

De invloed van bètablokkers op inspanningsparameters bij mensen met chronisch hartfalen

Brigitte Kersten

Eindexamenopdracht afdeling Fysiotherapie Hogeschool Utrecht

Augustus 2010

Samenvatting

Achtergrond

In 2007 overleden er in Nederland 40.849 mensen aan hart- en vaatziekten. Hart- en vaatziekten - en dan met name de coronaire hartziekten en hartfalen - zijn tot op heden de belangrijkste doodsoorzaak in Nederland. Een sterke stijging van 46,9% wordt verwacht in het absolute aantal mensen met hartfalen tussen 2005 en 2025.¹ Mensen met hartfalen worden op multidisciplinaire wijze behandeld, aan de hand van een hartrevalidatie programma. Fysieke training en medicamenteuze behandeling zijn hier belangrijke onderdelen van. Bètablokkers als onderdeel van de medicamenteuze behandeling beïnvloeden de parameters van inspanningstesten en daardoor ook de resultaten van sommige inspanningstesten.

Vraagstelling

De vraagstelling van deze literatuurstudie is: *Wat is de fysiologische invloed van bètablokkers op de hartfrequentie, de VO₂-piek en de functionele inspanningscapaciteit bij mensen met chronisch hartfalen?*

Methode

Literatuur is gezocht in elektronische databanken, te weten: PubMed, ScienceDirect en Google wetenschap. Uit de gevonden artikelen is een selectie gemaakt aan de hand van de volgende criteria: alleen Engelstalige artikelen, die gepubliceerd zijn vanaf 1995, full text beschikbaar en waarvan het abstract relevant is voor de vraagstelling van deze literatuurstudie.

Resultaten

Er zijn in totaal 6 artikelen gevonden die relevant zijn voor de vraagstelling, waarvan 4 Randomized Clinical Trials (RCT) en 2 Clinical Trials (CT). Uit deze artikelen komt naar voren dat er sprake is van een daling van zowel de hartfrequentie in rust ($p < 0.001$), als de hartfrequentie tijdens piek of maximale inspanning ($p < 0.05$). De VO₂-piek was toegenomen ($p < 0.015$) in enkele studies en afgenomen ($p = \text{NS}$) in andere studies. Tenslotte blijkt dat de functionele inspanningscapaciteit is toegenomen ($p < 0.05$) bij mensen met CHF na behandeling met bètablokkers.

Conclusie

Behandeling van mensen met CHF met bètablokkers zorgt voor een afname van de Hf in rust en tijdens inspanning en voor een toename van de functionele inspanningscapaciteit. Over de invloed op de VO₂-piek is de literatuur niet eenduidig.

Inleiding

In 2007 overleden er in Nederland 133.022 mensen¹, waarvan 40.849 mensen aan hart- en vaatziekten (zie tabel 1). Hart- en vaatziekten - en dan met name de coronaire hartziekten en hartfalen - zijn tot op heden de belangrijkste doodsoorzaak in Nederland.

Op 1 januari 2007 waren er 648.300 mensen met een coronaire hartziekte en 120.200 mensen met hartfalen in Nederland.¹

Het aantal mensen met coronaire hartziekten lijkt wat af te nemen, de sterfte veroorzaakt door coronaire hartziekten is in ieder geval sterk gedaald in de periode van 1980 - 2007. Daarentegen wordt vanwege de vergrijzing van de bevolking en het sterke verband van leeftijd met het vóórkomen van hartfalen een sterke stijging van 46,9% verwacht in het absolute aantal mensen met hartfalen tussen 2005 en 2025.¹

Ziekte / Aandoening	Geslacht	Incidentie	Sterfte
Hart- en vaatziekten	Mannen		19.333
	Vrouwen		21.516
Coronaire hartziekten	Mannen	49.700	6.759
	Vrouwen	32.400	5.117
Hartfalen	Mannen	17.800	2.461
	Vrouwen	21.500	4.100
Totaal			40.849

Tabel 1: Overleden inwoners van Nederland, naar primaire doodsoorzaak, in 2007¹

Mensen die lijden aan hartfalen worden op multidisciplinaire wijze behandeld, zoals omschreven in de Richtlijn 'Hartrevalidatie'² en de Richtlijn 'Chronisch hartfalen'³. De WHO omschrijft deze multidisciplinaire revalidatie als: *Het geheel aan activiteiten dat nodig is om de onderliggende oorzaak van de ziekte gunstig te beïnvloeden en er bovendien voor te zorgen dat de patiënt in de best mogelijke fysieke, psychische en sociale conditie verkeert om naar de voor hem/haar normale plaats in de maatschappij terug te keren en deze te behouden.*²

Uit onderzoek is gebleken dat naast de standaard medicamenteuze behandeling ook fysieke training nu erkend wordt als een belangrijk onderdeel van het hartrevalidatie programma voor mensen met hartfalen.⁴

De fysieke training wordt in fase I van de revalidatie onder begeleiding van fysiotherapeuten opgestart volgens de KNGF-richtlijn 'Hartrevalidatie'.⁵ De fysieke training wordt in fase II van de revalidatie voortgezet door eerstelijns fysiotherapeuten. Deze fysiotherapeuten maken op basis van hun eigen diagnostisch proces een inventarisatie van de ernst, de aard en de mate van beïnvloedbaarheid van het gezondheidsprobleem in relatie tot het bewegend functioneren.⁵

Een onderdeel van het diagnostisch proces is het fysiotherapeutisch onderzoek. Het gebruik van verschillende meetinstrumenten is hierbij essentieel. Zoals ook de meetinstrumenten voor het inspanningsvermogen, welke submaximale inspanningstesten genoemd worden. Deze inspanningstesten geven de fysiotherapeut informatie over de aerobe belastbaarheid van iemand of over de mogelijkheid van iemand

om een gestandaardiseerde taak of training uit te kunnen voeren.⁶ De resultaten van de inspanningstesten helpen de fysiotherapeut bij het vaststellen van de trainingsintensiteit en werken als evaluatiemiddel van de therapie.

De medicamenteuze behandeling bestaat uit een stappenplan waarin verschillende type medicijnen, waaronder bètablokkers, naast elkaar worden gegeven en op elkaar worden afgestemd.^{3,7} Bij alle mensen met hartfalen moet volgens de multidisciplinaire richtlijn 'Chronisch hartfalen' het geven van bètablokkers altijd worden overwogen, wanneer zij hemodynamisch stabiel zijn.³ Binnen de klasse van bètablokkers bestaan significante verschillen tussen de bètablokkers die gebruikt worden bij de behandeling van hartfalen.⁸ Veel gebruikte bètablokkers bij de behandeling van hartfalen zijn metoprolol, bisoprolol en carvedilol.⁹

Alle bètablokkers beïnvloeden inspanningsparameters, waardoor zij tevens de resultaten van sommige gestandaardiseerde meetinstrumenten, welke worden gebruikt tijdens de hartrevalidatie beïnvloeden. Het doel van deze literatuurstudie is duidelijkheid te verschaffen omtrent deze invloed van bètablokkers op bepaalde inspanningsparameters. De vraagstelling van deze literatuurstudie is: *Wat is de fysiologische invloed van bètablokkers op de hartfrequentie, de VO₂-piek en de functionele inspanningscapaciteit bij mensen met chronisch hartfalen?*

Methode

Literatuur is gezocht via de mediatheek van de Hogeschool Utrecht, in meerdere elektronische databanken, te weten PubMed, ScienceDirect en Google wetenschap. Er is gezocht op de volgende trefwoorden of een combinatie van deze trefwoorden beta blocker [mesh], heart, capacity, VO₂, heart rate, exercise, (chronic) heart failure, 6 minute walk test. Daarnaast is er gezocht via de related citations (PubMed) en related articles (ScienceDirect).

Uit de gevonden artikelen is een selectie gemaakt aan de hand van de volgende criteria:

1. Taal waarin het artikel is geschreven - alleen Engelstalige artikelen
2. Jaartal van publicatie - vanaf 1995
3. Alleen Randomized Clinical Trials en Clinical Trials
4. Relevantie abstract
5. Beschikbaarheid van full text artikelen

Hierbij werd echter afgeweken van de bovengenoemde databanken, doordat dr. M. Sleswijk (internist-intensivist, Flevoziekenhuis te Almere) ter ondersteuning van deze literatuurstudie heeft gezocht in voor hem beschikbaar zijnde databanken en full text artikelen. Dit was het geval voor artikelen die aan criteria 1 - 4 voldeden, maar die niet full text beschikbaar waren in de eerdergenoemde elektronische databanken.

Vervolgens zijn alle studies beoordeeld op hun methodologische kwaliteiten met behulp van de PEDro schaal (zie tabel 5).¹⁰

Resultaten

Er zijn in totaal 6 artikelen gevonden die relevant zijn voor de vraagstelling, waarvan 4 Randomized Clinical Trials (RCT) en 2 Clinical Trials (CT). De resultaten van al deze onderzoeken zijn te vinden in tabel 3.

Hartfrequentie

Alle bovengenoemde studies hebben de invloed van bètablokkers bij mensen met CHF op de hartfrequentie onderzocht. Hierbij wordt onderscheidt gemaakt tussen de hartfrequentie in rust (Hf rust) en de hartfrequentie wanneer er sprake is van een piek inspanning (Hf piek) of van een maximale inspanning (Hf max).

De studies^{9, 11-14} die onderzoek deden naar de Hf in rust vonden allen een significante ($p < 0.001$) daling van de Hf na behandeling met bètablokkers.

De studies¹²⁻¹⁴ die de verandering in hartfrequentie tijdens piek of maximale inspanning onderzochten vonden allen een significante ($p < 0.001$) daling van de Hf bij mensen met CHF na behandeling met bètablokkers. In tabel 2 wordt een overzicht gegeven van de gemiddelde dalingen in de hartfrequentie.

Uit de studie van Witte *et al.* blijkt dat er een significant verschil ($p < 0.05$) in de Hf piek

is tussen een groep behandeld met bètablokkers en een groep behandeld met placebo.

Auteur, Jaartal	Hf rust*	Hf piek / max*
Aygun N, et al (2008) ¹¹	↓ 12	-
Groote P de, et al (2004) ¹²	↓ 21	↓ 26
Issa AS, et al (2006) ⁹	↓ 15.8	-
Metra M, et al (2000) ¹³	↓ 17.5	↓ 23
Sanderson JE, et al (1999) ¹⁴	↓ 19.5	↓ 26
Gemiddelde daling	16.7	25

Tabel 2: gemiddelde Hf per studie

* Hf weergegeven in slagen/min

VO₂-piek

In de studies van Groote *et al.*, Issa *et al.*, Metra *et al.* en Witte *et al.* is er onderzoek gedaan naar de invloed van bètablokkers op de VO₂-piek bij mensen met CHF.

Uit het onderzoek van Groote *et al.* en Issa *et al.* bleek dat behandeling met bètablokkers een significante ($p < 0.015$) toename van de VO₂-piek veroorzaakt. Metra *et al.* vond zowel een significante ($p < 0.01$) toename als een niet significante ($p = NS$) afname van de VO₂-piek na behandeling met bètablokkers.

Uit de studie van Witte *et al.* blijkt dat er geen significant verschil is ($p = 1.0$) in de VO₂-piek tussen een groep behandeld met bètablokkers en een groep behandeld met placebo.

Functionele inspanningscapaciteit

In 2 studies is er onderzocht wat de invloed van bètablokkers is op de functionele inspanningscapaciteit. Dit is gedaan met behulp van de 6 minuten wandel test (6 MWT). De afgelegde afstand tijdens deze test werd vergeleken voor en na behandeling met bètablokkers. In beide studies is een significante toename van de afgelegde afstand gevonden tijdens de 6MWT.

In de studie van Metra *et al.* neemt de afgelegde afstand toe met een gemiddelde van 56.5 meter ($p < 0.01$). De studie van

Auteur, Jaartal	Studie soort	Populatie		Interventie	Uitkomstmaten	Resultaten								PEDro	
Aygul N, et al (2008) ¹¹	RCT	n = 81 patiënten lft = 59 jaar ± 11 allen CHF geen β-blokker medicatie		Vergelijking tussen de effecten van carvedilol (n = 40) en bisoprolol (n = 41) wat betreft de Hf	Hf rust (slagen/min)		Hf rust		p waarde				10/10		
						carvedilol	↓ 11		<0.001						
						bisoprolol	↓ 13		<0.001						
Groote P de, et al (2004) ¹²	CT	n = 201 patiënten lft = 54 jaar ± 12 allen CHF geen β-blokker medicatie		Klinische beoordeling voor en 3 maanden na het behalen van de maximale dosis bisoprolol	VO ₂ -piek (mL/kg/min)		VO ₂ -piek		Hf rust		Hf piek		3/10		
					Hf rust (slagen/min)	voor	16.1		87		146				
					na	16.8		66		120					
					p waarde	0.015		<0.0001		<0.0001					
Issa AS, et al (2006) ⁹	CT	n = 22 patiënten lft = 52 jaar (36-64) allen CHF geen β-blokker medicatie		Klinische beoordeling voor en 551 dagen na behandeling met bisoprolol	VO ₂ -piek (mL/kg/min)		VO ₂ -piek		Hf rust				4/10		
					Hf rust (slagen/min)	voor	20.9		78.8						
					na	15.1		63.0							
					p waarde	<0.001		<0.001							
Metra M, et al (2000) ¹³	RCT	metoprolol	carvedilol	Klinische beoordeling voor en 13-15 maanden na behandeling met metoprolol of carvedilol	VO ₂ -piek (mL/kg/min)		6 MWT		VO ₂ -piek		Hf rust		Hf piek		9/10
		n = 75 lft = 58 ± 11 CHF	n = 75 lft = 55 ± 12 CHF		Hf rust, piek (slagen/min)	voor	416	447	13.7	14.2	80	84	140	143	
					6 MWT (meter)	na	479	497	15.0	14.0	64	65	121	116	
						p waarde	<0.01	<0.001	<0.01	NS	<0.001	<0.001			
Sanderson JE, et al (1999) ¹⁴	RCT	metoprolol	carvedilol	Klinische beoordeling voor en 12 weken na behandeling met metoprolol of carvedilol	6MWT (meter)		6MWT		Hf rust		Hf max		9/10		
		n = 26 lft=60.4 ±2.3 CHF	n = 25 lft =58.7 ± 3 CHF		Hf rust, max (slagen/min)		m	c	m	c	m	c			
						voor	355	342	85	83	133	135			
						na	385	364	64	65	107	109			
						p waarde	<0.01	<0.05	<0.001		<0.001				
Witte KKA, et al (2003) ¹⁵	RCT	patiënten	controle	Herhaald uitvoeren van inspanningstesten 1 week na random toediening van: placebo, α-, β-blokker of een combinatie	VO ₂ -piek (mL/kg/min)		VO ₂ -piek				Hf piek		10/10		
		n = 11 lft = 68 ± 6 CHF	n = 11 lft =67 ± 9		Hf piek (slagen/min)	placebo	29.2				151				
						β-blokker	28.9				137				
						p waarde	1.0				<0.05				

Tabel 3: Resultaten - data-extractie

RCT = Randomized Clinical Trial; CT = Clinical Trial; n = aantal ; lft = leeftijd ; CHF = chronisch hartfalen ; Hf = hartfrequentie (slagen per min) ; VO₂ = Zuurstof opname (mL/kg/min) ; 6MWT = Zes Minuten Wandel Test; m = metoprolol; c = carvedilol

Sanderson *et al.* laat een toename van de afgelegde afstand zien van gemiddeld 26 meter ($p < 0.05$). Een overzicht van de gemiddelde toename van de afgelegde afstand tijdens de 6MWT in meters en procenten is gegeven in tabel 4.

Auteur, Jaartal	Gemiddelde toename 6MWT		Gemiddelde toename 6MWT totaal (%)
	(meter)	(%)	
Metra M, et al (2000) ¹³	56.5	13.1	10.3
Sanderson JE, et al (1999) ¹⁴	26	7.5	

Tabel 4: Gemiddelde toename van de afgelegde afstand tijdens de 6MWT

PEDro schaal

De beoordeling van de methodologische aspecten van de studies^{9, 11-15} is gedaan met behulp van de PEDro schaal. Deze beoordeling is te vinden in tabel 5.

Discussie

Alle onderzoeken laten een significante daling van de Hf zien na behandeling met bètablokkers bij mensen met CHF^{9, 11-15, 16}. Daarnaast verifiëren ook studies onder gezonde proefpersonen¹⁷⁻¹⁹ dit resultaat.

Wat betreft de invloed van bètablokkers op de VO₂-piek is de literatuur niet eenduidig, ditzelfde geldt voor de invloed van bètablokkers op de functionele inspanningscapaciteit. Uit onderzoek bij mensen met CHF van Metra *et al.* bleek dat de

VO₂-piek afneemt na behandeling met bètablokkers en Witte *et al.* vond geen verschil in de VO₂-piek tussen behandeling met bètablokkers en behandeling met placebo. Terwijl bij het onderzoek van Groote *et al.*, Issa *et al.* en Metra *et al.* de VO₂-piek significant toeneemt na behandeling met bètablokkers. Vanwege de beperkte omvang van deze literatuurstudie is er echter bij het zoeken naar relevante literatuur geen rekening gehouden met de duur van het onderzoek. Zo heeft Witte *et al.* onderzoek gedaan naar de acute invloed van bètablokkers terwijl de andere onderzoekers hebben gekeken naar de invloed van bètablokkers op langere termijn. Dit zal waarschijnlijk van invloed zijn op de resultaten van de studies.

Daarnaast is er bij het verwerken van de resultaten geen rekening gehouden met het soort bètablokkers, die gebruikt werden in de studies. Echter, hier zou een verklaring kunnen liggen voor de tegenstrijdigheid binnen de resultaten, doordat de bètablokkers allen verschillende hemodynamische eigenschappen hebben. Metra *et al.* heeft als enige de bètablokker carvedilol gebruikt, waar in de andere studies de bètablokkers bisoprolol^{9,12} en metoprolol^{13,15} zijn gebruikt.

Ook is uit onderzoek naar de invloed van bètablokkers - waarbij de proefpersonen geen CHF hadden - gebleken dat de VO₂-piek niet significant verschilt tussen de personen die bètablokkers toegediend kregen en de controle groep.¹⁷

Auteur, Jaartal	Criteria										Totaal score
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Aygul N, et al (2008) ¹¹	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	10/10
Groote P de, et al (2004) ¹²	Nee	Nee	Ja	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee	Ja	4/10
Issa AS, et al (2006) ⁹	Nee	Nee	Ja	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Nee	Ja	3/10
Metra M, et al (2000) ¹³	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nee	Ja	Ja	Ja	9/10
Sanderson JE, et al (1999) ¹⁴	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nee	Ja	Ja	Ja	9/10
Witte KKA, et al (2003) ¹⁵	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	10/10

Tabel 5: beoordeling studies op hun methodologische kwaliteit - PEDro schaal (voor een toelichting op de PEDro schaal zie Annex 1)

Waar het onderzoek van Metra *et al.* en Sanderson *et al.* aantoont dat bètablokkers zorgen voor een significante toename van de functionele inspanningscapaciteit, blijkt uit het onderzoek van Tabet *et al.* dat langdurige behandeling met bètablokkers een milde tot neutrale invloed heeft op de functionele inspanningscapaciteit bij mensen met CHF.²⁰ Daarnaast wordt in het review van Fowler *et al.* genoemd dat er in het onderzoek van Packer *et al.* een toename is gevonden in de functionele inspanningscapaciteit tussen de groep die behandeld werd met bètablokkers en de controlegroep,¹⁶ die echter niet significant is gebleken.

De invloed die bètablokkers hebben op de onderzochte inspanningsparameters is belangrijk voor fysiotherapeuten. Dit in verband met de eerder genoemde submaximale inspanningstesten die zij uitvoeren tijdens het fysiotherapeutisch diagnostisch proces. Uit onderzoek is gebleken dat in Nederland de 6MWT en de Åstrand-test de meest gebruikte submaximale inspanningstesten zijn.²¹ De 6MWT maakt gebruik van de functionele inspanningscapaciteit, en de Åstrand-test maakt gebruik van de Hf tijdens inspanning om het inspanningsvermogen van een persoon te kunnen bepalen.

Dit literatuuronderzoek heeft aangetoond dat bètablokkers ervoor zorgen dat de afgelegde afstand tijdens de 6MWT toeneemt met een gemiddelde van 10.3% (zie tabel 4). Hierdoor kan men stellen dat bètablokkers ervoor zorgen dat mensen met CHF tijdens de 6MWT een verhoogde functionele inspanningscapaciteit laten zien alleen door het innemen van bètablokkers. Voor fysiotherapeuten is het van belang om deze toename in acht te nemen bij het bepalen van het inspanningsvermogen gedurende het fysiotherapeutisch onderzoek.

Dit ter voorkoming van dat er een verkeerde inschatting wordt gemaakt van de belastbaarheid van mensen met CHF die behandeld worden met bètablokkers.

Verder is er in dit literatuuronderzoek aangetoond dat, bij mensen met CHF, de Hf tijdens inspanning significant daalt na behandeling met bètablokkers (zie tabel 2, 3). Dit gegeven is belangrijk wanneer

fysiotherapeuten gebruik maken van de Åstrand-test bij het bepalen van het inspanningsvermogen. Tijdens de Åstrand-test wordt op grond van de gemeten Hf, wat een gemiddelde is van de vijfde en zesde minuut tijdens de test, en het vermogen in watt een schatting gemaakt van de VO₂-max met behulp van het Åstrand-Ryhming-nomogram.²² De bètablokkers zorgen er echter voor, doordat ze een significante daling van de Hf tijdens inspanning veroorzaken, dat de relatie tussen de Hf en het vermogen, waarvan uit wordt gegaan in het Åstrand-Ryhming-nomogram, wordt verstoord. Deze verstoring houdt in dat er een overschatting van de VO₂-max plaatsvindt, bij mensen die behandeld worden met bètablokkers.

Door deze verstoring zou men kunnen zeggen dat de schatting van de VO₂-max met behulp van de Åstrand-test, bij mensen met CHF die behandeld worden met bètablokkers niet juist is. Hierdoor zal de Åstrand-test tijdens het fysiotherapeutisch onderzoek bij deze patiëntencategorie wellicht alleen gebruikt kunnen worden als evaluatiemiddel van het inspanningsvermogen. De verstoring die optreedt zal namelijk bij elke hertest gelijk zijn.

Conclusie

Behandeling van mensen met CHF met bètablokkers zorgt voor een afname van de Hf in rust en tijdens inspanning en voor een toename van de functionele inspanningscapaciteit. Over de invloed op de VO₂-piek is de literatuur niet eenduidig.

Beperkingen

Door de beperkte omvang van deze literatuurstudie is bij het zoeken naar literatuur geen rekening gehouden met een aantal aspecten waaronder het soort bètablokker, de duur van de studies en verschillen binnen de populatie. Echter wat betreft de verschillen binnen de populatie, deze zijn minimaal. De studie van Witte *et al.* wijkt af van de andere studies^{9, 11-14} wat betreft de leeftijd binnen de populatie. Dit zou van invloed kunnen zijn op de resultaten van deze literatuurstudie.

Literatuurlijst

1. <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/wat-zijn-de-belangrijkste-doodsoorzaken>. RIVM - nationaal Kompas
2. Revalidatiecommissie NHS/NVVC *Richtlijn Hartrevalidatie 2004* Nederlandse Hartstichting 2004
3. Mosterd WL, Rosier PFWM, Balk AHMM, et al. *Richtlijn 'Chronisch hartfalen'*. Nederlandse Hartstichting 2002
4. Curnier D, Galinier M, Pathak A, et al. *Rehabilitation of Patients With Congestive Heart Failure With or Without β -Blockade Therapy*. Journal of Cardiac Failure 2001; 7(3): 241-248
5. Vogels EMHM, Bertram RJJ, Graus JJJ, et al. *KNGF-richtlijn Hartrevalidatie*. Supplement bij het Nederlands Tijdschrift voor Fysiotherapie 2005; jaargang 115(1)
6. Noonan V, Dean E *Submaximal Exercise Testing: Clinical Application and Interpretation* Physical Therapy. 2000; 80(8): 782-807
7. Clarenburg-Nievaart AHC, Heemskerk SG, Kromdijk PEH, et al. *Transmurale richtlijn Hartfalen* 2006
8. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. *ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure)*. Journal of the American College of Cardiology 2005; 46: e1-e82
9. Issa AS, Guimarães GV, Rezende MVC, et al. *Effects of Bisoprolol on Cardiac Function and Exercise in Patients with Heart Failure*. Arq Brasileira de Cardiologia 2006; 88(3): 307-311
10. <http://www.pedro.org.au/> Physiotherapy Evidence Database
11. Aygul N, Ozdemir K, Duzenli MA, et al. *The Comparative Effects of Long-Term Carvedilol versus Bisoprolol Therapy on QT Dispersion in Patients with Chronic Heart Failure*. Cardiology 2009; 112: 168-173
12. Groote P de, Delour P, Lamblin N, et al. *Effects of bisoprolol in patients with stable congestive heart failure*. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie 2004; 53: 167-170
13. Metra M, Giubbini R, Nodari S, et al. *Differential effects of β -blockers in patients with heart failure: a prospective, randomised, double-blind comparison of the long-term effects of metoprolol versus carvedilol*. Circulation 2000; 102: 546-51.
14. Sanderson JE, Chan SKW, Yip G, et al. *Beta-blockade in heart failure: a comparison of carvedilol with metoprolol*. J Am Coll Cardiol. 1999; 34: 1522-1528.
15. Witte KKA, Thackray SDR, Nikitin NP, et al. *The effects of α and β blockade on ventilator responses to exercise in chronic heart failure*. Heart Journal 2003; 89: 1169-1173
16. Fowler MB *Effects of beta blockers on symptoms and functional capacity in heart failure*. The American Journal of Cardiology 1997; 80(11A): 55L-58L
17. Womisch M, Hofmann P, Fruhwald FM, et al. *Influence of beta-blocker use on percentage of target heart rate exercise prescription*. European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2003; 10: 296-301
18. Head A *Exercise Metabolism and β -Blocker Therapy - an update*. Sports Medicine 1999; 27(2): 81-96
19. Gordon NF, Duncun JJ *Effect of beta-blockers on exercise physiology: implications for exercise training*. Medicine and Science in Sports and Exercise 1991; 23(6): 668-676
20. Tabet JY, Metra M, Thabut G, et al. *Prognostic Value of Cardiopulmonary Exercise Variables in Chronic Heart Failure Patients With or Without Beta-Blocker Therapy*. American Journal of Cardiology 2006; 98: 500-503
21. Molin L, Rijnders BD *Validiteit van Inspanningstests bij hartpatiënten: Op welke manier moeten de gangbare meet-instrumenten m.b.t. inspanningsvermogen worden aangepast aan hartpatiënten die bètablokkers gebruiken?* Hogeschool voor Fysiotherapie Thim van der Laan 2007
22. Morree JJ de, Jongert MWA, Poel G van der *Inspanningsfysiologie, oefentherapie en training*. Bohn Stafleu van Loghum, Houten 2006

Annex I – De methodologische aspecten beoordeeld volgens de PEDro Schaal

De PEDro schaal bestaat uit 11 criteria. Elk criteria moet worden beantwoord met 'Ja' of 'Nee'. Het eerste criterium is een toelatingscriterium, deze wordt daardoor niet meegerekend in de score. Per criteria kan 1 punt behaald worden wanneer de stelling met 'Ja' wordt beantwoord. Op deze manier kan er een maximale score van 10 punten worden behaald.

Criteria	Omschrijving	Score
*	eligibility criteria were specified	toelatingscriterium
1	subjects were randomly allocated to groups (in a crossover study, subjects were randomly allocated an order in which treatments were received)	Ja / Nee
2	allocation was concealed	Ja / Nee
3	the groups were similar at baseline regarding the most important prognostic indicators	Ja / Nee
4	there was blinding of all subjects	Ja / Nee
5	there was blinding of all therapists who administered the therapy	Ja / Nee
6	there was blinding of all assessors who measured at least one key outcome	Ja / Nee
7	measures of at least one key outcome were obtained from more than 85% of the subjects initially allocated to groups	Ja / Nee
8	all subjects for whom outcome measures were available received the treatment or control condition as allocated or, where this was not the case, data for at least one key outcome was analyzed by "intention to treat"	Ja / Nee
9	the results of between-group statistical comparisons are reported for at least one key outcome	Ja / Nee
10	the study provides both point measures and measures of variability for at least one key outcome	Ja / Nee

Tabel 6: PEDro schaal¹⁰