

Geen verschil in inspanningscapaciteit tussen endo-ACAB patiënten versus klassieke CABG patiënten

WOORD VOORAF

We sluiten onze masteropleiding 'Revalidatiewetenschappen en kinesitherapie' aan de Universiteit Hasselt af met een onderzoek naar de inspanningscapaciteit van patiënten die een minimaal invasieve coronary artery bypass graft (endoscopic atraumatic coronary artery bypass (endo-ACAB)) operatie ondergingen versus patiënten die een klassieke coronary artery bypass graft (CABG) operatie ondergingen. Op basis van deze data gaan we onderzoeken of de inspanningscapaciteit tussen endo-ACAB en klassieke CABG patiënten verschilt. Vervolgens kunnen we aanbevelingen geven voor de revalidatie van endo-ACAB patiënten.

We bedanken onze promotor Prof. dr. D. Hansen en onze copromotor Prof. dr. P. Dendale voor de begeleiding tijdens het maken van deze masterproef. Daarbij gaat een extra woord van dank uit naar Prof. dr. D. Hansen voor zijn goede raadgevingen. Daarnaast willen we de artsen en kinesitherapeuten van het Revalidatie- en Gezondheidscentrum (ReGo) van het Jessa ziekenhuis te Hasselt bedanken. Hierbij bedanken we ook de chirurgen dr. Hendrickx, dr. Mees, dr. Yilmaz en dr. Robic van het Jessa ziekenhuis. Verder bedanken we alle patiënten voor hun deelname aan dit onderzoek.

Onze dank gaat ook uit naar iedereen die ons met raad heeft bijgestaan.

Membruggen, juni 2015

Geistingen, juni 2015

J.L.

R.R.

SITUERING

Het onderzoeksdomein van deze masterproef kadert binnen de revalidatie van inwendige aandoeningen. Aangezien wereldwijd veel mensen sterven door cardiovasculaire aandoeningen,¹ worden er veel coronary artery bypass graft (CABG) operaties uitgevoerd. Voor deze operaties heeft men een nieuwe techniek ontwikkeld. Deze nieuwe techniek is een minimaal invasieve CABG operatie (endoscopic atraumatic coronary artery bypass (endo-ACAB)) via thoracotomie. Echter is er nog niets geweten over de inspanningscapaciteit van deze populatie en zijn er nog geen aanbevelingen voor revalidatie na een endo-ACAB operatie. Het is echter belangrijk voor kinesitherapeuten om te weten hoe ze deze patiënten moeten revalideren en waarin deze revalidatie verschilt van revalidatie van de klassieke CABG operatie.

De gegevens van de klassieke CABG patiënten zijn gebaseerd op een voorgaande studie van onze promotor Prof. dr. D. Hansen (Hansen et al. (2015) Magnitude of muscle wasting early after on-pump coronary artery bypass graft surgery and exploration of etiology).² Het onderzoek van deze masterproef werd uitgevoerd in het Revalidatie- en Gezondheidscentrum (ReGo) van het Jessa ziekenhuis te Hasselt (Stadsomvaart 11, 3500 Hasselt). Dit is een ambulante revalidatiecentrum. De operaties hebben plaatsgevonden in het Jessa ziekenhuis te Hasselt.

Deze duo-masterproef is een alleenstaande studie. Het onderzoeksprotocol van deze masterproef, dat zelfstandig opgesteld werd, is gebaseerd op het onderzoeksprotocol van het onderzoek van Hansen et al. (2015).² Het onderzoeksdesign en de methode van het onderzoek werd bepaald door onze promotor Prof. dr. D. Hansen. De patiënten werden gerekruteerd door Prof. dr. D. Hansen en de chirurgen (dr. Hendrickx, dr. Mees, dr. Yilmaz en dr. Robic). De data-acquisitie werd uitgevoerd door de therapeuten van het ReGo, het verzamelen en verwerken van deze gegevens werd uitgevoerd door Lore Jackmaert en Ruben Roijackers in samenwerking met Prof. dr. D. Hansen.

Het onderzoekswerk werd evenredig verdeeld tussen Lore Jackmaert en Ruben Roijackers. Lore heeft alle gegevens verwerkt van de basiskarakteristieken, het risicoprofiel, de cardiovasculaire medicatie, het coronair profiel, de hospitalisatieduur, het interval tussen operatie en start revalidatie, het interval tussen start revalidatie en ergospirometrie meting en het interval tussen operatie en ergospirometrie meting. Ruben heeft alle gegevens van de ergospirometrie meting verwerkt. Het werk dat besteed werd aan het uitschrijven van deze masterproef werd evenredig verdeeld.

Referentielijst:

- 1 World Health Organisation. Cardiovascular disease.
http://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/en/ (23 April 2015)
- 2 Hansen D, Linsen L, Verboven K, Hendrikx M, Rummens JL, van Erum M, et al. Magnitude of muscle wasting early after on-pump coronary artery bypass graft surgery and exploration of etiology. *Experimental physiology*. 2015.

ABSTRACT

Doel van het onderzoek: Het doel van deze studie is om na te gaan of de inspanningscapaciteit tussen patiënten die een minimaal invasieve CABG operatie (endoscopische atraumatische coronairarterie bypass (endo-ACAB)) ondergingen verschilt met deze van patiënten die een klassieke coronairarterie bypass graft (CABG) operatie ondergingen. Op basis van deze data wil men onderzoeken of revalidatie aangewezen is na endo-ACAB én of de inhoud van dit programma vergelijkbaar is met die van de klassieke CABG.

Methode en resultaten: Twintig klassieke CABG patiënten en 14 endo-ACAB patiënten, gematcht voor leeftijd, geslacht en BMI, ondergingen een cardiopulmonaire inspanningstest. De primaire uitkomstmaat was inspanningscapaciteit (zuurstofopname (VO_2) en fietsweerstand (W): op piek inspanningscapaciteit en op ventilatoire drempel). De secundaire uitkomstmaten waren: koolstofdioxide afgifte (VCO_2), respiratoire gasuitwisselingsverhouding (RER), ademminuutvolume (VE), teugvolume (V_t), ademhalingsfrequentie (RR), ventilatoir equivalent voor koolstofdioxide afgifte (VE/VCO_2), ventilatoir equivalent voor zuurstofopname (VE/VO_2), eind-tidale zuurstofdruk (PET_{O_2}), eind-tidale koolstofdioxidedruk (PET_{CO_2}), zuurstofsaturatie (SpO_2), hartfrequentie (HR), zuurstofpols (VO_2/HR), systolische bloeddruk (SBP) en rate pressure product (RPP) ($HR \cdot SBP$) op piek inspanningscapaciteit en op ventilatoire drempel. Geen van de gemeten inspanningsvariabelen, zowel op piek inspanningscapaciteit als op ventilatoire drempel, waren significant verschillend tussen de groepen ($p > 0,05$). De bereikte VO_2 piek bedroeg 74% voorspelde waarde voor de klassieke CABG groep en 74% voorspelde waarde voor de endo-ACAB groep ($p > 0,05$).

Conclusie: De piek inspanningscapaciteit en ventilatoire drempel zijn niet verschillend tussen endo-ACAB en klassieke CABG patiënten. De nood aan revalidatie is dus even groot in endo-ACAB patiënten.

Keywords: endo-ACAB operatie, klassieke CABG operatie, inspanningscapaciteit, ventilatoire drempel

INLEIDING

Wereldwijd zijn cardiovasculaire aandoeningen (CVDs) de belangrijkste doodsoorzaak.¹ “Een geschatte 17,3 miljoen mensen stierven van CVDs in 2008, wat neerkomt op 30% van alle sterfgevallen wereldwijd. Van deze sterfgevallen was een geschatte 7,3 miljoen te wijten aan een coronaire hartziekte en 6,2 miljoen waren te wijten aan een cerebrovasculaire aandoening (CVA).”¹ Bij een coronaire vaatziekte (CAD) zijn ofwel één of meerdere coronaire arteriën geoccludeerd door plaque vorming (atherosclerose) ofwel heeft dit een niet atherosclerotische oorzaak.² Dit geeft aanleiding tot myocardischemie en/of een myocardinfarct. Voor revascularisatie maakt men gebruik van een klassieke coronary bypass graft (CABG) operatie, een minimaal invasieve CABG (endoscopic atrumatic coronary artery bypass (endo-ACAB)) operatie of een percutane coronaire interventie (PCI).

De endo-ACAB operatie verschilt van de klassieke CABG operatie. In plaats van een sternotomie, voert men bij een endo-ACAB operatie een thoracotomie uit en men maakt hierbij geen gebruik van een cardiopulmonaire bypass (CPB).³ Dit laatste is een belangrijk voordeel want bij CPB kan er sprake zijn van een systemische inflammatie.⁴ Deze systemische inflammatie kan leiden tot infectie, vochtretentie en verhoogde mortaliteit en morbiditeit.⁴ Andere voordelen van de endo-ACAB operatie zijn: een kortere ziekenhuisverblijfsduur, een kortere operatieduur, een korter verblijf op de intensive care unit en lagere kosten.^{5, geciteerd in 4} Er is ook aangetoond dat deze patiënten sneller terug fysiek actief kunnen zijn en dat zij minder frequent wondinfecties hebben in vergelijking met patiënten die een klassieke CABG operatie ondergaan.^{6, geciteerd in 7}

Revalidatie is belangrijk na een klassieke CABG operatie. Het is aangetoond dat revalidatie bij CAD patiënten zorgt voor een verbetering van de cardiovasculaire risicofactoren, het metabool profiel (lipidenprofiel, buikomtrek, bloeddruk, suikerregeling), inspanningscapaciteit en kwaliteit van leven en een vertraging van de atherosclerotische progressie.^{8 & 9, geciteerd in 10} Er zijn echter geen richtlijnen voor revalidatie na een endo-ACAB operatie.

Endo-ACAB patiënten vertonen postoperatief een betere longfunctie¹¹ en een mildere inflammatoire reactie,^{12 & 13} in vergelijking met patiënten na een klassieke CABG operatie. Waarschijnlijk is er ook minder spiermassaverlies¹⁴ en een betere insulinegevoeligheid¹⁵ na een endo-ACAB operatie, aangezien deze patiënten een mildere inflammatoire reactie vertonen. Echter is er geen data ter beschikking omtrent de inspanningscapaciteit in endo-ACAB patiënten. Bijgevolg weet men dus niet hoe deze patiënten moeten revalideren.

Het doel van deze masterproef is de inspanningscapaciteit tussen endo-ACAB en klassieke CABG patiënten te vergelijken. Op basis van deze gegevens kan men dan aanbevelingen voor een revalidatieprogramma uitwerken voor de endo-ACAB patiënten.

We veronderstellen dat patiënten die een endo-ACAB operatie ondergingen een betere ventilatoire functie tijdens inspanning en inspanningscapaciteit zullen hebben in vergelijking met klassieke CABG patiënten. Dit zou dan betekenen dat het revalidatieprogramma anders zal zijn voor endo-ACAB patiënten.

METHODE

Onderzoeksdesign

Deze studie was een prospectieve observationele studie. De patiënten na de endo-ACAB operatie werden gematcht met patiënten na de klassieke CABG operatie uit het onderzoek van Hansen et al. (2015).¹⁶ Deze matching gebeurde op basis van leeftijd, geslacht en Body Mass Index (BMI).

Medische ethiek

Alle patiënten hadden een informed consent ondertekend. De Ethische Toetsingscommissie van het Jessa Ziekenhuis keurde op 20/04/2010 het CABG-project goed. Op 20/06/2014 werd door deze commissie bijkomend het amendement voor de endo-ACAB operatie goedgekeurd (Bijlage).

Patiënten

Er werden 20 patiënten na een klassieke CABG operatie uit een onderzoek van Hansen et al. (2015)¹⁶ gerekruteerd en 14 patiënten na een endo-ACAB operatie werden hiermee gematcht (Figuur 3). Er was geen a priori power calculatie, omdat hierover geen gegevens beschikbaar waren. Maar er werd wel een post-hoc power calculatie uitgevoerd.

De operaties werden uitgevoerd in het Jessa ziekenhuis te Hasselt. De inspanningsproef (ergospirometrie) van beide groepen had plaatsgevonden in het Revalidatie- en Gezondheidscentrum (ReGo) van het Jessa ziekenhuis te Hasselt.

Inclusiecriteria

De inclusiecriteria waren: mannen en vrouwen, alle leeftijden, patiënten die een klassieke CABG operatie of een endo-ACAB operatie ondergingen en een ergospirometrie test afgelegd binnen 16 dagen na start van de revalidatie. Patiënten die voorafgaand een PCI en/of acuut myocardinfarct en/of angina pectoris doorgemaakt hadden, waren ook toegelaten.

Exclusiecriteria

De exclusiecriteria waren: pulmonaire, oncologische, neurologische en/of nefrologische, andere cardiologische (hartfalen, klepvervanging,...) aandoeningen, postoperatieve complicaties waardoor de hospitalisatieduur verlengd werd en een metalen implant of eerder al een CABG operatie ondergaan.

Interventie

Bij één groep patiënten werd er een endo-ACAB operatie uitgevoerd, bij de andere groep voerde men een klassieke CABG operatie uit. Bij een on-pump klassieke CABG operatie voert men een mediane sternotomie uit.¹⁶ De patiënten zijn verbonden met een open extracorporale circulatie (de cardiopulmonaire bypass) tijdens deze operatie.¹⁶ Het hart wordt kunstmatig stil gelegd door middel van bloed cardioplegie, de aorta wordt afgeklemd en de lichaamstemperatuur wordt verlaagd tot 34°C.¹⁶ Een endo-ACAB operatie wordt uitgevoerd via een thoracotomie. Dit is een off-pump operatie op het kloppend hart. Hierdoor wordt de lichaamstemperatuur niet verlaagd.

Alle patiënten kregen tijdens hun ziekenhuisverblijf 15 min/dag ademhalingskinesitherapie en tot 30 min/dag uithoudingstraining (wandelen en fietsen tegen weerstand en armfietsen zonder weerstand) aan een lage intensiteit (hartfrequentie < 120 slagen/min).¹⁶

Bij de start van de revalidatie werden alle parameters (3.5 Uitkomstmaten) gemeten/verzameld en werd er een ergospirometrie test uitgevoerd. De ergospirometrie meting en het meten van het gewicht en de lengte werden door kinesitherapeuten van het ReGo uitgevoerd.

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat was inspanningscapaciteit: zuurstofopname (VO_2) en fietsweerstand (W). Deze gegevens werden gemeten op piek inspanningscapaciteit en op ventilatoire drempel (vt).

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaten waren: koolstofdioxide afgifte (VCO_2), respiratoire gasuitwisselingsverhouding (RER), ademminuutvolume (VE), teugvolume (Vt), ademhalingsfrequentie (RR), ventilatoir equivalent voor koolstofdioxide afgifte (VE/VCO_2), ventilatoir equivalent voor zuurstofopname (VE/VO_2), eind tidale zuurstofdruk (PETO₂), eind tidale koolstofdioxidedruk (PETCO₂), zuurstofsaturatie (SpO₂), hartfrequentie (HR), zuurstofpols (VO_2/HR), systolische

bloeddruk (SBP) en rate pressure product (RPP) ($HR \cdot SBP$). Deze gegevens werden gemeten op piek inspanningscapaciteit en op ventilatoire drempel (vt). De VO_2 piek werd geëstimeerd door middel van de vergelijking van Jones and colleagues¹⁷, geciteerd in¹⁸ en vergeleken met de bereikte VO_2 piek. Bijkomend werd de relatieve ventilatoire drempel berekend ($VO_2 \text{ vt}/VO_2 \text{ piek}$)*100).

Metingen

Gegevens uit medisch dossier

De uitkomstmaten uit het medisch dossier waren: geslacht, leeftijd, risicoprofiel (hypertensie, hypercholesterolemie, diabetes, familiale predispositie op cardiovasculaire aandoeningen en roken op het moment van de start van de revalidatie), cardiovasculaire medicatie, coronair profiel (gerevasculariseerde coronaire arteries en acuut myocardinfarct), hospitalisatieduur, interval tussen operatie en start revalidatie, interval tussen start revalidatie en ergospirometrie meting en interval tussen operatie en ergospirometrie meting.

Ergospirometrie

Voor de lengte en het gewicht werd respectievelijk een staande meetlat en een weegschaal gebruikt. Hieruit kon men de BMI berekenen ($\text{gewicht (kg)}/\text{lengte (m)}^2$).

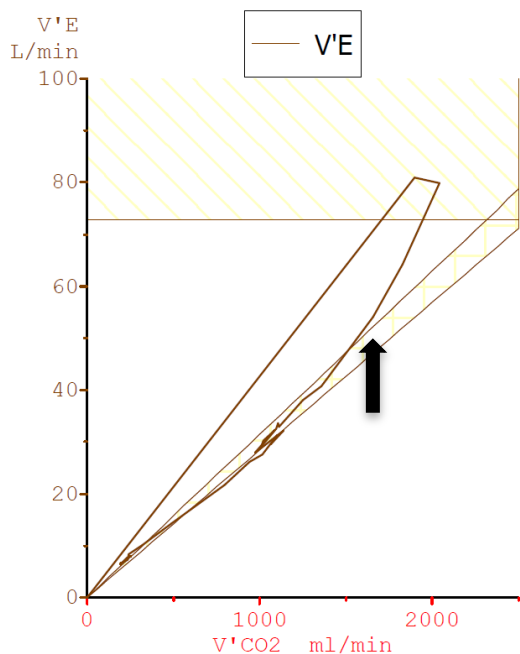
Op hetzelfde tijdstip van de dag werden de ergospirometrie testen uitgevoerd.¹⁸ Het advies voor de patiënten was om op de testdag geen alcohol te nuttigen en ten laatste twee uur voor de test een lichte maaltijd te eten.¹⁸ De dag voor deze test en/of de dag van deze test mochten de patiënten geen enkele vorm van inspanning uitvoeren.¹⁸

Tijdens deze test moesten de patiënten fietsen op een fietsergometer (eBike, General Electric GmbH, Bitz, Duitsland).¹⁸ Het wattage fietsweerstand (power) werd gemeten en de hartfrequentie werd continu gemonitord door een 12-gangen ECG.¹⁸ Afhankelijk van de te verwachten prestatie van de patiënten startten ze met fietsen op 20-50W en werd de weerstand elke minuut met 10-25W verhoogd tot uitputting. De patiënten moesten een fietsfrequentie van 70 toeren per minuut (rpm) volhouden.¹⁸ Als dit niet tot minstens 60rpm volgehouden kon worden en/of als er zich ernstige ventriculaire aritmieën voordeden, werd de test gestopt.¹⁸ Tijdens de test werden alle patiënten verbaal aangemoedigd.¹⁸

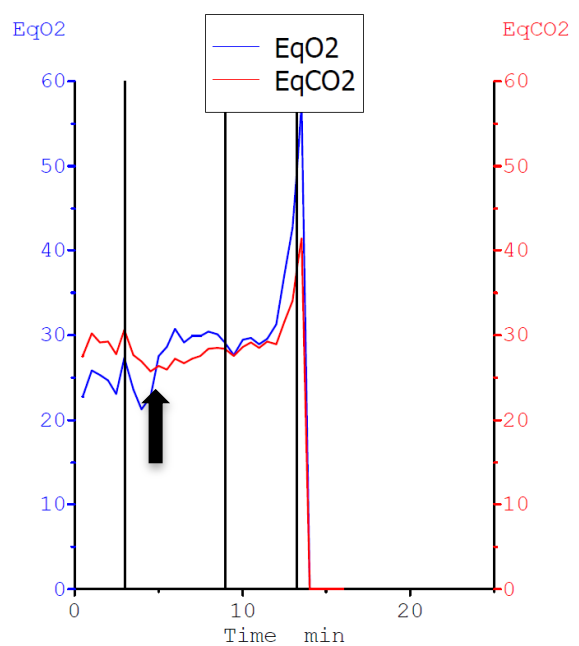
Gas en volume werden gekalibreerd op de ochtend van de testafname.¹⁸ De omgevingstemperatuur werd constant gehouden tijdens de test ($19-21^\circ\text{C}$).¹⁸ Door middel van een spectrometer en een volume turbine systeem (Jaeger Oxycon, Erich Jaeger GmbH, Duitsland) werd de pulmonaire gasuitwisseling continu gemeten.¹⁸ Alle parameters (VO_2 , VCO_2 , VE, Vt, RR, $PETO_2$, $PETCO_2$)

werden hierdoor gemeten en elke tien seconden werd van deze data een gemiddelde berekend.¹⁸ Om de mate van metabole belasting te bepalen tussen beide groepen werd de RER vergeleken. Door gebruik te maken van de vergelijking van Jones and colleagues^{17, geciteerd in 18} werd de voorspelde $\dot{V}O_2$ piek gecalculleerd.¹⁸ De bloeddruk werd per minuut gemeten via een automatische bloeddrukmeter (ergoscan, ergoline GmbH, Duitsland). De zuurstofsaturatie werd continu gemeten via een saturatiemeter (Nonin Xpod, Nonin Medical Inc., Verenigde Staten).

De ventilatoire drempel werd bepaald door een consensus tussen drie onafhankelijke observatoren door middel van het interpreteren van het tweede knikpunt van de $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ grafiek, namelijk de tweede ventilatoire drempel¹⁹ en het laagste punt van de CO_2 equivalenten grafiek¹⁹. De waarde gelegen tussen deze twee punten werd genomen als ventilatoire drempelwaarde. (Figuur 1 en 2)



Figuur 1: $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ grafiek



Figuur 2: CO_2 equivalenten grafiek

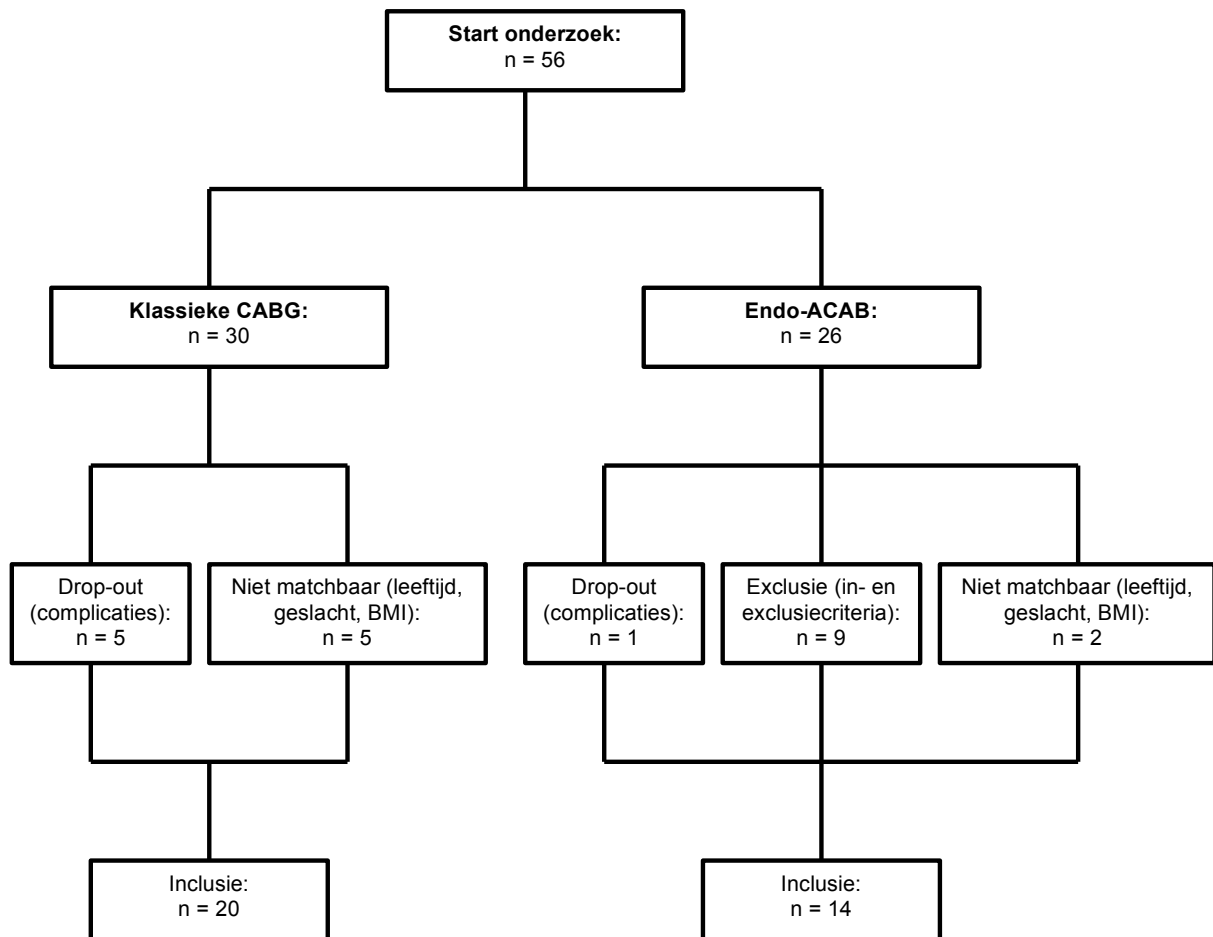
Data-analyse

De statistische analyse werd uitgevoerd met SPSS 22.0. Er werd eerst gecontroleerd of de gegevens normaal verdeeld waren via een Shapiro-Wilk test. Hieruit bleek dat de gegevens niet normaal verdeeld waren ($p < 0,05$). Om de intervalvariabelen tussen de twee populaties te vergelijken werd de Mann-Whitney U test uitgevoerd. Vervolgens werden de nominale karakteristieken (geslacht, medicatie, coronair profiel en risicoprofiel) tussen de twee groepen vergeleken met de Pearson Chi-Square test. Om correlaties na te gaan werd gebruik gemaakt van de Spearman test. De power van de studie werd post hoc berekend via G*power V. 3.1. De data werden uitgedrukt in gemiddelde \pm standaarddeviatie. Het significantieniveau werd bepaald door $p < 0,05$ (tweezijdig).

RESULTATEN

Patiënten

Het onderzoek was gestart met 30 klassieke CABG patiënten en 26 endo-ACAB patiënten. Van de klassieke CABG patiënten waren er vijf drop-outs. Bij de endo-ACAB patiënten was er één drop-out en negen patiënten werden geëxcludeerd op basis van de in- en exclusiecriteria. Er werd nagegaan of de patiënten tussen de groepen matchbaar waren voor leeftijd, geslacht en BMI. Twee patiënten van endo-ACAB groep en vijf patiënten van de klassieke CABG groepen waren niet matchbaar. In totaal bleven er 20 klassieke CABG patiënten en 14 minimaal endo-ACAB patiënten over. (Figuur 3)



Figuur 3: Stroomdiagram patiënten

Karakteristieken

Basiskarakteristieken

De basiskarakteristieken worden weergegeven in tabel 1. De groepen waren gematcht voor leeftijd, geslacht en BMI (lengte, gewicht) ($p > 0,05$).

Tabel 1: Basiskarakteristieken

	CABG groep n=20	Endo-ACAB groep n=14	p-waarde
Geslacht			0,347
Man ^a	19 (95%)	12 (86%)	
Vrouw ^a	1 (5%)	2 (14%)	
Leeftijd (jaren) ^b	67,0 ± 6,6	64,4 ± 10,3	0,341
Lengte (cm) ^b	172 ± 7	175 ± 7	0,077
Gewicht (kg) ^b	78,7 ± 10,1	77,6 ± 13,6	0,823
BMI (kg/cm ²) ^b	26,7 ± 2,5	25,0 ± 3,0	0,097

^aData zijn aantallen (%). ^bData zijn gemiddelde waarden ± standaarddeviatie.

CABG = klassieke CABG

Endo-ACAB = minimaal invasieve CABG

Risicoprofiel

Het risicoprofiel wordt weergegeven in tabel 2. De patiënten van de twee groepen waren gematcht ($p > 0,05$).

Tabel 2: Risicoprofiel

	CABG groep n=20	Endo-ACAB groep n=14	p-waarde
Hypertensie	13 (65%)	9 (64%)	0,966
Hypercholesterolemie	19 (95%)	14 (100%)	0,396
Diabetes	5 (25%)	2 (14%)	0,447
Familiale predispositie	13 (65%)	11 (79%)	0,393
Huidig roken	0 (0%)	0 (0%)	1,000

Data zijn aantallen (%).

CABG = klassieke CABG

Endo-ACAB = minimaal invasieve CABG

Hypertensie = patiënten met hypertensie + patiënten met bloeddrukverlagende medicatie

Hypercholesterolemie = patiënten met hypercholesterolemie + patiënten met cholesterolverlagende medicatie

Coronair profiel

Het coronair profiel wordt weergegeven in tabel 3. Er was een significant verschil in revascularisatie frequentie van de circumflex artery en de right coronary artery tussen de groepen ($p < 0,05$).

Tabel 3: Coronair profiel

	CABG groep n=20	Endo-ACAB groep n=14	p-waarde	Power (α)
Left descending artery	20 (100%)	13 (93%)	0,225	
Circumflex artery	10 (50%)	0 (0%)	0,002*	0,99
Left internal mammary artery	0 (0%)	1 (7%)	0,225	
Right coronary artery	15 (75%)	0 (0%)	0,000*	0,99
Hoofdstam	1 (5%)	0 (0%)	0,396	
Acuut myocardinfarct	3 (15%)	0 (0%)	0,129	

Data zijn aantallen (%).

CABG = klassieke CABG

Endo-ACAB = minimaal invasieve CABG

* = p-waarde significant ($p < 0,05$)

Cardiovasculaire medicatie

De cardiovasculaire medicatie wordt weergegeven in tabel 4. Alle medicatie was gematcht tussen de groepen ($p > 0,05$), behalve metformine ($p < 0,05$). Metformine werd alleen ingenomen door klassieke CABG patiënten.

Tabel 4: Cardiovasculaire medicatie

	CABG groep n=20	Endo-ACAB groep n=14	p-waarde	Power (α)
Thiaziden	3 (15%)	0 (0%)	0,129	
Anticoagulantia	20 (100%)	13 (93%)	0,225	
Anti-aritmica	8 (40%)	3 (21%)	0,225	
Bètablokkers	19 (95%)	11 (79%)	0,143	
Metformine	5 (25%)	0 (0%)	0,043*	0,98
Statines	18 (90%)	13 (93%)	0,773	
Ca-antagonisten	4 (20%)	1 (7%)	0,298	
ACE-inhibitoren	4 (20%)	1 (7%)	0,298	
Sulfamiden	2 (10%)	0 (0%)	0,223	
Insuline	0 (0%)	1 (7%)	0,225	

Data zijn aantallen (%).

CABG = klassieke CABG

Endo-ACAB = minimaal invasieve CABG

* = p-waarde significant ($p < 0,05$)

Tijdsintervallen

De tijdsintervallen worden weergegeven in tabel 5. Het aantal hospitalisatie dagen en het interval tussen operatie en ergospirometrie meting waren significant verschillend tussen de twee groepen ($p < 0,05$).

Tabel 5: Tijdsintervallen

	CABG groep n=20	Endo-ACAB groep n=14	p-waarde	Power (α)
Hospitalisatieduur (dagen)	10,1 ± 1,5	7,1 ± 2,3	0,001*	0,99
Interval tussen operatie en start revalidatie (dagen)	20,7 ± 8,0	25,9 ± 8,2	0,051	
Interval tussen start revalidatie en ergospirometrie meting (dagen)	3,1 ± 5,1	2,6 ± 5,2	0,341	
Interval tussen operatie en ergospirometrie meting (dagen)	23,8 ± 7,6	28,4 ± 6,3	0,043*	0,45

Data zijn uitgedrukt in gemiddelde waarden ± standaarddeviatie.

CABG = klassieke CABG

Endo-ACAB = minimaal invasieve CABG

* = p-waarde significant ($p < 0,05$)

Ergospirometrie

Piek inspanningscapaciteit

De piek inspanningscapaciteit wordt weergegeven in tabel 6. Er waren geen significante verschillen tussen de twee groepen ($p > 0,05$).

Tabel 6: Piek inspanningscapaciteit

	CABG groep n=20	Endo-ACAB groep n=14	p-waarde
VO ₂ (ml/min)	1447 ± 271	1492 ± 416	1,000
Voorspelde VO ₂ piek (%)	74,4 ± 17,1	73,6 ± 15,1	0,691
VCO ₂ (ml/min)	1659 ± 307	1753 ± 588	0,769
RER	1,15 ± 0,10	1,16 ± 0,15	1,000
VE (l/min)	67,1 ± 14,0	66,9 ± 19,9	0,877
Vt (l)	1,9 ± 0,4	2,0 ± 0,5	0,616
RR (1/min)	36 ± 6	34 ± 6	0,478
VE/VCO ₂	40,6 ± 4,3	38,8 ± 5,1	0,359
VE/VO ₂	46,7 ± 5,9	45,0 ± 7,3	0,478
Fietsweerstand (W)	101 ± 43	110 ± 57	0,569
PETO ₂ (mmHg)	123 ± 3	122 ± 5	0,796
PETCO ₂ (mmHg)	29 ± 3	31 ± 5	0,641
SpO ₂ (%)	98,1 ± 2,2	98,5 ± 2,4	0,465
HR (1/min)	108 ± 13	110 ± 18	0,416
VO ₂ /HR	13,5 ± 2,4	13,6 ± 3,0	0,641
SBP (mmHg)	159 ± 44	157 ± 28	0,583
RPP	17164 ± 5408	17373 ± 5260	0,699

Data zijn uitgedrukt in gemiddelde waarden ± standaarddeviatie.
CABG = klassieke CABG
Endo-ACAB = minimaal invasieve CABG

Ventilatoire drempel

De waarden van de ventilatoire drempel worden weergegeven in tabel 7. Er was een significant verschil tussen de twee groepen voor de relatieve ventilatoire drempel ($(VO_2 \text{ vt}/VO_2 \text{ piek}) \cdot 100$) ($p < 0,05$).

Tabel 7: Ventilatoire drempel

	CABG groep n=20	Endo-ACAB groep n=14	p-waarde	Power (α)
VO ₂ (ml/min)	1099 ± 229	1212 ± 338	0,500	
(VO ₂ vt/VO ₂ piek)*100 (%)	76,1 ± 7,8	81,7 ± 8,4	0,047*	0,47
VCO ₂ (ml/min)	1090 ± 268	1279 ± 458	0,377	
RER	0,99 ± 0,08	1,04 ± 0,14	0,138	
VE (l/min)	41,1 ± 10,1	46,6 ± 12,4	0,245	
Vt (l)	1,6 ± 0,4	1,8 ± 0,5	0,436	
RR (1/min)	25 ± 5	27 ± 5	0,396	
VE/VCO ₂	38,0 ± 4,6	37,7 ± 5,8	0,931	
VE/VO ₂	37,3 ± 4,3	38,7 ± 3,8	0,691	
Fietsweerstand (W)	76 ± 23	91 ± 36	0,359	
PETO ₂ (mmHg)	116 ± 4	118 ± 3	0,204	
PETCO ₂ (mmHg)	32 ± 3	32 ± 5	0,986	
SpO ₂ (%)	98,6 ± 1,4	98,3 ± 3,1	0,676	
HR (1/min)	94 ± 12	96 ± 15	0,478	
VO ₂ /HR	11,8 ± 2,0	12,6 ± 2,9	0,274	
SBP (mmHg)	141 ± 17	138 ± 13	0,823	
RPP	13171 ± 2218	13103 ± 2738	0,919	

Data zijn uitgedrukt in gemiddelde waarden ± standaarddeviatie.

CABG = klassieke CABG

Endo-ACAB = minimaal invasieve CABG

vt = ventilatoire drempel

* = p-waarde significant ($p < 0,05$)

Correlaties

Er was een significante correlatie tussen operatie - start revalidatie interval en RER piek ($r=-0,446$, $p=0,008$), VE/VO_2 piek ($r=-0,356$, $p=0,039$), VO_2/HR piek ($r=0,374$, $p=0,029$) en VO_2/HR vt ($r=0,502$, $p=0,002$).

Ook was er een significante correlatie tussen start revalidatie – ergospiometrie meting interval en VE/VO_2 piek ($r=0,354$, $p=0,040$), VO_2 vt ($r=-0,402$, $p=0,018$), VE vt ($r=-0,348$, $p=0,044$), VO_2/HR vt ($r=-0,459$, $p=0,006$).

RER vt correleerde significant met interval operatie – ergospiometrie meting ($r=-0,377$, $p=0,028$).

VO_2 piek en VO_2 vt correleerden niet significant met hospitalisatieduur (respectievelijk $r=-0,157$, $p=0,374$ en $r=-0,273$, $p=0,118$).

DISCUSSIE

Uit deze studie blijkt dat de piek inspanningscapaciteit en de ventilatoire drempel niet significant verschillend is tussen endo-ACAB en klassieke CABG patiënten. Dit geldt zowel voor cardiovasculaire (HR, SpO₂, VO₂/HR, SBP, RPP) en ventilatoire parameters (Vt, PETO₂, PETCO₂, VE, VE/VO₂, VE/VCO₂ en RR).

In deze studie werd een goede matching van de patiënten karakteristieken (geslacht, leeftijd, lengte, gewicht, BMI, risicoprofiel, cardiovasculaire medicatie (behalve metformine)), tijdsintervallen en RER piek (1,16 vs. 1,15, in endo-ACAB vs. klassieke CABG patiënten) bereikt. De hospitalisatieduur, interval tussen operatie en ergospirometrie meting, coronair profiel en metformine waren niet gematcht tussen de populaties. Dit was te verwachten aangezien de hospitalisatieduur korter is en de revascularisatie anders verloopt in endo-ACAB patiënten. Ook zijn endo-ACAB patiënten vaak geen diabetici.^{20,21} Diabetici hebben een groter risico op het ontwikkelen van atherosclerose in de coronaire arteriën.²⁰ Bijkomend hebben deze patiënten significant meer kans op meertakslijden dan eentakslijden.²¹ Dit leidt ook tot een verhoogde morbiditeit en mortaliteit.²⁰ Bij patiënten met eentakslijden heeft diabetes mellitus geen invloed op de uitkomstmaten van een endo-ACAB operatie.²⁰ Maar aangezien diabetici vaker meertakslijden hebben, is het aangewezen om een klassieke CABG operatie te ondergaan.²⁰ De endo-ACAB operatie is bij deze patiënten vaak ineffectief of onmogelijk om uit te voeren.²⁰ Op het interval tussen operatie en ergospirometrie meting had men geen controle, aangezien dit afhankelijk was van de planning van het revalidatiecentrum (ReGo). Dit interval had ook onvoldoende statistische power.

Aangezien de VO₂ piek niet verschillend was tussen de populaties, betekent dit dat endo-ACAB (74% van hun voorspelde VO₂ piek) én klassieke CABG patiënten (74% van hun voorspelde VO₂ piek) een vergelijkbare inspanningscapaciteit vertonen. Het is echter verbazingwekkend dat de ventilatoire functie (Vt, PETO₂, PETCO₂, VE, VE/VO₂, VE/VCO₂ en RR) tussen beide populaties in piek inspanningscapaciteit vergelijkbaar was. Men verwachtte immers dat de ventilatoire functie beter behouden zou zijn in endo-ACAB patiënten versus klassieke CABG patiënten. Uit deze data besluit men dan ook dat de nood aan revalidatie net zo groot is in endo-ACAB patiënten als in klassieke CABG patiënten. Daarenboven moet er misschien ook ademhalingstherapie gegeven worden aan endo-ACAB patiënten. Het is aangetoond dat patiënten, die na een klassieke CABG operatie ademhalingstherapie kregen, een betere ventilatoire functie hadden dan de patiënten die deze therapie niet kregen.^{22,23} Inspiratoire spiertraining door middel van een threshold device,²³ diepe ademhalingsoefeningen (door middel van een trage gelijkmatige nasale inspiratie verkrijgt men een longexpansie, gevolgd door een orale expiratie),²⁴ incentieve spirometer,²⁴ en geassisteerd hoesten en huffen²⁴ worden gegeven als ademhalingstherapie. Deze ademhalingstherapie kan ook toegepast worden bij de patiënten die een endo-ACAB operatie ondergingen. Omdat dit de eerste keer was dat de inspanningscapaciteit in endo-ACAB patiënten onderzocht werd en vergeleken werd met klassieke CABG, kon men hierdoor niet vergelijken met voorgaande studies.

Bovendien was de ventilatoire drempel, en de ventilatoire functie op deze drempel, niet verschillend tussen de populaties. Hieruit kan men opmaken dat de ventilatoire drempel voor beide populaties vergelijkbaar is, en argumenteert men dat beide populaties op dezelfde belastingsgraad moeten revalideren. De relatieve ventilatoire drempel was wel significant verschillend tussen de groepen, maar met onvoldoende statistische power én er was slechts een verschil van 5% tussen de groepen (wat klinisch beperkt relevant is).

Er is geen literatuur beschikbaar over inspanningscapaciteit in endo-ACAB patiënten en potentiële postoperatieve complicaties na een endo-ACAB operatie die de inspanningscapaciteit kunnen beïnvloeden. Men weet dat endo-ACAB patiënten kort na operatie een betere longfunctie behouden dan klassieke CABG patiënten,¹¹ maar er is een gebrek aan literatuur over de lange termijn effecten van longfunctie na een endo-ACAB operatie. Pleurale effusies komen vaker voor na een endo-ACAB operatie, echter moet dit nog gestaafd worden door verder onderzoek. Daarnaast weet men niet wat de lange termijn effecten zijn van een endo-ACAB operatie op potentieel spiermassaverlies. Aangezien er een significant verschil is voor het gebruik van metformine tussen de groepen, kan men zich de vraag stellen of metformine gebruik invloed heeft op inspanningscapaciteit. Uit de studies van Cadeddu et al. (2014), Johnson et al. (2008), en Wong et al. (2012) blijkt dat metformine gebruik geen significante invloed heeft op VO_2 piek.²⁵⁻²⁷ Er was geen significante correlatie tussen VO_2 piek en VO_2 vt met de hospitalisatieduur van de twee populaties (respectievelijk $r=-0,157$, $p=0,374$ en $r=-0,273$, $p=0,118$). Hieruit blijkt dat ondanks dat endo-ACAB patiënten een kortere hospitalisatieduur hadden dit geen voordelen biedt op hun maximale inspanningscapaciteit.

Het ontbreken van gegevens van sommige patiënten bij de ergospirometrie meting vormde een limitatie van deze studie. Bij de piek inspanningscapaciteit ontbraken 2 waarden van de SpO_2 , 3 waarden van de SBP en 3 waarden van de RPP. Bij de ventilatoire drempel ontbraken 1 waarde van de SpO_2 , 3 waarden van de SBP en 3 waarden voor de RPP. Ook waren er meer mannen dan vrouwen geïncludeerd. Voor verder onderzoek is het aangeraden om meer vrouwen te includeren.

Men kan dus concluderen dat de piek inspanningscapaciteit en ventilatoire drempel in endo-ACAB patiënten vergelijkbaar is met die van klassieke CABG patiënten. Er is dus voor endo-ACAB patiënten nood aan revalidatie, eventueel ook ademhalingstherapie.

FONDSEN

Deze studie was gefinancierd door het Hartcentrum Hasselt vzw.

Belangenvermenging

Er was geen belangenvermenging bij deze studie.

REFERENTIELIJST

- 1 World Health Organisation. Cardiovascular disease.
http://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/en/ (23 April 2015)
- 2 National Center of Biotechnology Information. Coronary Artery Disease.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68003324> (23 April 2015)
- 3 Calafiore AM, Angelini GD, Bergsland J, Salerno TA. Minimally invasive coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1996;**62**(5):1545-8.
- 4 Sasaki H. Coronary artery bypass grafting without full sternotomy. *Surg Today.* 2009;**39**(11):929-37.
- 5 Magovern JA, Benckart DH, Landreneau RJ, Sakert T, Magovern GJ, Jr. Morbidity, cost, and six-month outcome of minimally invasive direct coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1998;**66**(4):1224-9.
- 6 Lapierre H, Chan V, Sohmer B, Mesana TG, Ruel M. Minimally invasive coronary artery bypass grafting via a small thoracotomy versus off-pump: a case-matched study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;**40**(4):804-10.
- 7 Ruel M, Une D, Bonatti J, McGinn JT. Minimally invasive coronary artery bypass grafting: is it time for the robot? *Curr Opin Cardiol.* 2013;**28**(6):639-45.
- 8 Bonanno JA, Lies JE. Effects of physical training on coronary risk factors. *Am J Cardiol.* 1974;**33**(6):760-4.
- 9 Peters RK, Cady LD, Jr., Bischoff DP, Bernstein L, Pike MC. Physical fitness and subsequent myocardial infarction in healthy workers. *JAMA.* 1983;**249**(22):3052-6.
- 10 Guiducci U. What to suggest after coronary angioplasty or bypass surgery procedures: a sedentary lifestyle, moderate physical activity or sports activity? *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2006;**7**(4):296-300.
- 11 Lichtenberg A, Hagl C, Harringer W, Klima U, Haverich A. Effects of minimal invasive coronary artery bypass on pulmonary function and postoperative pain. *Ann Thorac Surg.* 2000;**70**(2):461-5.
- 12 Gu YJ, Mariani MA, van Oeveren W, Grandjean JG, Boonstra PW. Reduction of the inflammatory response in patients undergoing minimally invasive coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1998;**65**(2):420-4.
- 13 Struber M, Cremer JT, Gohrbandt B, Hagl C, Jankowski M, Volker B, et al. Human cytokine responses to coronary artery bypass grafting with and without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1999;**68**(4):1330-5.
- 14 Vincent HK, Raiser SN, Vincent KR. The aging musculoskeletal system and obesity-related considerations with exercise. *Ageing Res Rev.* 2012;**11**(3):361-73.
- 15 Lancaster GI, Febbraio MA. The immunomodulating role of exercise in metabolic disease. *Trends Immunol.* 2014;**35**(6):262-9.
- 16 Hansen D, Linsen L, Verboven K, Hendriks M, Rummens JL, van Erum M, et al. Magnitude of muscle wasting early after on-pump coronary artery bypass graft surgery and exploration of etiology. *Experimental physiology.* 2015.

- 17 Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985). 1986;**60**(6):2020-7.
- 18 Hansen D, Dendale P, Berger J, Onkelinx S, Reyckers I, Hermans A, et al. Importance of exercise training session duration in the rehabilitation of coronary artery disease patients. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. 2008;**15**(4):453-9.
- 19 Mezzani A, Hamm LF, Jones AM, McBride PE, Moholdt T, Stone JA, et al. Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. *European journal of preventive cardiology*. 2013;**20**(3):442-67.
- 20 Lichtenberg A, Klima U, Paeschke H, Pichlmaier M, Ringes-Lichtenberg S, Walles T, et al. Impact of diabetes on outcome following isolated minimally invasive bypass grafting of the left anterior descending artery. *Ann Thorac Surg*. 2004;**78**(1):129-34.
- 21 Chu ZG, Yang ZG, Dong ZH, Zhu ZY, Peng LQ, Shao H, et al. Characteristics of coronary artery disease in symptomatic type 2 diabetic patients: evaluation with CT angiography. *Cardiovascular diabetology*. 2010;**9**:74.
- 22 Barros GF, Santos Cda S, Granado FB, Costa PT, Limaco RP, Gardenghi G. Respiratory muscle training in patients submitted to coronary arterial bypass graft. *Revista brasileira de cirurgia cardiovascular : orgao oficial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*. 2010;**25**(4):483-90.
- 23 Matheus GB, Dragosavac D, Trevisan P, Costa CE, Lopes MM, Ribeiro GC. Inspiratory muscle training improves tidal volume and vital capacity after CABG surgery. *Revista brasileira de cirurgia cardiovascular : orgao oficial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*. 2012;**27**(3):362-9.
- 24 Renault JA, Costa-Val R, Rosseti MB, Houry Neto M. Comparison between deep breathing exercises and incentive spirometry after CABG surgery. *Revista brasileira de cirurgia cardiovascular : orgao oficial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*. 2009;**24**(2):165-72.
- 25 Cadeddu C, Nocco S, Lucia C, Deidda M, Bina A, Fabio O, et al. Effects of metformin and exercise training, alone or in association, on cardio-pulmonary performance and quality of life in insulin resistance patients. *Cardiovascular diabetology*. 2014;**13**:93.
- 26 Johnson ST, Robert C, Bell GJ, Bell RC, Lewanczuk RZ, Boule NG. Acute effect of metformin on exercise capacity in active males. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2008;**10**(9):747-54.
- 27 Wong AK, Symon R, AlZadjali MA, Ang DS, Ogston S, Choy A, et al. The effect of metformin on insulin resistance and exercise parameters in patients with heart failure. *European journal of heart failure*. 2012;**14**(11):1303-10.

BIJLAGEN

CORRESPONDENTIEADRES

Campus Virga Jesse
Stadsomvaart 11
3500 Hasselt

JESSA
ZIEKENHUIS

Ethische Toetsingscommissie

ADVIESFORMULIER

- studieprotocol
- amendement protocol
- medical need program

VOORZITTER
dr. Koen Magerman

SECRETARIAAT
Katrien Jaemers
katrien.jaemers@jessazh.be

CONTACT
ethische.toetsingscommissie@jessazh.be

ONS KENMERK
10.35/CARDIO10.08

Hasselt, 25 juni 2014

Titel protocol: CABG-project
Nummer amendement: 1 (wijziging in protocol (minimaal invasieve CABG operatie)+ wegvallen van aantal metingen zoals spierbiopsies en OGTT's)
Belgisch registratien°: B24320109465
Onderzoeker Jessa: Dr. Dominique Hansen
Dr. Paul Dendale

GOEDKEURING AMENDEMENT ETHISCHE TOETSINGSCOMMISSIE JESSA

Geachte collega,

De Ethische Toetsingscommissie van het Jessa Ziekenhuis keurde op **20/04/2010** bovenvermeld protocol goed.

Er werd volgend amendement ingediend:

- aanvraag, versie mei 2014
- informatiebrochure en toestemmingsverklaring, versie 1, 20/06/2014
- studieprotocol, versie mei 2014
- technische fiche, versie mei 2014

De Ethische Toetsingscommissie heeft geen bezwaren tegen de wijzigingen en keurt hierbij het amendement goed.

De Ethische Toetsingscommissie is georganiseerd en handelt volgens de richtlijnen van GCP/ICH.

In bijlage vindt u de ledenlijst van de Ethische Toetsingscommissie.

Met vriendelijke groeten,

Adviesformulier amendement n° studie 10.35/cardio14.08

De vzw Jessa Ziekenhuis is een fusie tussen het
Virga Jessorziekenhuis en het Salvator St. Ursula ziekenhuis

Maatschappelijke zetel:
Salvatorstraat 20, 3800 Hasselt

Ter goedkeuring,


Dr. Koen Magerman
Voorzitter Ethische Toetsingscommissie
Jessa Ziekenhuis

25 juni 2014

Ledenlijst Ethische Toetsingscommissie 2014

Dr. Koen Magerman, voorzitter – klinisch bioloog
Dr. Johan Vanwalleghem, ondervoorzitter – nefroloog
Dr. Brigitte Maes, secretaris – klinisch biologe
Mevr. Mieke Bieghs – apotheek
Dr. Marcel De Ruyter – klinisch bioloog
Mevr. Chris Desmet – zorgmanager, verpleegkundige
Mevr. Lies De Waele – apotheek
Mevr. Katrien Jaemers – management assistant
Dhr. Pros Vanhelmont – jurist
Dr. Daniel Vantroyen – huisarts
Dr. Bjorn Stessel – anesthesist
Dr. Nikolaos Mortzos – endocrinoloog
Dr. Wendy Werckx - pediater

Adviesformulier amendement n° studie 10.35/cardio14.08

De vzw Jessa Ziekenhuis is een fusie tussen het
Vrijgijssesziekenhuis en het Salvator-St. Ursulaziekenhuis

Maatschappelijke zetel
Salvatorstraat 20, 35100 Hasselt

Auteursrechtelijke overeenkomst

Ik/wij verlenen het wereldwijde auteursrecht voor de ingediende eindverhandeling:

Geen verschil in inspanningscapaciteit tussen endo-ACAB patiënten versus klassieke CABG patiënten

Richting: master in de revalidatiewetenschappen en de kinesitherapie-revalidatiewetenschappen en kinesitherapie bij musculoskeletale aandoeningen

Jaar: **2015**

in alle mogelijke mediaformaten, - bestaande en in de toekomst te ontwikkelen - , aan de Universiteit Hasselt.

Niet tegenstaand deze toekenning van het auteursrecht aan de Universiteit Hasselt behoud ik als auteur het recht om de eindverhandeling, - in zijn geheel of gedeeltelijk -, vrij te reproduceren, (her)publiceren of distribueren zonder de toelating te moeten verkrijgen van de Universiteit Hasselt.

Ik bevestig dat de eindverhandeling mijn origineel werk is, en dat ik het recht heb om de rechten te verlenen die in deze overeenkomst worden beschreven. Ik verklaar tevens dat de eindverhandeling, naar mijn weten, het auteursrecht van anderen niet overtreedt.

Ik verklaar tevens dat ik voor het materiaal in de eindverhandeling dat beschermd wordt door het auteursrecht, de nodige toelatingen heb verkregen zodat ik deze ook aan de Universiteit Hasselt kan overdragen en dat dit duidelijk in de tekst en inhoud van de eindverhandeling werd genotificeerd.

Universiteit Hasselt zal mij als auteur(s) van de eindverhandeling identificeren en zal geen wijzigingen aanbrengen aan de eindverhandeling, uitgezonderd deze toegelaten door deze overeenkomst.

Voor akkoord,

Jackmaert, Lore

Roijackers, Ruben