15% was roker.

* Het ST-segment is het gedeelte van het ECG tussen het einde van het QRS-complex en het begin van de T-golf. Een elevatie van dit segment wijst meestal op een volledige afsluiting van een kransslagader, wat een ernstige vorm van hartinfarct is.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde gecontroleerde studie met 2:1 toewijzing aan twee studiearmen 1 maand na het doormaken van een acuut myocardinfarct:

- multidomeinrevalidatie (n=342) bestaande uit
 - aanpak volgens de huidige richtlijnen van cardiovasculaire risicofactoren (rookstop; controle van bloeddruk, lipidenprofiel en glykemie) door een arts
 - dieetplan individueel aangepast aan de voedingsstatus
 - oefenprogramma bestaande uit 6 gesuperviseerde individuele oefensessies (30, 60, 90, 180, 270 en 360 dagen na ontslag uit het ziekenhuis) gecombineerd met geïndividualiseerde thuisoefeningen; de oefeningen bestonden uit evenwichts- en functionele krachtoefeningen voor onder- en bovenbenen en uit minstens 20 minuten matig wandelen minstens vier keer per week; de intensiteit van het oefenprogramma werd geïndividualiseerd op basis van de resultaten van de 1 km-loopband-wandeltest en aangepast op basis van de prestaties tijdens de oefensessies
- reguliere zorg (n=170) versterkt met een eenmalige persoonlijke 30 minuten durende adviesessie op 1 maand na ontslag uit het ziekenhuis met als doel therapietrouw te bevorderen; men maakte hierbij gebruik van educatief materiaal met gestandaardiseerde aanbevelingen omtrent dieet, rookstop, en fysieke activiteit
- follow-up van fysiek functioneren, levenskwaliteit en ongewenste effecten tijdens opvolgbezoeken op 6 en 12 maanden en daarna jaarlijks bij artsen die blind waren voor de toewijzing.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: samengesteld eindpunt van cardiovasculair overlijden of ongeplande hospitalisatie met een cardiovasculaire oorzaak binnen een jaar na randomisatie
- secundaire uitkomstmaten:
 - afzonderlijke componenten van het samengesteld eindpunt
 - globale mortaliteit
 - ongeplande hospitalisatie voor hartfalen
 - myocardinfarct, coronaire revascularisatie, CVA en bloedingen **BARC**-type 3-5
 - fysiek functioneren op 6 maanden en 1 jaar, gemeten met de SPPB, 1 km loopbandtest en handknijpkracht
 - levenskwaliteit op 6 maanden en 1 jaar, gemeten met de **EuroQol 5-Dimension 5-Level questionnaire**
- statistische analyse gebeurde volgens intention to treat met de **Kaplan-Meier-curve** en het **Fine-Gray hazards model** waarbij de **proportional-hazards aanname** getest werd met **Schoenfeld residuen**
- met forest plots onderzocht men de consistentie van het effect van de interventie op de primaire uitkomstmaat in vooraf gespecificeerde subgroepen.

Resultaten

- van de primaire uitkomstmaat: het samengesteld eindpunt kwam voor bij 12,6% van de patiënten in de interventiegroep versus bij 20,6% in de controlegroep; wat neerkwam op een HR 0,57 met 95% BI van 0,36 tot 0,89; p=0,01
- van de secundaire uitkomstmaten:
 - ongeplande hospitalisatie met een cardiovasculaire oorzaak kwam voor bij 9,1% van de patiënten in de interventiegroep en bij 17,6% van de patiënten in de controlegroep; wat neerkwam op een HR 0,48 met 95% BI van 0,29 tot 0,79

- er was geen statistisch significant verschil in cardiovasculair overlijden tussen de interventiegroep (4,1% van de patiënten) en de controlegroep (5,9% van de patiënten)
- er was geen statistisch significant verschil in globale mortaliteit, myocardinfarct, coronaire revascularisatie, CVA en bloedingen **BARC**-type 3-5
- ongeplande hospitalisatie wegens hartfalen kwam voor bij 1,5% van de patiënten in de interventiegroep versus bij 7,1% van de patiënten in de controlegroep; wat neerkwam op een HR 0,20 met 95% BI van 0,07 tot 0,56
- statistisch significante verbetering van fysiek functioneren in de interventiegroep versus de controlegroep na 6 en 12 maanden; mediaan verschil van +2 punten (95% BI van 1 tot 3) na 6 maanden en van +2 punten (95% BI van 2 tot 3) na 1 jaar op de SPPB
- geen statistisch significant verschil in levenskwaliteit tussen beide groepen na 6 en 12 maanden.

Besluit van de auteurs

Multimodale revalidatie bij oudere personen met verminderd fysiek functioneren één maand na het doormaken van een myocardinfarct resulteerde na één jaar in een lagere incidentie van cardiovasculair overlijden of ongeplande cardiovasculaire hospitalisatie in vergelijking met reguliere zorg

Financiering van de studie

Gefinancierd door het Italian Health Ministry; deze had geen rol in het onderzoeksdesign, collectie, analyse en interpretatie van de data, noch in het voorbereiden van het manuscript.

Belangenconflicten van de auteurs

Er werden geen belangenconflicten gemeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Het protocol van deze RCT werd vooraf gepubliceerd (8). Op basis van de resultaten van een pilotstudie verwachtten de onderzoekers een primaire uitkomst bij 25% van de patiënten in de controlegroep en een relatieve risicoreductie van minstens 40% in de interventiegroep (9). Rekening houdend met een uitval van 5% berekenden ze hieruit een vereiste steekproefgrootte van 456 deelnemers om met een power van 80% de superioriteit van de interventie tegenover reguliere zorg aan te tonen. Met de inclusie van 512 deelnemers kon men hieraan voldoen. **Selectiebias** werd voorkomen door de randomisatie uit te voeren met een centraal webgebaseerd systeem. Een door de computer gegenereerde randomisatielijst stratificeerde naargelang studiecentrum, geslacht, klinische presentatie en score op de Short Physical Performance Battery (SPPB). Er werd gezorgd voor een geblindeerde toewijzing aan de studiearmen (concealment of allocation). De onderzoekers waren niet in de mogelijkheid om de home-based activiteiten te monitoren. Hierdoor is **performance bias** niet uitgesloten. De onderzoekers deden wel een poging om **detectiebias** te voorkomen door de opvolgbezoeken te plannen bij artsen die niet betrokken waren bij de randomisatie. Maar, het is niet uitgesloten dat patiënten tijdens de follow-up hun toewijzing aan de interventie- of de controlegroep zelf meedeelden. De toekenning van de klinische gebeurtenissen gebeurde dan wel weer door een onafhankelijk evaluatiecomité dat niet op de hoogte was van de toewijzing. Het aantal ontbrekende gegevens was minimaal, waardoor we ervan kunnen uitgaan dat het ontbreken van gegevens ad random gebeurde. Er is dus vermoedelijk geen sprake van **attrition bias**.

De onderzoekers deden terecht een intention-to-treatanalyse die rekening hield met de therapietrouw en daardoor meer aansloot bij de klinische praktijk. Voor de analyse gebruikte men het Fine-Gray hazards model. Dat is een terechte keuze aangezien de aanwezigheid van concurrerende risico's bij de uitkomstmeting. Zo zou men overlijden door een niet-cardiale oorzaak als een concurrerend risico voor cardiovasculair overlijden kunnen beschouwen. Als men tijdens de follow-up sterft door een niet-cardiale oorzaak kan men namelijk niet meer sterven door een cardiale oorzaak (men kan maar eenmaal sterven). Hadden de statistici hiervoor niet gecorrigeerd, was een onderschatting van het

risico van cardiovasculair overlijden mogelijk geweest. Voorts controleerde men ook of de hazard ratio's constant bleven in de tijd (proportional-hazards aanname) met Schoenfeld-residuen. De betrouwbaarheidsintervallen werden wel niet gecorrigeerd voor multiple testing. Dat doet de kans op vals-positieve bevindingen toenemen wanneer men meerdere uitkomsten of subgroepen analyseert. Bovendien mag men de breedte van de betrouwbaarheidsintervallen dan evenmin gebruiken om de ware effectgrootte in te schatten. Hiermee moeten we zeker rekening houden bij de interpretatie van de resultaten. Tot slot vermelden we dat alle resultaten correct gerapporteerd zijn en dat **rapporteringsbias** uitgesloten is.

Beoordeling van de resultaten

Deze studie toont aan dat multidomeinrevalidatie leidt tot een statistisch significante daling van cardiovasculaire sterfte en ongeplande hospitalisaties. De extra educatie die de reguliere zorg in de controlegroep verstrekke, zou het effect van de interventie nog kunnen onderschat hebben. Behalve de functionele winst, die evenzeer in deze studie wordt aangetoond, zou een multidomeinrevalidatie dus ook levensverlengend en zorgkostenbesparend kunnen zijn. We moeten echter wel aanhalen dat de winst op vlak van cardiovasculaire en globale mortaliteit niet statistisch significant was. Mogelijk was de follow-up te kort om op dat vlak een effect te kunnen aantonen. Ook op vlak van levenskwaliteit kunnen we momenteel niets concluderen. Anderzijds is het nog belangrijk om te vermelden dat er geen verschil in ongewenste effecten is aangetoond. De componenten van de multidomeinrevalidatie zijn beschikbaar in België, waardoor het haalbaar is om de interventie te implementeren in de Belgische zorgcontext. Het is echter niet mogelijk om de bijdrage van de verschillende componenten correct in te schatten. De toepasbaarheid van de interventie bij personen met ernstige cognitieve beperkingen is onzeker omdat deze groep werd uitgesloten. De resultaten gelden ook alleen voor personen die een acuut myocardinfarct met een maand overleefden.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Er zijn nog geen Belgische richtlijnen aangaande de revalidatie na een acuut myocardinfarct. Volgens de NICE-richtlijn acute coronaire syndromen (2020) zou men aan alle mensen (ongeacht hun leeftijd) na het doormaken van een acuut myocardinfarct een revalidatieprogramma met een bewegingscomponent moeten aanbieden (10). Wanneer iemand hart- of andere klinische aandoeningen heeft die kunnen verergeren tijdens het bewegen of sporten, moeten deze indien mogelijk eerst worden behandeld vooraleer het oefenonderdeel van hartrevalidatie wordt aangeboden. Voor sommige mensen kan het bewegingsgedeelte worden aangepast door een gekwalificeerde zorgprofessional. Ook mensen met een gestabiliseerde verlaagde ejectiefractie van de linkerventrikel kunnen veilig deelnemen aan het oefenonderdeel van hartrevalidatie. Daarnaast verstrekt deze richtlijn adviezen om de therapietrouw te doen toenemen, zoals niet oordelen, informeren en oefeningen op maat aanbieden.

Besluit van Minerva

Deze gerandomiseerde gecontroleerde studie toont een daling van de samengestelde uitkomstmaat van overlijden en ongeplande ziekenhuisopnames met multidomeinrevalidatie versus reguliere zorg bij oudere personen na het doormaken van een myocardinfarct. Ze is methodologisch correct uitgevoerd. Alleen performance- en detectiebias kunnen niet met zekerheid uitgesloten worden. Ook het niet corrigeren voor multiple testing bemoeilijkt de interpretatie van de resultaten. Er is zeker nog onderzoek nodig op lange termijn om definitieve uitspraken te kunnen doen over het effect op (cardiovasculaire) mortaliteit en levenskwaliteit.

Referenties: zie website