



Optimale intensiteit en tijdsduur van gangrevalidatie bij chronische CVA-patiënten?

Referentie

Boyne P, Billinger SA, Reisman DS, et al. Optimal intensity and duration of walking rehabilitation in patients with chronic stroke: a randomized clinical trial. JAMA neurol 2023;80:342-51. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.0033

Duiding

Valentin Schroyen, Kinesithérapie en Motorische Revalidatie ; Wetenschappelijke Vereniging van Vlaamse Kinesitherapeuten. Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Is 4, 8 of 12 weken hoge intensiteit intervaltraining (HIIT) werkzamer dan matige intensiteit aerobe training (MAT) om het stapvermogen bij chronische CVA-patiënten te verhogen?

Achtergrond

Door de dalende mortaliteit post-CVA zien we een toename van de prevalentie van personen met beperkingen als gevolg van een cerebrovasculair accident (CVA) (1). Ongeveer 25% van de patiënten dat een CVA overleeft, is niet in staat om 3 maanden later zelfstandig te stappen (2). De meeste patiënten die wel opnieuw zelfstandig kunnen stappen, vertonen in de chronische fase (na 6 maanden) nog beduidende gangproblemen zoals een afname van de stapsnelheid en de stapafstand. Dit zijn twee factoren die naast het zelfstandig stappen en de kwaliteit van stappen, zowel in onderzoek als in de praktijk beschouwd worden als belangrijke uitkomstmaten voor het herwinnen van de normale dagelijkse activiteiten (2-4). Zowel de neuromotorische stoornissen als de aerobe deconditionering liggen aan de basis van deze gangproblemen en kunnen door taakspecifieke gangrevalidatie verbeterd worden (3,4). Meerdere reviews tonen het belang aan van de tijdsduur en de intensiteit van de oefentherapie als doseringsparameters voor het bekomen van een optimaal effect, maar er is nog geen eenduidigheid over de meest effectieve instelling van deze parameters (5-7).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: volwassenen tussen 40 en 80 jaar; met een eerste CVA dat 6 maanden tot 5 jaar eerder plaatsvond; een stapsnelheid van $\leq 1,0$ m/s ($\leq 3,6$ km/u); 10 m kunnen stappen zonder hulp van derden maar eventueel wel met een hulpmiddel; minstens 3 minuten kunnen stappen op een loopband tegen een minimale snelheid van 0,13 m/s ($\pm 0,5$ km/u); stabiele cardiovasculaire status; in staat zijn om te communiceren met de onderzoekers; in de mogelijkheid zijn om een instructie met een 2-voudige opdracht op te volgen; de geïnformeerde toestemmingsvragen correct kunnen beantwoorden
- exclusiecriteria: ischemie en aritmie niet uit te sluiten met een inspanningstest; significante aritmie of myocardiëmie op ECG tijdens stappen op loopband; hospitalisatie voor cardiale of pulmonaire aandoeningen in de voorbije 3 maanden; implanteerbare pacemaker of defibrillator; ernstige ataxie of neglect; ernstige spasticiteit van het onderste lidmaat; recent middelenmisbruik of ernstige mentale aandoening; onbehandelde majeure depressie post-CVA; reeds deelnemen aan een studie met kinesithérapie of een andere interventiestudie; recente of

geplande (binnen de 4 maanden) botoxinfiltratie van het paretische lidmaat; dropvoet of instabiliteit van het onderste lidmaat zonder gepaste stabiliserende orthese; aanwezigheid van een andere ernstige neurologische aandoening; reeds vóór het CVA niet buitenshuis kunnen stappen; andere medische aandoening die verbetering kan belemmeren of die de veiligheid in het gedrang kan brengen; zwangerschap; eerdere ervaring met snel stappen op een loopband in het voorbije jaar

- uiteindelijke inclusie van 55 deelnemers uit 3 universitaire medische centra in de VS, met een gemiddelde leeftijd van 63 jaar (SD 10), het merendeel mannen (65,5%), die gemiddeld 2,5 jaar (SD1,3) eerder een CVA doormaakten; bij aanvang was de gemiddelde loopafstand op 6 minuten 239 m (SD 132) en de gemiddelde loopsnelheid 0,63 m/s (SD 0,31) (+/-2 km/u (SD 1 km)); 96% had comorbiditeit.

Onderzoeksopzet

Multicenter open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie met geblindeerde effectbeoordelaars, 1:1 gerandomiseerd in twee groepen:

- High-Intensity Interval Training (HIIT) (n=27): een interval staptraining specifiek ontwikkeld voor gangrevalidatie na een CVA, bestaande uit 30 seconden stappen met een maximale veilige snelheid, afgewisseld met rustperiodes van 30 tot 60 seconden, met als doel om een intensiteit te bereiken >60% van de **hartfrequentiereserve (HfR)**
- Moderate-Intensity Aerobic Training (MAT) (n=28): een continue staptraining met een initiële snelheid die overeenkomt met 40% van de HfR; deze intensiteit wordt om de 2 weken verhoogd met 5% van de HfR om – indien getolereerd – tot 60% van de HfR te komen
- gedurende 12 weken kregen beide groepen 3 maal per week een training van 45 minuten, die telkens bestond uit: 1) een opwarming van 3 minuten gelijkvloers stappen met een intensiteit van 30% tot 40% van de HfR, 2) 10 minuten gelijkvloers stappen conform het HIIT- of MAT-protocol, 3) 20 minuten stappen op de loopband conform het HIIT- of MAT-protocol, 4) een periode van 10 minuten gelijkvloers stappen conform het HIIT- of MAT-protocol, en 5) 2 minuten afkoeling tegen een intensiteit van 30% tot 40% van de HfR
- follow-up na 4, 8 en 12 weken training.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: stapvermogen, gemeten met de **6 minuten wandeltest (6 MWT)**
- secundaire uitkomstmaten: zelfgeselecteerde en snelste stapnelheid tijdens de **10 meter looptest**; zelf gerapporteerde vermoeidheid, gemeten met de **Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Fatigue Scale**; aerobe capaciteit, VO₂max
- ongewenste effecten van de training
- analyse volgens intention to treat.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: geen statistisch significant verschil tussen beide groepen na 4 weken training; statistisch significant meer verbetering in de HIIT-groep versus de MAT-groep na 8 weken (58 m met 95% BI van 39 m tot 76 m versus 29 m met 95% BI van 9 m tot 48 m; gemiddeld verschil van 29 m met 95% BI van 5 m tot 54 m; p=0,02) en na 12 weken (71 m met 95% BI van 49 m tot 94 m versus 27 m met 95% BI van 3 m tot 50 m; gemiddeld verschil van 44 m met 95% BI van 14 m tot 74 m; p=0,005)
- secundaire uitkomstmaten:
 - in beide groepen was er na 4, 8 en 12 weken een toename in zelfgeselecteerde stapnelheid, snelste stapnelheid en VO₂max ten opzichte van de basismetingsmeting; deze toename was statistisch significant hoger in de HIIT-versus de MAT-groep voor zelfgeselecteerde stapnelheid en snelste stapnelheid na 4, 8 en 12 weken
 - alleen op 8 weken zag men in de HIIT-groep versus de MAT-groep een statistisch significante afname in de PROMIS Fatigue Scale-T-score (-3,0 met 95% BI van -5,5

- tot -0,5 versus +1,0 met 95% BI van -1,6 tot +3,6; gemiddeld verschil van -4,0 met 95% BI van -7,3 tot -0,7 en $p=0,02$)
- geen verschil in aantal ernstige ongewenste effecten tussen beide groepen; geen ernstige ongewenste effecten die gerelateerd waren aan de interventie.

Besluit van de auteurs

Deze bevindingen geven aan dat trainen met hoge intensiteit een cruciale factor is in gangrevalidatie. Bij patiënten met chronisch CVA resulteerde intensieve staptraining in een significante en betekenisvolle winst in het stapvermogen na 4 weken training, maar minstens 12 weken training was nodig om tot een maximale winst te komen.

Financiering van de studie

Deze studie werd gefinancierd door verschillende subsidies en stichtingen (National Institutes of Health, National Center for Advancing Translational Sciences, National Institute on Aging, en Foundation for Physical Therapy Research Florence P. Kendall Doctoral Scholarship).

Belangenconflicten van de auteurs

Verscheidene auteurs verklaren dat zij belangen hebben.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze open-label RCT bevat een aantal sterke methodologische elementen. Het studieprotocol met de detaillering van het opzet is als supplement toegevoegd en werd op voorhand gepubliceerd (8). Bij de rapportering van de studieopzet volgde men de CONSORT-aanbevelingen (9). Men rekruteerde Amerikaanse deelnemers uit de algemene bevolking via artsen en steungroepen, advertenties, bestaande databases en medische dossiers. Op basis van transparante inclusie- en exclusiecriteria werden potentiële deelnemers uitvoerig gescreend via anamnese, review van het medisch dossier, fysiek onderzoek, verschillende staptesten met of zonder EKG-monitoring. De randomisatie verliep computergestuurd met concealment of allocation. De interventies zijn nauwkeurig beschreven en de onderzoekers die het effect moesten beoordelen waren blind voor de toewijzing. Ook ongewenste effecten werden systematisch gecategoriseerd en beoordeeld door een geblindeerde arts.

Men voerde een intention-to-treat-analyse uit, wat een goede weerspiegeling is van de dagelijkse praktijk. Het gaat weliswaar om een kleine steekproef ($n=55$) maar de grootte werd wel a priori berekend om met een power van 80% een verschil van 20 meter op de 6MWT te kunnen detecteren. Dit minimale klinisch relevante verschil van 20 meter legde men vast op basis van een eerdere studie (10). In een eerdere systematische review bepaalde men een verschil van 14,0 tot 30,5 meter op de 6MWT als klinisch relevant verschil (11). Hierbij ging het echter niet expliciet om CVA-patiënten. In een andere studie die het minimale klinisch relevante verschil onderzocht bij personen post-CVA, kwam men tot een verschil in afstand op de 6MWT van 34 meter tot 44 meter voor personen met een initiële loopsnelheid $<0,40$ m/s en van 71 m tot 130 meter voor personen met een initiële loopsnelheid $>0,40$ m/s (12). Dit laatste komt meer overeen met de deelnemers uit de huidige studie. Voor de powerberekening had men dus mogen uitgaan van een hoger minimaal klinisch relevant verschil. Op 12 weken haalde de HIIT-groep echter wel een verschil van 71 meter ten opzichte van de startwaarde, wat op zich dus als een klinisch relevante verbetering beschouwd kan worden.

Om voldoende power te bekomen waren er 40 deelnemers nodig. Rekening houdend met een uitval van 20% was men van plan om 50 deelnemers te includeren. Dat aantal werd later verhoogd naar 55 om tegemoet te komen aan de verhoogde uitval door de covid-19-pandemie. Uiteindelijk kon men op 12 weken de data van 42 deelnemers verzamelen. Naast de lage studie-uitval was er ook een goede therapietrouw. De deelnemers namen deel aan 1 675 van de 1 980 geplande trainingssessies (84,6%; gemiddeld 30,5 sessies per deelnemer).

Beoordeling van de resultaten

De sterkte van deze studie is dat de gerekruteerde patiënten wat betreft comorbiditeit, stapafstand en stap snelheid (gemiddeld 0,63 m/s) representatief zijn voor CVA-patiënten die na ontslag uit het ziekenhuis of revalidatiecentrum nog beduidende problemen hebben met stapafstand en stap snelheid (0,59 m/s) (3,13), problemen die we ook in de Belgische revalidatiecontext kennen. Trainingsprotocollen met hoge intensiteit zijn nog niet opgenomen in bestaande richtlijnen, maar krijgen in recente onderzoeken en reviews steeds meer aandacht. De optimale vorm en inhoud van deze trainingsprotocollen is onderwerp van actueel onderzoek (7,14). Op basis van de resultaten van de huidige studie is het HIIT-protocol voor deze doelgroep significant beter dan het MAT-protocol voor het stapvermogen van CVA-patiënten. Tevens is dit de eerste studie die aantoont dat de voordelen van het HIIT-protocol versus een MAT-protocol pas optreden vanaf 8 weken en nog verder toenemen over een langere trainingsperiode (van 12 weken). Alhoewel deze studie als doel had om de ideale trainingsintensiteit en trainingsduur te bepalen, vergelijkt men slechts twee graden van intensiteit en een maximale trainingsduur van 12 weken. De nodige tijdsduur voor maximale verbetering kan daardoor niet bepaald worden. Op basis van het huidige onderzoek kan men alleen stellen dat een minimale duur van 12 weken wenselijk is. Maar, mogelijk is er nog meer verbetering mogelijk na een trainingsduur van meer dan 12 weken, of net niet en verwacht men eerder een afkalving. Tevens weten we niet in hoeverre de resultaten van deze studie van toepassing zijn in de subacute fase, en bij patiënten met een lager stapvermogen na CVA. Tot slot is het wetenswaardig of de toegenomen stapafstand en stap snelheid in deze revalidatiesetting (capacity) zich ook vertaalt naar een toename van het stapvermogen in de reële wereld (performance). In een recente review wordt aanbevolen om zeker ook meetinstrumenten te gebruiken die het effect van gangrevalidatie meten op het functioneren in het dagelijkse leven.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Recente richtlijnen (15-19) bevelen taak specifieke locomotorische training aan met een lage tot matige intensiteit, maar geven weinig extra specificaties over de dosering van de therapie. Voor de algemene aerobe training wordt een intensiteit van 40 tot 70% van de maximale zuurstofopname (VO_2max) of hartfrequentiereserve (HRR) aanbevolen. Vanwege de vaststelling dat het algemene activiteitsniveau bij revalidatie zeer laag ligt (20), wordt vooral gepleit voor een toename van het aantal uren dat besteed wordt aan het oefenen (*time on task*) in plaats van het reguliere aantal uren. Tevens wordt gewezen op het gebrek aan het hanteren van een uniforme taal en specificatie betreffende de dosering van de toegepaste trainingsprogramma's. Dit verhindert een goede rapportering en evaluatie van de programma's, en is een uitdaging voor het toekomstige onderzoek (21).

Besluit van Minerva

Deze goed opgezette open-label RCT toont aan dat in de chronische fase na een CVA staptraining met hoge intensiteit (interval) meer verbetering in stapvermogen oplevert dan training met matige intensiteit. Er is een stijgende trend in verbetering merkbaar naarmate de training langer duurt, wat suggereert dat een langdurige training aangewezen is. Studies met langere follow-up (>12 weken) zijn echter nodig om de ideale tijdsduur voor een maximale verbetering te bepalen. Ook is verder onderzoek nodig met grotere steekproeven, met verschillende vormen van het intensieve interval trainingsprotocol, met eventuele subgroepen van CVA-patiënten, alvorens een trainingsprotocol met hoge intensiteit als standaardtherapie te implementeren.

Referenties

1. Stinear CM, Lang CE, Zeiler S, Byblow WD. Advances and challenges in stroke rehabilitation. *Lancet Neurol* 2020;19:348-60. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30415-6

2. Moore SA, Boyne P, Fulk G, et al. Walk the talk: current evidence for walking recovery after stroke, future pathways and a mission for research and clinical practice. *Stroke* 2022;53:3494-505. DOI: 10.1161/STROKEAHA.122.038956
3. Boyne P, Billinger SA, Reisman DS, et al. Optimal intensity and duration of walking rehabilitation in patients with chronic stroke: a randomized clinical trial. *JAMA neurol* 2023;80:342-51. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.0033
4. Kennedy C, Bernhardt J, Churilov L, et al. Factors associated with time to independent walking recovery post-stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92:702-8. DOI: 10.1136/jnnp-2020-325125
5. Lang CE, Lohse KR, Birkenmeier RL. Dose and timing in neurorehabilitation: prescribing motor therapy after stroke. *Curr Opin Neurol* 2015;28:549-55. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000256
6. Bernhardt J, Hayward KS, Dancause N, et al. A stroke recovery trial development framework: consensus-based core recommendations from the second stroke recovery and rehabilitation roundtable. *Int J Stroke* 2019;14:792-802. DOI: 10.1177/1747493019879657
7. Crozier J, Roig M, Eng JJ, et al. High-intensity interval training after stroke: an opportunity to promote functional recovery, cardiovascular health, and neuroplasticity. *Neurorehabil Neural Repair* 2018;32:543-56. DOI: 10.1177/1545968318766663
8. Miller A, Reisman DS, Billinger SA, et al. Moderate-intensity exercise versus high-intensity interval training to recover walking post-stroke: protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2021;22:457. DOI: 10.1186/s13063-021-05419-x
9. Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Ann Int Med* 2010;152:726-32. DOI: 10.7326/0003-4819-152-11-201006010-00232
10. Perera S, Mody SH, Woodman RC, Studenski SA. Meaningful change and responsiveness in common physical performance measures in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:743-9. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2006.00701.x
11. Bohannon RW, Crouch R. Minimal clinically important difference for change in 6-minute walk test distance of adults with pathology: a systematic review. *J Eval Clin Pract* 2017; 23:377-81. DOI: 10.1111/jep.12629
12. Fulk GD, He Y. Minimal clinically important difference of the 6-minute walk test in people with stroke. *J Neurol Phys Ther* 2018;42:235-40. DOI: 10.1097/npt.0000000000000236
13. Lohse K, Bland MD, Lang CE. Quantifying change during outpatient stroke rehabilitation: a retrospective regression analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2016;97:1423-1430.e1. DOI: 10.1016/j.apmr.2016.03.021
14. Brockway KS, Ayres L, Shoemaker MJ. Putting it all together: an evidence-based guide to high-Intensity interval exercise prescription for patients with complex comorbidities. *Cardiopulmonar Physical Ther J* 2023;34:152-63. DOI: 10.1097/CPT.0000000000000224
15. Hornby TG, Reisman DS, Ward IG, et al; Locomotor CPG Appraisal Team. Clinical practice guideline to improve locomotor function following chronic stroke, incomplete spinal cord injury, and brain injury. *J Neurol Phys Ther* 2020;44:49-100. DOI: 10.1097/NPT.0000000000000303
16. Winstein CJ, Stein J, Arena R, et al. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2016;47:e98-e169. DOI: 10.1161/STR.0000000000000098
17. Billinger SA, Arena R, Bernhardt J, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Clinical Cardiology. Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:2532-553. DOI: 10.1161/STR.0000000000000022
18. Mead GE, Sposato L A, Sampaio Silva G, et al. A systematic review and synthesis of global stroke guidelines on behalf of the World Stroke Organization. *Int J Stroke* 2023;18:499-531. DOI: 10.1177/17474930231156753
19. Veerbeek JM, van Wegen EE, van Peppen RP, et al. KNGF-richtlijn Beroerte 2014. Fysiotherapie KNGF.
20. Lang CE, Macdonald JR, Reisman DS, et al. Observation of amounts of movement practice provided during stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 2009;90:1692-8. DOI: 10.1016/j.apmr.2009.04.005
21. Hayward KS, Churilov L, Dalton EJ, et al. Advancing stroke recovery through improved articulation of nonpharmacological intervention dose. *Stroke* 2021;52:761-9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.032496