

Fysieke training bij patiënten met longfibrose en ernstige longsarcoïdose

Bert Strookappe^{1,2}, Marjon Elfferich², Marjolein Drent^{2,3}

1 Afdeling Fysiotherapie Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede 2 ild care foundation research team, 3 hoogleraar interstitiële longaandoeningen, afdeling Farmacologie en Toxicologie, FHML, Universiteit Maastricht

Diffuse ofwel interstitiële longaandoeningen (ild) zijn een heterogene verzameling longaandoeningen gekarakteriseerd door verminderde gaswisseling en ook fysieke beperkingen. Er zijn meer dan 150 verschillende, veelal zeldzame ild. Sarcoïdose en longfibrose zijn daar voorbeelden van. De prognose is in belangrijke mate afhankelijk van het onderliggende ziekteproces. Algemeen kan worden gesteld dat de prognose van ild die tot longfibrose kunnen leiden, matig tot slecht is.

Sarcoïdose is een grillige aandoening met een complexe immunogenetische basis. Het is - na astma - de tweede meest voorkomende longaandoening bij jongvolwassenen. Het is een aandoening die zich overal in het lichaam kan presenteren, daarom kunnen patiënten afhankelijk van de initiële presentatie bij verschillende orgaanspecialisten terecht komen. Ongeveer 90% van de patiënten met sarcoïdose heeft pulmonale betrokkenheid. Naast allerlei klachten, samenhangend met orgaanlocalisaties, komen ook regelmatig algemene klachten voor waaronder (extreme) vermoeidheid, gewrichtspijn, verminderde spierkracht en beperkte inspanningstolerantie. Nadat alle meetbare afwijkingen zijn genormaliseerd kunnen algemene klachten, in het bijzonder de moeheid, langdurig aanhouden. Dit heeft enorme invloed op de kwaliteit van leven van de patiënt.

Alle soorten longfunctiestoornissen zijn mogelijk bij sarcoïdose: een restrictieve en/of obstructieve stoornis en/of een diffusiestoornis. De longfunctie kan aanvankelijk ook geheel normaal zijn en tijdens het beloop van de ziekte veranderen. Ondanks een normale diffusiecapaciteit in rust, treedt bij ongeveer 15% van de patiënten bij inspanning desaturatie op. De 6-minutenlooptest (6MWT) is ook van waarde gebleken bij de work-up en follow-up van sarcoïdosepatiënten. Daarnaast kan de longfunctie gestoord zijn door vermindering van de spierkracht van de ademhalingsspieren. Ten slotte is bij patiënten met actieve inflammatie ten gevolge van sarcoïdose de basale zuurstofconsumptie hoger dan normaal, als gevolg van een toegenomen ruststofwisseling.

Longfibrose (ook wel idiopathische pulmonale fibrose, IPF, genoemd) is een ernstige, chronische, progressieve en meestal levensbekortende aandoening, waarbij door nog onbekende oorzaak bindweefselvorming in de long optreedt. Het is na sarcoïdose een van de meest voorkomende ild. Vroege symptomen van longfibrose zijn veelal vergelijkbaar met die van andere longziekten. Patiënten hebben meestal een droge hoest en zijn kortademig. Naarmate de ziekte vordert, wordt kortademigheid het hoofdprobleem. Dagelijkse activiteiten, zoals traplopen, lopen, aankleden, zelfs telefoneren en eten, worden steeds moeilijker en zijn op den duur nauwelijks meer mogelijk. Bovendien kunnen moeheid, concentratiestoornissen, hoofdpijn en depressieve symptomen optreden. De vroege stadia van IPF kenmerken zich door inflammatie van de alveoli. Naarmate de ziekte vordert, treedt fibrosevorming in de

long op, waardoor de wand van de alveoli dikker wordt, het zuurstoftransport bemoeilijkt wordt en een zuurstoftekort kan optreden. Ook wordt door de bindweefselvorming de longinhoud kleiner en de long stijver. Deze processen veroorzaken een gevoel van ademnood (kortademigheid), dat vooral tijdens lichamelijke inspanning optreedt. Fibrotische ild – ongeacht de oorzaak – zijn niet te genezen. Op dit moment zijn er alleen geneesmiddelen beschikbaar die het proces minder snel laten verlopen, dus wat afremmen.

Er zijn inmiddels verschillende (kleine) studies waarin de positieve invloed van fysieke training benadrukt wordt. Deze training omvat een combinatie van een conditioneel deel en een deel perifere spierkracht-training. Deze interventie is veilig en effectief en vermindert vermoeidheid, verbetert spierkracht en conditie. Het doel van deze pilotstudie was het in kaart brengen van de

effecten van een fysiek trainingsprogramma op het inspanningsvermogen bij patiënten met longfibrose en ernstige sarcoïdose.

Materiaal en Methode

In totaal werden 24 patiënten geïnccludeerd: 12 met longfibrose en 12 met stadium IV sarcoïdose (ernstige longsarcoïdose met al fibrotische kenmerken). Deze werden verwezen naar de afdeling fysiotherapie Ziekenhuis Gelderse Vallei te Ede. Daar werd door een fysiotherapeut (lid van het multidisciplinaire ild care expertise team), de fysieke status voor en na een trainingstraject in kaart gebracht. Dit werd gedaan aan de hand van een aantal fysieke tests.

De perifere spierkracht werd gemeten aan de hand van krachtmetingen van de grote spieren in armen en benen (m.biceps brachii, m. quadriceps femoris). Daarnaast werd ook de handknijpkracht (dominante zijde) gemeten. Dit is een afgeleide voor de hoeveelheid spiermassa van een patiënt. Inspanningsvermogen is gemeten met twee verschillende testen. Het (sub)maximale inspanningsvermogen hebben we in kaart gebracht met gebruik van fiets-ergometrie, de Steep Ramp Test (SRT). Hierbij wordt het maximale zuurstofopname vermogen bepaald. Deze test is geschikt voor verschillende patiëntgroepen en heeft het voordeel dat deze niet erg lang duurt. Daarnaast werd gebruik gemaakt van de 6 minuten wandeltest (6MWT) om functionele capaciteit te bepalen. De relatie tussen het kunnen uitvoeren van dagelijkse activiteiten en de resultaten van maximale inspanningstesten is beperkt. De 6MWT geeft een beter inzicht in het prestatievermogen van een patiënt op mildere intensiteit.

Interventie

In overeenstemming met internationale richtlijnen van de American Thoracic Society, bestond fysieke training uit twee essentiële componenten: aerobe training van het uithoudingsvermogen (loopband, fietsergometer) en perifere spierkrachttraining (bovenste en onderste extremiteiten). De interventie bestond uit 24 sessies verdeeld over 12 weken, elke trainingssessie duurde 60 minuten. Beide componenten werden iedere training uitgevoerd.

De zuurstofsaturatie werd tijdens de geleverde inspanning gemonitord. De patiënten maakten gebruik van zuurstofsuppletie tijdens de training wanneer ze dit ook in het dagelijks leven doen.

Binnen ons onderzoek hebben we gekeken naar de effecten van fysieke training op het inspanningsvermogen, loopafstand en vermoeidheid. In de analyse hebben we ook gekeken naar andere parameters, zoals longfunctie en lichaamssa-

menstelling.

De 24 deelnemers hebben alle 24 trainingssessies volbracht: baseline en gegevens ten aanzien van fysieke parameters voor en na de trainingsperiode worden weergegeven in tabel 1 en 2.

Longfunctie

Bij de baselinemeting bleek FVC%, FEV1% en DLCO% van voorspeld verminderd bij beide groepen. Tussen de beide groepen bleken de FEV1% en DLCO% significant verschillend.

Ook de 6MWD en het behaalde wattage op de SRT bleek bij de fibrosegroep significant lager dan bij de sarcoïdosepatiënten. Op baseline hadden 15 patiënten (6 sarcoïdose en 9 fibrose) last van vermoeidheid (FAS_{≥22}).

Na het trainingsprogramma van 12 weken was er bij de sarcoïdosepatiënten een verbetering waarneembaar in longfunctie (FVC%, $\Delta 9.7 \pm 11.5$, $p=0.075$). DLCO% en FEV1 waren onveranderd ten opzichte van de uitgangswaarde. Bij de fibrosepatiënten bleek FVC% en FEV1% onveranderd, er was een trend in richting van achteruitgang waarneembaar ten aanzien van DLCO% ($\Delta -6.8 \pm 12.0$, $p=0.163$) (zie ook figuur 2 en tabel 2).

Perifere spierkracht

De handknijpkracht aan de dominante zijde verbeterde 10% of meer bij 50% van de patiënten (7 sarcoïdose, 5 longfibrose). In de sarcoïdosegroep was er een trend van verbetering waarneembaar, in de fibrosegroep was er geen verschil met de uitgangswaarde.

Bij de baseline meting was bij 7 patiënten de kracht van m.quadriceps femoris minder dan 80% van de voorspelde waarde (1 sarcoïdose, 6 longfibrose). Bij de sarcoïdosepatiënten verbeterde deze kracht met 10% (van 74% naar 84%). Bij drie patiënten met longfibrose was dit ook het geval (76% naar 90%, 74% naar 111% en 70 naar 82%, respectievelijk). Bij de andere drie longfibrosepatiënten veranderden de waarde niet.

Inspanningsvermogen

De geleverde prestatie op de SRT verbeterde >10% bij 10 patiënten (6 sarcoïdose, 4 longfibrose). De gelopen afstand in 6 minuten verbeterde met >10% bij de helft van alle patiënten (6/12 sarcoïdose, 6/12 longfibrose).

Vermoeidheid

Van de 15 patiënten met een verhoogde score op de FAS bij de baselinemeting verbeterden er 8 (4 sarcoïdose en 4 longfibrose), 5 bleven er stabiel en 2 verslechterden. Kortademigheid veranderde niet in beide groepen.

Tabel 1. Samenvatting van de demografische gegevens en fysieke parameters bij baseline en follow up meting na 12-week trainingsprogramma.

	Sarcoïdose-patiënten, baseline	Sarcoïdose-patiënten, follow-up	IPF-patiënten, baseline	IPF-patiënten, follow-up
Demografische gegevens				
Patiënten, n	12		12	
Vrouwen/mannen, n	1/11		3/9	
Leeftijd, jaren	53.2 ± 11.7#		67.3 ± 11.3	
Tijd sinds diagnose, jaren	10.0 ± 8.2#		3.5 ± 6.3	
Niet roken/roken, n	12/0		12/0	
Lichaamssamenstelling				
BMI, kg/m ²	27.8 ± 5.1		28.3 ± 4.6	
FFMI, kg/m ²	17.9 ± 1.8		17.4 ± 2.1	
Medicatie				
Prednison gebruik ja/nee, n	5/7	4/8	7/5	7/5
Vermoeidheid				
FAS-score	21.9 ± 5.4#	20.7 ± 5.7	25.1 ± 5.6	25.9 ± 9.9
Fysiek functioneren				
SRT, Watt	270 ± 69#	286 ± 65	180 ± 71	190 ± 68
Zuurstof saturatie, start, %	96.6 ± 1.3	97.0 ± 1.1	96.6 ± 1.3	93.3 ± 2.7
Zuurstof saturatie, einde, %	92.3 ± 3.9#	92.2 ± 4.5#	86.9 ± 7.1	86.9 ± 6.4
Spierkracht				
Handknijpkracht, % voorspeld	89.3 ± 14.8	99.9 ± 5.8*	89.2 ± 14.7	97.4 ± 17.4
Pi, max, % voorspeld	102.5 ± 28.8	111.6 ± 30.7	80.0 ± 30.5	87.3 ± 27.3

Data weergegeven als gemiddelde ± standard deviatie, of absolute getallen (n)
 Afkortingen: BMI = body mass index; FFMI = vetvrije massa index;; FAS = Fatigue Assessment Scale; SRT = Steep Ramp Test; ; Pi, max = maximale inspiratoire druk.
 # alle p-waarden <0.05 sarcoïdose vs longfibrose; alle p-waarden <0.05 sarcoïdose baseline vergeleken met waarde 3 maanden later (na training programma) *p<0.05 sarcoïdosepatiënten (n=12) op baseline vs follow-up.

Tabel 2. Longfunctietests en 6-minuten wandeltest op baseline en follow up meting na 12-week training programma.

	Sarcoïdose-patiënten baseline	Sarcoïdose-patiënten follow-up	p	IPF-patiënten baseline	IPF-patiënten follow-up	p
Longfunctietests						
DLCO, % voorspeld	62.7 ± 16.4#	67.8 ± 16.7#	0.460	40.9 ± 12.6	34.1 ± 10.5	0.163
ΔDLCO		5.1 ± 8.5			-6.8 ± 12.0	0.01*
FVC, % voorspeld	71.3 ± 12.3#	81.0 ± 13.0#	0.075	77.0 ± 13.4	71.7 ± 14.9	0.368
ΔFVC		9.7 ± 11.4			-5.3 ± 7.8	0.001*
FEV1, % voorspeld	63.0 ± 14.2#	70.9 ± 11.2#	0.145	83.7 ± 16.1	74.7 ± 16.2	0.186
Δ6MWD		7.9 ± 9.6			-9.0 ± 7.1	<0.001*
6MWD, meter	513 ± 102#	565 ± 122#	0.278	305 ± 137	335 ± 125	0.588
Δ6MWD, meter		51.3 ± 33.3			29.4 ± 73.6	0.358*
6MWD, % voorspeld	64.8 ± 9.4#	70.9 ± 11.5#	0.198	46.0 ± 18.6	50.0 ± 15.7	0.706
Δ6MWD, %		9.5 ± 5.4			9.45 ± 19.4	0.990

Data weergegeven als gemiddelde ± standard deviatie.
 Afkortingen: IPF = idiopathische longfibrose; DLCO = diffusiecapaciteit van de long voor koolmonoxide; FVC = geforceerde vitale capaciteit; FEV1 = één seconde waarde geforceerde uitademingvolume; 6MWD = zes-minuten loop afstand; Δ verschil tussen follow-up and baseline.
 #p<0.05: sarcoïdosepatiënten (n=12) op baseline en follow-up vs longfibrose patiënten (n=12) op baseline en follow-up *p Δ sarcoïdose vs longfibrose

*

Legenda figuur:

Fig. 1. Individuele veranderingen van de zuurstofsaturatie voor en na de zes minute wandeltest tijdens de baseline meting van de sarcoïdose patiënten (A: n=12) en longfibrose patiënten (B: n=12).

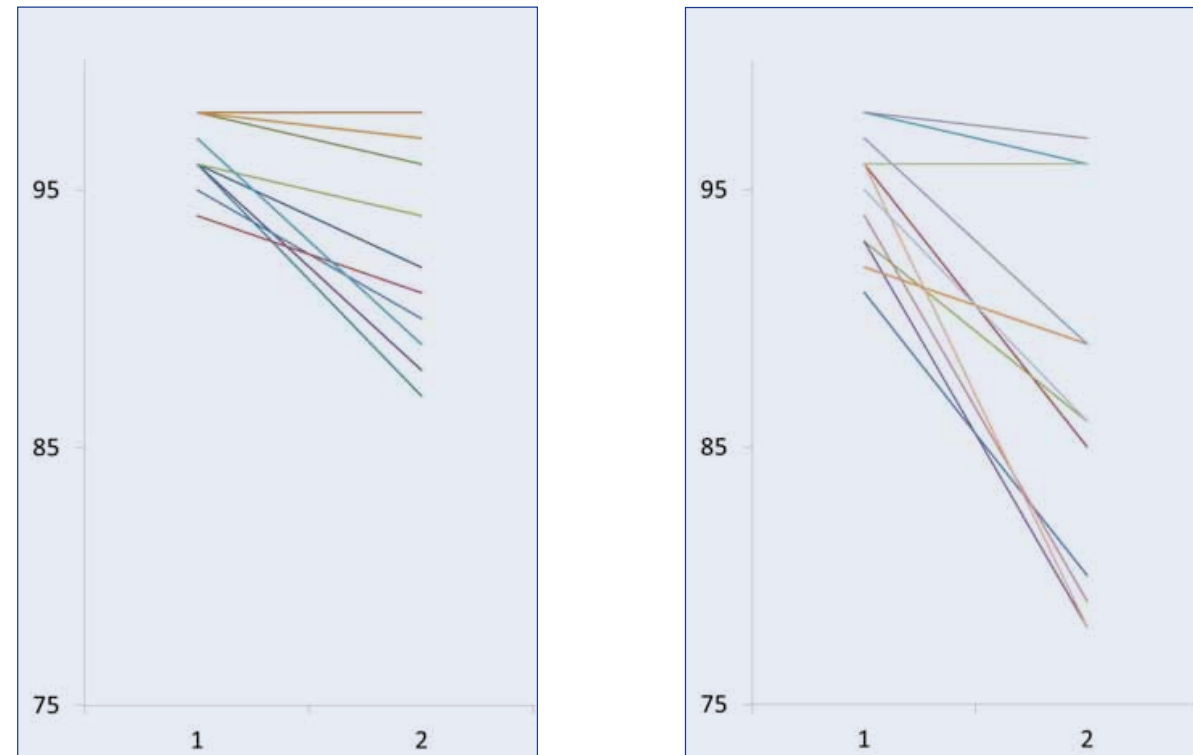


Fig. 2. Individuele veranderingen in FVC% na 12-week training programma vergeleken met baseline van de sarcoïdosepatiënten (A: n=12) en longfibrosepatiënten (B: n=12).

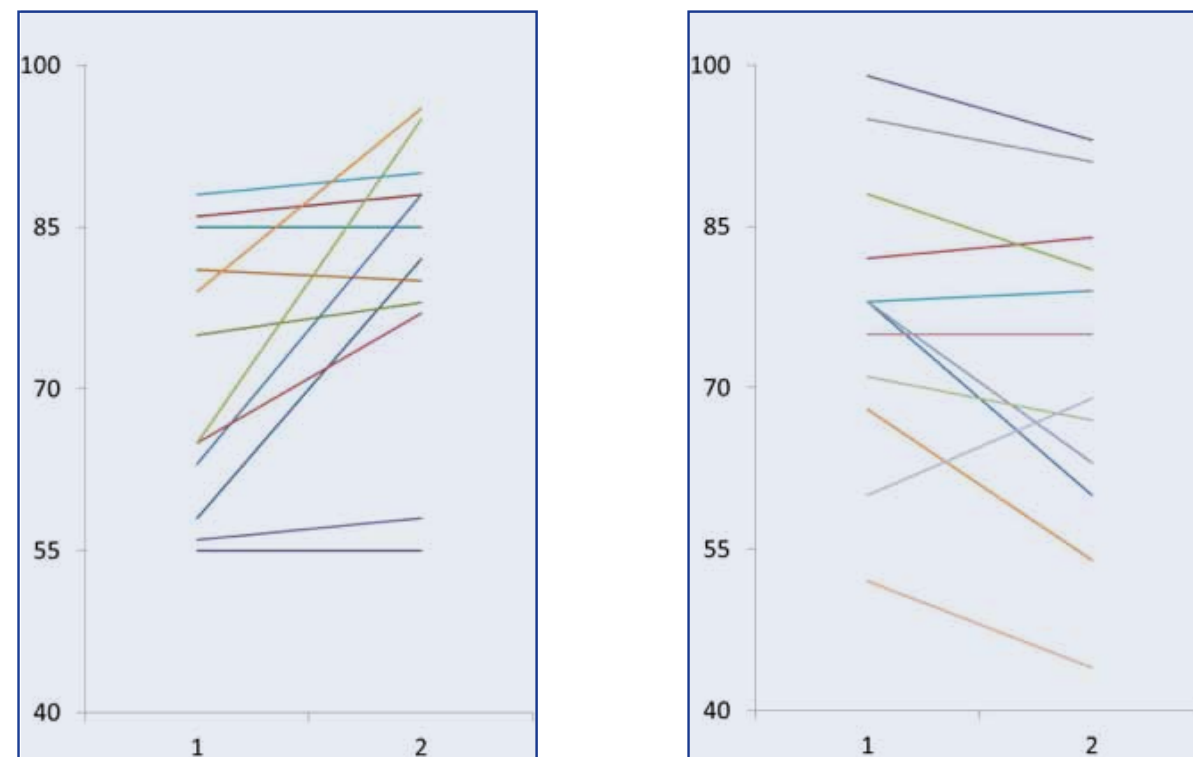
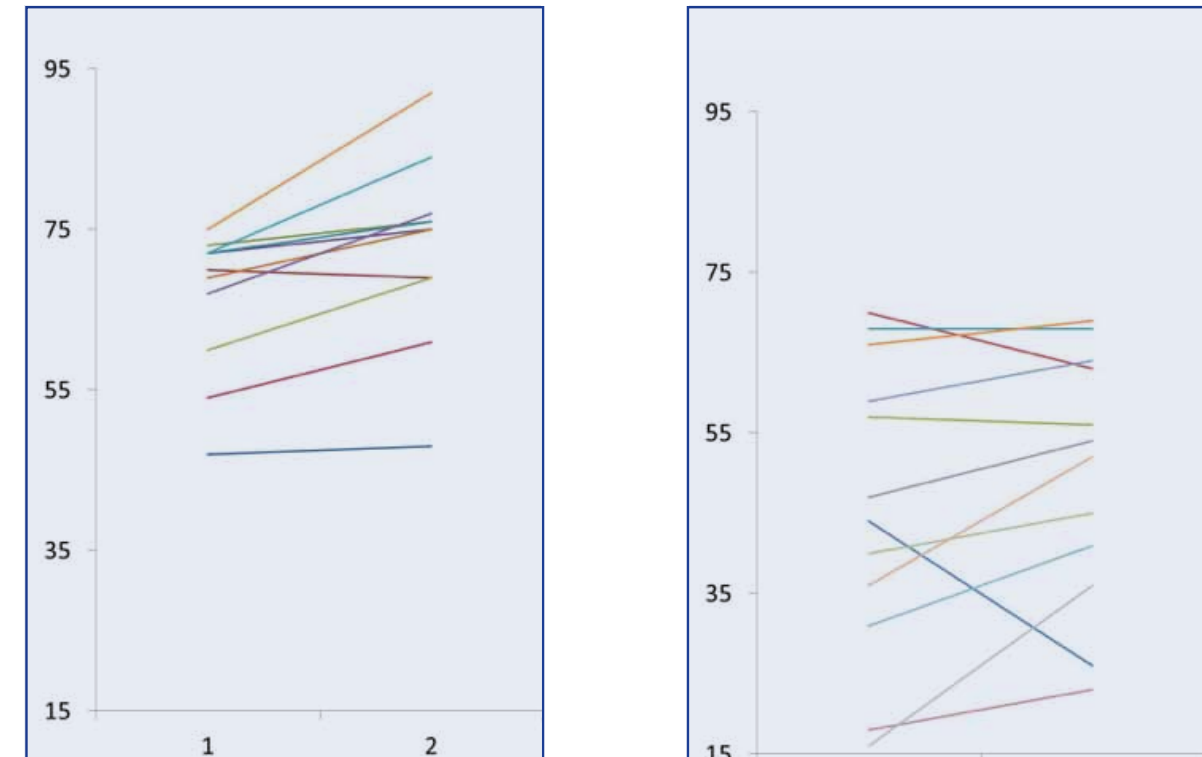


Fig. 3. Individuele veranderingen op de 6-minuten wandel afstand (percentage van voorspeld) na een 12 week training programma vergeleken met baseline meting bij sarcoïdosepatiënten (A: n=12) en longfibrosepatiënten (B: n=12).



Discussie

Een 12-weken dured trainingprogramma zorgt voor een verbetering of stabilisering van het inspanningsvermogen van patiënten met sarcoïdose en/of longfibrose, ondanks progressie van de ziekte. Bij 54.2% van de patiënten verbeterde de 6 minuten looptestafstand meer dan >10%. Mede in het licht van de progressie van de ziekte, gekenmerkt door achteruitgang van de longfunctie (DLCO, FVC), was het opvallend te noemen dat het inspanningsvermogen verbeterde. Dit was terug te zien in beide groepen, zowel bij sarcoïdose- als longfibrosepatiënten. Zwakte van perifere spieren komt regelmatig voor bij patiënten met sarcoïdose en longfibrose, en wordt geassocieerd met verminderd inspanningsvermogen en verminderde longfunctie. In deze studie kwam spieratrofie voor bij 41,6% van de populatie. Verschillende auteurs geven aan dat de Steep Ramp Test (SRT) een betrouwbaar en praktisch instrument is om anaerobe power van de beenspieren te bepalen, zelfs bij patiënten met een ventilatoire beperking. Standaard fietsergometrie heeft het nadeel dat patiënten de vereiste inspanning gedurende langere tijd moet leveren. Juist voor de pulmonaal belaste patiënt kan dit moeilijk zijn. Door de SRT te gebruiken is

voor- of achteruitgang naar verwachting beter te determineren.

In onze studie verbeterde het behaalde maximale wattage op de SRT bij 42% van de patiënten en bleef stabiel bij 50% van de patiënten. Dit suggereert dat door het gevolgde trainingprogramma de spierkracht behouden blijft en zelf kan verbeteren.

Terwijl er ook beschreven wordt dat bij patiënten met longfibrose het juist moeilijker is om spierkracht te verbeteren met behulp van fysieke training. Hiervoor zijn verschillende factoren verantwoordelijk, zoals systemische inflammatie, arteriële en musculaire hypoxie en cachexie. Patiënten gebruikten tijdens de training geen additionele zuurstofsuppletie. Het is mogelijk dat de training nog meer effect kan opleveren wanneer zuurstofsuppletie wordt ingezet om perifere zuurstofsaturatie tijdens de training boven 90% te houden.

Conclusie

Een 12-weken dured trainingprogramma zorgt voor een verbetering of stabilisering van het inspanningsvermogen van patiënten met sarcoïdose en/of longfibrose, ondanks progressie van

de ziekte). Deze resultaten ondersteunen tevens het belang van het meten van spierkracht en inspanning naast longfunctie bij patiënten met ild. Het geeft aan dat het belangrijk is om dergelijke patiënten een trainingsprogramma aan te bieden. Effectindicatoren zijn niet het verbeteren van het ziekteproces, maar wel een enorme verbetering van het inspanningsniveau van het vertrouwen en daardoor ook de kwaliteit van leven van de patiënten.

Voor meer informatie over sarcoïdose zie:

ild care foundation: www.ildcare.nl

Sarcoïdose Belangenvereniging Nederland (SBN): www.sarcoïdose.nl

World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous disorders (WASOG): www.wasog.org

Drent M. Sarcoïdose: stand van zaken.

Farmacotherapie Online. Februari 2012:1-25. www.farmacotherapie.nl

Voor meer informatie over longfibrose zie:

Longfibrose Patiëntenvereniging:

www.longfibrose.nl

Drent M, Bast A. Management van longfibrose: stand van zaken. Farmacotherapie Online. 2012: November 2012:1-19. www.farmacotherapie.nl

De studieresultaten beschreven in dit artikel worden binnenkort gepubliceerd (hierin kunt u ook relevante referenties vinden):

Strookappe B, Elfferich M, Swigris J, Verschoof A, Verschakelen J, Knevel T, Drent M. Benefits of physical training in patients with idiopathic or end-stage sarcoidosis-related pulmonary fibrosis: a pilot study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2015; 32: in press.