
Invloed van arteriële stijfheid en endotheelfunctie op het loopvermogen bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden

Literatuurstudie

28 APRIL 2016

Nicolien van de Haterd

Studentnummer: 1621058

nicolien.vandehaterd@student.hu.nl

1e beoordelaar: Dr. Jan Custers

2e beoordelaar: Huib van Moorsel

Hogeschool Utrecht

Faculteit gezondheidszorg

Opleiding fysiotherapie



Samenvatting

Inleiding: De effecten van looptraining onder begeleiding van een fysiotherapeut bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden (PAV) zijn bekend. Verklaringstheorieën hiervoor ontbreken echter nog. In deze literatuurstudie is onderzocht wat de invloed is van arteriële stijfheid (AS) en de endotheelfunctie (EF) op het loopvermogen bij patiënten met PAV.

Vraagstellingen: Wat is de invloed van AS op het loopvermogen bij patiënten met PAV? En wat is de invloed van EF op het loopvermogen bij patiënten met PAV?

Methode: In de volgende databronnen is gezocht naar relevante literatuur: PubMed, Cinahl en Cochrane. De methodologische kwaliteit van de studies werd bepaald door middel van twee verschillende kwaliteitslijsten. De PEDro-schaal is gebruikt om RCT's te beoordelen en de NOS is gebruikt om cohortonderzoeken en cross-sectionele onderzoeken te beoordelen. Vervolgens is met behulp van de EBRO-criteria gekeken naar de bewijskracht van de artikelen en de totale bewijskracht van de artikelen samen. Hierdoor kon een uitspraak worden gedaan over de sterkte van de conclusies in deze literatuurstudie.

Resultaten: Uiteindelijk zijn in totaal acht studies geïnccludeerd in deze studie. Er zijn drie RCT's geïnccludeerd, één cohortonderzoek en vier cross-sectionele onderzoeken. Twee RCT's van *goede* kwaliteit en twee cross-sectionele onderzoeken, beoordeeld als *goed* en *voldoende*, bevatten consistente resultaten. Al deze studies tonen een associatie aan tussen AS en het loopvermogen bij patiënten met PAV. Één RCT, beoordeeld als *voldoende*, en twee cross-sectionele onderzoeken, beoordeeld als *goed* en *voldoende*, vonden geen aanwijzingen van een associatie tussen EF en het loopvermogen bij patiënten met PAV. Slechts één cohortonderzoek van *goede* kwaliteit toonde daarentegen wel een associatie aan tussen EF en het loopvermogen bij patiënten met PAV.

Conclusie: Op basis van twee RCT's en twee cross-sectionele onderzoeken kan worden geconcludeerd dat een verhoogde AS het loopvermogen negatief beïnvloedt bij patiënten met PAV. Daarnaast kan op basis van één RCT en twee cross-sectionele onderzoeken worden geconcludeerd dat er geen aanwijzingen zijn gevonden dat EF invloed heeft op het loopvermogen bij patiënten met PAV.

Trefwoorden: Peripheral arterial disease, claudicatio intermittens, arterial stiffness, endothelial function, walking performance.

Summary

Introduction: The effects of supervised walking exercise programs for patients with peripheral arterial disease (PAD) are well-known. Theories to fully explain these effects do not exist. This literature study examines the influence of arterial stiffness (AS) and the endothelial function (EF) on the walking performance of patients with PAD.

Research questions: What is the influence of AS on the walking performance of patients with PAD? And what is the influence of EF on the walking performance of patients with PAD?

Method: The following databases have been examined: PubMed, Cinahl en Cochrane. The methodological quality of the trials has been rated by using two different types of measuring instruments. The PEDro-scale is used to rate randomized controlled trials (RCT's) and the NOS is used to rate cohort studies and cross-sectional studies. Next, the validity of each trial and the validity of all trials combined is assessed to be able to provide an overall opinion on the solidity of the conclusions of this study.

Results: Finally, eight trials have qualified for this study. Three RCTs, one cohort study and four cross-sectional studies. Two RCT's qualifying as good and two cross-sectional trials qualifying as good/adequate, contain consistent results. All the trials show an association between AS and walking performance for patients with PAD. One RCT, qualifying adequate, and two cross-sectional trials, qualifying good/adequate, did not show any association between EF and walking performance for patients with PAD. Only one cohort trial, qualifying good, did however show an association between EF and walking performance for patients with PAD.

Conclusions: An increased AS influences negatively the walking performance of patients with PAD can be concluded from two RCTs and two cross-sectional trials. In addition, there is no correlation between EF and walking performance of patients with PAD, based on the outcomes of one RCT and two cross-sectional trials.

Keywords: Peripheral arterial disease, claudicatio intermittens, arterial stiffness, endothelial function, walking performance.

Inleiding

Cardiovasculaire ziekten (CVZ) zijn wereldwijd de nummer één oorzaak waaraan mensen overlijden. In 2012 was dit percentage 31%. CVZ worden onderverdeeld in zeven soorten ziekten: Coronaire hartziekten, cerebrovasculaire ziekten, reumatische hartziekte, aangeboren hartafwijkingen, diep veneuze trombose, longembolie en perifeer arterieel vaatlijden (WHO). Dit onderzoek gaat over perifeer arterieel vaatlijden (PAV). PAV treft meer dan 200 miljoen volwassenen wereldwijd (Cooke et al., 2015). Onder de 50 jaar komt PAV zelden voor (Criqui et al., 2015). De prevalentie neemt toe naarmate de leeftijd vordert en gezien de vergrijzing in de samenleving is de verwachting dat deze ziekte meer voor gaat komen (Dziubek et al., 2015). In 2041 zal in Nederland een hoogtepunt van 4,7 miljoen 65-plussers worden bereikt. In 2012 was dit cijfer nog 2,7 miljoen (RIVM).

PAV wordt veroorzaakt door atherosclerose in de perifere arteriën van het lichaam. Atherosclerose leidt tot vernauwing van de arteriën door lokale vetophoping in de vaatwand (Vrijenhoek, J.H., 2010; Sorensen et al., 2015). In de onderste extremiteit komt dit het meest voor. Atherosclerose blijft veelal niet beperkt tot de onderste extremiteit, maar het komt ook voor in de rest van het lichaam. Hierdoor wordt het risico op het ontwikkelen van andere CVZ verhoogd (Merry et al., 2014; Barstow et al., 2015). Van de patiënten met PAV wordt minimaal 21% één keer per jaar opgenomen in het ziekenhuis vanwege CVZ. Tevens hebben PAV patiënten 15 keer meer kans om te overlijden als gevolg van CVZ, in vergelijking met de controle groep (Sorensen et al., 2015).

De zes belangrijkste risicofactoren voor het krijgen van PAV zijn: Roken, diabetes mellitus (DM), hyperlipidemie, hypertensie, ongezonde voeding en gebrek aan lichaamsbeweging (Cooke et al., 2015). De Ankle-brachial pressure index (ABI) is een verhouding waarmee PAV wordt gediagnosticeerd. Deze verhouding is gebaseerd op de hoogste systolische bloeddruk van de bovenste extremiteit in vergelijking met de onderste extremiteit. Bij ABI-bepalingen $<0,9$ wordt PAV vastgesteld (McDermott et al., 2010).

Door atherosclerose ontstaat ischemie in de kuitspieren en dijen tijdens het lopen. Ischemie veroorzaakt pijnklachten, wat claudicatio intermittens (CI) wordt genoemd. CI heeft tot gevolg dat mensen stoppen met lopen. De pijn neemt dan vaak af wanneer er tien minuten rust wordt genomen. CI is een chronisch proces dat significant leidt tot spieratrofie, metabole veranderingen in het spierweefsel en een vermindering van spierkracht. Hierdoor ontstaat een veranderd looppatroon. Kenmerken van dit veranderd looppatroon zijn dat mensen langzamer gaan lopen, kleinere stapjes maken, eerder balans verliezen en een zwakker gevoel ervaren in de kuitspieren. Frequent pijn krijgen tijdens lopen belemmert dagelijkse activiteiten en vermindert de conditie (Dziubek et al., 2015).

Een review van Lane et al. (2014) beschrijft dat fysiotherapie zorgt voor een statistisch significante verbetering van de maximale loopafstand (MLA) en maximale wandeltijd (MWT) in vergelijking met patiënten zonder therapie. Succesvolle trainingsprotocollen bestaan uit 30 tot 60 minuten wandelen, trainen op de loopband en/of spierversterkende beoefeningen, twee à drie keer per week. Geadviseerd wordt om onder supervisie te trainen van een fysiotherapeut, dit verbetert loopprestaties namelijk significant ten opzichte van niet gesuperviseerd trainen (Delaney et al., 2014). De twee zojuist genoemde studies tonen aan dat looptraining functioneel het loopvermogen verbeterd. Verklaringstheorieën ontbreken echter. Meer kennis over het fysiologische effect van looptherapieën kan fysiotherapeutische interventies verbeteren.

Afgezien van het gegeven dat atherosclerose leidt tot spieratrofie, metabole veranderingen in het spierweefsel en een vermindering van spierkracht als gevolg van ischemie, brengt het nog meer fysiologische consequenties met zich mee. Er ontstaan biomechanische en histologische veranderingen in de vaatwand. De endotheelfunctie (EF) gaat als eerste achteruit, waarbij de endotheel-afhankelijke vasodilatatie wordt aangetast. Bewegingen in bloedvaten zorgen voor een balans in de zuurstoftoevoer naar weefsels en regulatie van vaattonus en vaatdiameter (Deanfield et al., 2007). De belangrijkste vasodilatator is koolstofmonoxide (NO). Een verlaagde NO, die wordt geïnhibeerd door LDL (Lage Dichtheid Lipoproteïne), is geassocieerd met endotheeldysfunctie (Januszek et al., 2014). EF dat is aangedaan manifesteert zich in een verhoogde perifere weerstand, verminderde stroomsnelheid van het bloed, verminderde zuurstof voorziening in weefsels en beperkingen tijdens het lopen. Hoe slechter de EF, hoe ernstiger het PAV. Tevens voorspelt de mate van EF de progressie van atherosclerose en het risico op CVZ (Wållberg-Jonsson et al., 2008). Lichaamsbeweging zorgt er onder andere voor dat EF verbetert (Konik

et al., 2013). De Flow-Mediated Dilatation (FMD) is een veelgebruikt meetinstrument dat informatie levert over de EF (Atkinson et al., 2009). De FMD is verlaagd bij mensen met PAV (Januszek et al., 2014).

Tevens heeft atherosclerose tot gevolg dat de wanden van arteriën verstijven door bindweefselvorming, dus een verlies aan elasticiteit. Verlies aan elasticiteit wordt tevens veroorzaakt door veroudering en hypertensie (Munakata et al., 2014). Arteriële stijfheid (AS) is net als EF reversibel (Endes et al., 2015). Er is namelijk aangetoond dat aerobe training een positief effect heeft op AS (Donley et al., 2014). Medicatie kan ook worden ingezet om AS te reduceren. Ramipril is een ACE-remmer die de overgang van angiotensine I naar II blokkeert. Ramipril heeft een gunstig effect op AS (Ahimastos et al., 2008). Als gouden standaard wordt de Pulse Wave Velocity (PWV) gemeten om AS vast te stellen. Op basis van verstreken tijd en de afstand waarmee een polsgolf zich door de slagaderen verplaatst wordt de polsgolfsnelheid bepaald.

Studies hebben aangetoond dat AS en EF onafhankelijke voorspellers zijn voor mortaliteit bij PAV. De prognose wordt zodoende onder andere bepaald door de mate van AS en EF (Kals et al., 2014; Brevetti et al., 2003). Daarentegen is weinig bekend over de relatie tussen AS/EF en de functionele status, waaronder het loopvermogen, bij patiënten met PAV (Brewer et al., 2007). Meer inzicht in de relatie kan van betekenis zijn om achter het werkingsmechanisme van looptraining te komen, relevant binnen de fysiotherapie. Hieruit volgen de volgende vraagstellingen:

- *Wat is de invloed van arteriële stijfheid op het loopvermogen bij patiënten met PAV?*
- *Wat is de invloed van de endotheelfunctie op het loopvermogen bij patiënten met PAV?*

Methode

Zoekstrategie

Dit onderzoek is een systematische review van literatuur. Er wordt gezocht in de elektronische databases PubMed, EBSCOhost/Cumulative Index of Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) en Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR). Tijdens het zoeken worden verschillende zoektermen gebruikt, deze hebben betrekking op de onderzoekspopulatie en uitkomstmaat. In tabel 1 is weergegeven welke zoektermen en field tags worden toegepast in de zoekstring. Alle zoektermen worden gecombineerd door middel van Boleaanse operatoren: AND en OR. Zie bijlage 1 voor de volledige zoekstring.

Tabel 1: Zoektermen met field tags die zijn gebruikt in de zoekstring (*bijlage 1*).

Field tags	Zoektermen
MeSH Terms	"Peripheral Arterial Disease", "Intermittent Claudication", "Peripheral Artery Disease", "Peripheral vascular diseases", "Endothelium", "Walking", "Exercise Test"
Title/Abstract	"Intermittent Claudication", "Chronic Lower Limb Ischemia", "Lower extremity arterial disease", "Peripheral Arterial Occlusive Disease", "Peripheral arterial stiffness", "Peripheral Arterial Insufficiency", "Vascular Stiffness", "Walking Distance", "Walking Disability", "Walking", "Walking Ability", "Maximum Walking Distance", "Treadmill Test", "Arterial Stiffness", "Arterial Wall Stiffness", "Peripheral arterial stiffness", "Arterial compliance", "Endothelial function", "Peripheral Arterial Occlusive Disease", "Peripheral Arterial Insufficiency", "Lower extremity arterial disease", "Functional Performance", "Exercise hemodynamics"
Text Word	"Walking Distance", "Arterial Stiffness"
Truncatie-symbool	Peripheral Arterial Disease*

Er zijn selectiecriteria vastgesteld om artikelen te includeren. Deze in- en exclusiecriteria staan weergegeven in onderstaande tabel (*tabel 2*). Aangezien er weinig bekend is over de invloed van AS en EF op het loopvermogen bij patiënten met PAV wordt er breed gezocht in databanken waarbij Randomized Clinical Trials (RCT's), Controlled Clinical trials (CCT's), cohortonderzoeken en cross-sectionele onderzoeken worden meegenomen.

Tabel 2: In- en exclusiecriteria.

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
• Patiënten met PAV • Artikelen met AS/EF en het loopvermogen als uitkomstmaten • RCT/CCT's, cohortonderzoeken en cross-sectionele onderzoeken	• Studies gepubliceerd voor 2006 vanwege behoudt van actualiteit • Studies in een andere taal dan Nederlands of Engels

Toelichting centrale begrippen

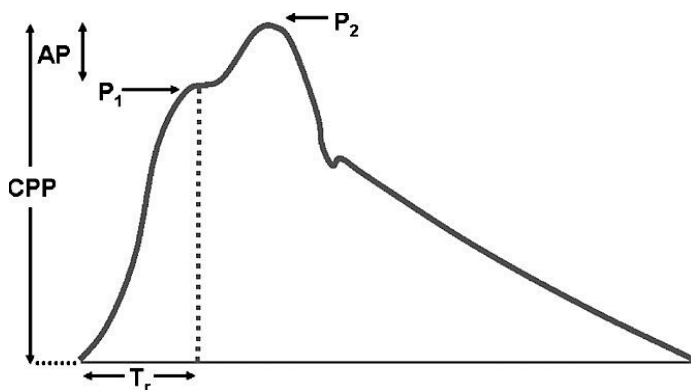
Artikelen met onder andere het loopvermogen als uitkomstmaat is een inclusie criterium. Loopvermogen is een globaal begrip waar een aantal loopprestaties onder vallen: MLA (m); MWT (s); ontstaansmoment CI (m); ontstaansmoment maximale pijn (m); zelfrapportages aan de hand van een schaal.

Beschrijving meetinstrumenten

De PWV is een meetinstrument die AS meet en kan worden gemeten tussen verschillende arteriën: Brachial-ankle PWV (baPWV); Carotid-femoral PWV (cfPWV). De uitkomsten van baPWV en cfPWV leveren kwalitatief vergelijkbare informatie over AS. BaPWV of cfPWV worden uitgedrukt in cm/s (Amoh-Tonto et al., 2014). Een PWV-waarde tussen 4 en 9 cm/s wordt als normaal gezien (Decorte, B., 2005). Hoe hoger de PWV-waarde, hoe hoger de AS (Coutinho et al., 2011).

Daarnaast kan AS ook worden gemeten aan de hand van een polsgolfanalyse (*figuur 1*). Aortic augmentation index (AIX) en reflected wave arrival time (Tr) zijn twee parameters die worden gebruikt om AS te bepalen. AIX is het verschil tussen de eerste en tweede systolische piek in verhouding tot polsdruk, uitgedrukt in percentages. Een hogere AS zorgt voor een hogere AIX (Westerhof et al., 2012). De reflected wave arrival time (Tr) wordt berekend vanaf het begin van een polsgolf tot de eerste systolische piek. Een kortere Tr is een indicatie voor hogere AS (Brewer et al., 2006).

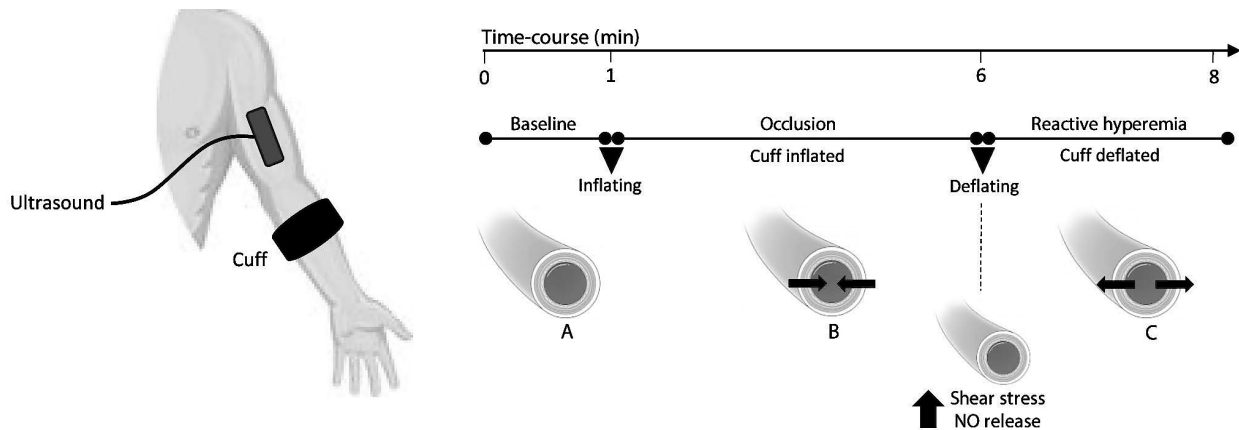
Figuur 1: Polsgolfanalyse.



Legenda: AP = aortic augmentation pressure; CPP = central (aortic) pulse pressure; P1 = first systolic pressure peak; P2 = second systolic pressure peak; Tr = reflected wave arrival time (bron: Brewer et al., 2006).

FMD is een methode om de EF te meten door middel van ultrageluid. Vijf minuten lang wordt er ter hoogte van de onderarm een manchetband geplaatst die druk geeft waardoor doorbloeding toeneemt en vasodilatatie ontstaat. De diameter van de arterie brachialis wordt op twee momenten gemeten, voor en tijdens vasodilatatie. Dit verschil wordt uitgedrukt in percentages (Jarrette et al., 2016). De FMD neemt af bij een slechtere EF (Januszek et al., 2014).

Figuur 2: Illustratie FMD verdeelt over drie fases.



Legenda: NO = nitric oxide; A = na rust, beginmeting; B = toedienen van druk; C = meting van vasodilatatie (bron: Jarrette et al., 2016).

Data verzameling

Vanuit het totale aanbod aan hits worden allereerst duplicaten verwijderd. Vervolgens worden de artikelen gescreend op titel en abstract. Na toepassing van de in- en exclusiecriteria worden de overgebleven artikelen full text gelezen. Daaropvolgend wordt gezocht naar nog niet getraceerde onderzoeken in de referenties van geïnccludeerde studies. Deze gehele procedure wordt uitgevoerd door enkel de auteur.

Methodologische kwaliteit

De geïnccludeerde studies worden gescreend op methodologische kwaliteit. Aangezien vergelijkende en niet-vergelijkende onderzoeksdesigns worden geïnccludeerd zullen twee verschillende beoordelingsinstrumenten worden gebruikt om per studiedesign de belangrijkste vormen van bias te evalueren.

Physiotherapy Evidence Database-schaal

De Physiotherapy Evidence Database (PEDro)-schaal is een valide meetinstrument en zal worden gebruikt om RCT's te classificeren (de Morton et al., 2009). Deze schaal bestaat uit 11 items, waarvan 10 items met 1 punt kan worden gescoord wanneer het item aanwezig is. In totaal kunnen 10 punten worden behaald. Wanneer 9-10 punten worden gescoord, wordt de kwaliteit beoordeeld als *zeer goede* methodologische kwaliteit. De studie wordt als *goed* beoordeeld bij 6-8 punten. Wordt het beoordeeld als *redelijk*, dan zijn er 4-5 punten behaald. Het artikel is *slecht* wanneer 0-3 punten worden gescoord (bijlage 2).

Newcastle Ottawa Scale

Cohortonderzoeken en cross-sectionele onderzoeken zullen worden geclassificeerd met behulp van de Newcastle Ottawa Scale (NOS). Dit is een beoordelingsinstrument die wordt aanbevolen door de Cochrane non-randomised studies in meta-analyses. Er is een variant voor cohortonderzoeken en een voor cross-sectionele onderzoeken. Beide kwaliteitslijsten zijn onderverdeeld in drie groepen: Selectie van proefpersonen; vergelijkbaarheid van de onderzoeksgroep met de controle groep en uitkomsten. Vanaf een NOS-score van 7 sterren wordt het artikel aangeduid als een *goede* studie, vanaf 5 sterren wordt het artikel beoordeeld als *voldoende* (McPheeters et al., 2012).

- Variant voor cohortonderzoeken: Het is hierbij mogelijk om in totaal 9 sterren uit 8 items te scoren. Bij 1 item kunnen 2 sterren worden behaald.
- Variant voor cross-sectionele onderzoeken: Het is hierbij mogelijk om in totaal 7 sterren uit 6 items te scoren. Bij 1 item kunnen wederom 2 sterren worden behaald.

Data-extractie tabel

De geanalyseerde data worden weergegeven in drie verschillende data-extractie tabellen. De opzet is aangepast aan het onderzoeksdesign. In de tabel met RCT's staat de volgende informatie weergegeven: Naam auteur en jaar, kwaliteitsscore artikel, aantal deelnemers, duur therapie, interventie, controle interventie, nulmeting en eindmeting resultaten en conclusie (bijlage 6). In de tabel met cohortonderzoeken staan de volgende kenmerken: Naam auteur en jaar, kwaliteitsscore artikel, aantal deelnemers, interventie, nulmeting, eindmeting, follow-up, resultaten en conclusie (bijlage 7). In de tabel met cross-sectionele onderzoeken staan de volgende kenmerken: Naam auteur en jaar, kwaliteitsscore artikel, aantal deelnemers, toelichting metingen, metingen, resultaten en conclusie (bijlage 8).

Evidence Based Richtlijnen Overleg

Om de bewijskracht van de geïnccludeerde studies te bepalen wordt gebruik gemaakt van de Evidence Based Richtlijnen Overleg (EBRO) criteria van het Centraal Beleidsorgaan (CBO) (tabel 3). De criteria van de EBRO zijn geschikt wanneer verschillende soorten onderzoeksdesigns worden geïnccludeerd. Afhankelijk van het onderzoeksdesign zullen de artikelen één voor één worden gekoppeld aan een kwaliteitsniveau. Dit kwaliteitsniveau zegt iets over de kwaliteit, betrouwbaarheid en formulering van de conclusie (tabel 3 en 4). Uiteindelijk zal worden gekeken naar de totale bewijskracht van de artikelen samen om vervolgens de sterkte van de conclusies van dit onderzoek weer te geven (Hurkmans et al., 2008; KNGF-richtlijn Reumatoïde artritis) (bijlage 8).

Tabel 3: Kwaliteitsniveau geïnccludeerde artikelen.

Kwaliteitsniveau van de artikelen	
A1	Systematische review van ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiëntcontroleonderzoek, cohortonderzoek)
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Tabel 4: Niveaus van bewijskracht van conclusies.

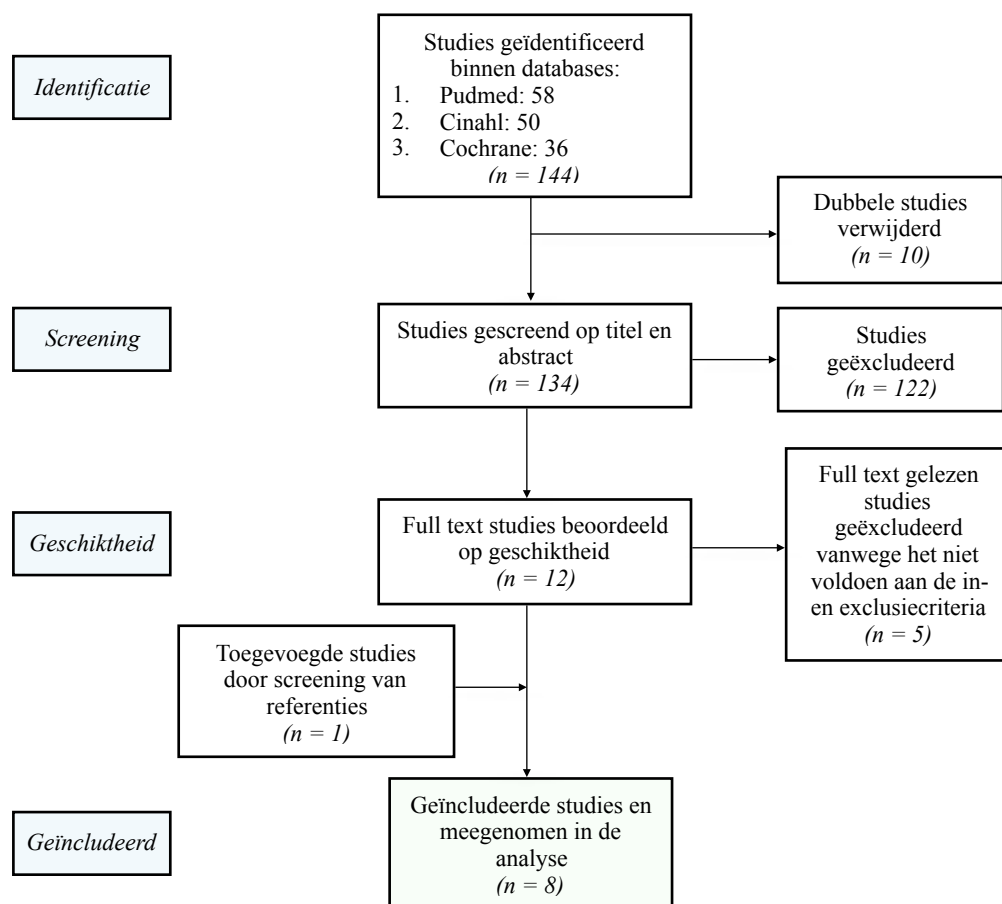
Niveaus van bewijskracht van conclusies, gebaseerd op de kwaliteit van de onderliggende artikelen		Formulering conclusies op basis van de bewijskracht
Niveau 1	Onderzoek van niveau A1 of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau met overeen komende richting van resultaten.	<i>Het is aangetoond dat...</i>
Niveau 2	Eén onderzoek van niveau A2 of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B met overeen komende richting van resultaten.	<i>Het is aannemelijk dat...</i>
Niveau 3	Eén onderzoek van niveau B of niveau C met overeen komende richting van resultaten.	<i>Er zijn aanwijzingen dat...</i>
Niveau 4	Mening van deskundigen	<i>De werkgroep is van mening dat...</i>

Resultaten

Zoekstrategie

Uit de zoekacties kwamen in totaal 144 studies. Duplicaten zijn allereerst verwijderd ($n = 10$). De studies waarvan de titel en abstract niet relevant leken voor de vraagstelling werden uitgesloten ($n = 122$). Van de geïncludeerde artikelen die full text werden gelezen ($n = 12$), zijn vijf artikelen geëxcludeerd vanwege de inclusie- en exclusiecriteria. Één studie werd toegevoegd na het scannen van de referenties. Uiteindelijk zijn acht studies geïncludeerd in deze studie (figuur 1). De kenmerken van de studies zijn samengevat in data-extractie tabellen (bijlage 6, 7 en 8). Er zijn in totaal drie RCT's geïncludeerd, één cohortonderzoek en vier cross-sectionele onderzoeken (tabel 5).

Figuur 2: Flowchart



Methodologische kwaliteit van de artikelen

Er zijn in deze studie drie RCT's geïncludeerd. Twee RCT's zijn als *goed* beoordeeld volgens de PEDro-schaal met een score van 7/10 en 8/10 (Ahimastos et al., 2008; Shanin et al., 2013). Één RCT werd als *redelijk* beoordeeld met een score van 5/10 (Mika et al., 2013) (bijlage 4).

Verder is één cohortonderzoek geïncludeerd en vier cross-sectionele onderzoeken. Volgens de NOS scoorde het cohortonderzoek een *goed* met 7 sterren (Januszek et al., 2014). Twee cross-sectionele onderzoeken zijn als *goed* beoordeeld met eveneens 7 sterren (Amoh-Tonto et al., 2009; Grenon et al., 2014). De twee andere cross-sectionele onderzoeken zijn als *voldoende* beoordeeld met 6 sterren (Brewer et al., 2014; Silva et al., 2015) (bijlage 5; tabel 5).

Tabel 5: Een overzicht van de methodologische kwaliteit.

	RCT's*	Cohortonderzoeken**	Cross-sectioneel onderzoeken***
<i>Aantal</i>	3	1	4
<i>Zeer goed</i>	-	-	-
<i>Goed</i>	2	1	2
<i>Voldoende</i>	1	-	2
<i>Slecht</i>	-	-	-

Legenda:

*: Beoordeling middels de PEDro-schaal;

**: Beoordeling middels de NOS-variant voor cohortonderzoeken;

***: Beoordeling middels de NOS-variant voor cross-sectionele onderzoeken.

Studies naar de associatie tussen AS en het loopvermogen

Vier studies werden geïnccludeerd die de associatie beschreven tussen AS en het loopvermogen: Twee RCT's onderzochten het effect van ramipril op AS en het loopvermogen en twee cross-sectionele onderzoeken beschreven de associatie tussen AS en het loopvermogen. De totale onderzoekspopulatie bedroeg 293 patiënten. De gemiddelde leeftijd was 66.9 jaar en het aantal mannen was gemiddeld 76%, over een range van 52% tot 95%.

Resultaten van de RCT's:

Ahimastos et al. (2008) includeerden 40 patiënten met PAV (66 ± 4 jaar; ♂: 95%; $n = 20$ per groep; $ABI < 0.9$) die 24 weken lang gerandomiseerd ramipril (10mg per dag) of een placebo kregen toegediend. De volgende comorbiditeiten werden uitgesloten: Hartziekten, nierfalen of DM II. AS werd gemeten met behulp van de cfPWV. Het loopvermogen werd gemeten op de loopband (3.2 km/u; 12% helling) waarbij de MWT werd genoteerd, oftewel de tijd dat patiënten maximaal konden volhouden met pijn. Ramipril verlaagde cfPWV met 1.7 ± 0.2 m/s in vergelijking met de controlegroep ($\Delta cfPWV$ placebo: 0.4 ± 0.3 ; $\Delta cfPWV$ ramipril: -1.7 ± 0.2 ; $P < 0.001$). De MWT verhoogde bij toediening van ramipril met 451 s in vergelijking met de controlegroep (95% CI, 367-536 s; $P < 0.001$). Er is een matige, maar significante associatie gevonden tussen $\Delta cfPWV$ en ΔMWT bij patiënten met PAV ($r = -0.57$, $P < 0.001$).

Shanin et al. (2013) includeerden 33 patiënten met PAV (64.6 ± 7.8 jaar; ♂: 76%; $n = 14$ interventie groep; $ABI < 0.9$) die 24 weken ramipril (10mg per dag) of een placebo kregen toegediend. De volgende comorbiditeiten of gebeurtenissen werden uitgesloten: Bypass onderste extremiteit, ischemie in de benen, gebruik ACE-remmers, ongecontroleerde hypertensie, recent myocardiinfarct, beroerte of chronische nierinsufficiëntie. DM kwam voor bij 33% van de patiënten, 39% hadden een rookverleden en 48% rookten nog (13% had dus nog nooit gerookt). AS werd gemeten met behulp van de cfPWV. Het loopvermogen werd gemeten op de loopband (2,5 km/u; constante verhoging van de hellingshoek met 10% tot een maximum van 10 minuten) waarbij de MLA werd genoteerd. Ramipril verlaagde cfPWV met 1.47 m/s in vergelijking met de controlegroep (95% CI, -2.40 tot -0.57; $P = 0.002$). De MLA verhoogde bij toediening van ramipril met 131 m in vergelijking met de controlegroep (95% CI, 62 tot 199; $P = 0.001$). De ΔMLA was onafhankelijk geassocieerd met het soort drug (ramipril of placebo; gestandaardiseerd $\beta = 0.60$, $P = 0.001$).

Resultaten van de cross-sectionele onderzoeken:

Amoh-Tonto et al. (2009) includeerden 114 patiënten (69 ± 10 jaar; ♂: 52%; $ABI = 0.97 \pm 0.19$). Alle patiënten werden verdacht van PAV en werden hiervoor onderzocht in een kliniek. Uiteindelijk hadden 76 patiënten daadwerkelijk PAV. Patiënten met DM II werden ingesloten wanneer ze hier medicatie voor gebruikten. Uiteindelijk had 23% DM II en 88% had een rookverleden. De AS werd gemeten met behulp van de baPWV. Het loopvermogen werd gemeten op de loopband (eerste 10 seconde 1.6 km/u, vervolgens 5 minuten afhankelijk van het gebruikelijke looptempo: 1.6 km/u (130 meter); 2.4 (194 meter) of 3.2 km/u (259 meter); hellingshoek 10%) waarbij de MLA werd genoteerd. De loopbandtest werd niet door iedereen

uitgelopen, 39 patiënten slaagden er niet in om de test af te ronden. De baPWV was gemiddeld hoger van deze 39 patiënten (20.36 ± 5.54 m/s) in vergelijking met de uitlopers (17.65 ± 3.59 m/s; hazard ratio, 2.199; 95% CI, 1.129 - 4.281; $P = 0.017$). In analyses gelimiteerd tot patiënten met PAV bleek dat een hogere baPWV werd geassocieerd met een lagere MLA na aanpassing van de volgende variabelen: Hartslag, gemiddelde arteriële druk, gebruikelijke risicofactoren en polsdruk ($\beta \pm SE = -1.945 \pm 0.753$; $P = 0.008$; $r =$ niet bekend).

Brewer et al. (2007) includeerden 106 patiënten (69 ± 10 jaar; δ : 66%; $ABI = 0.87 \pm 0.22$). Alle patiënten werden verdacht van PAV en werden hiervoor onderzocht in een kliniek. Uiteindelijk hadden 82 patiënten daadwerkelijk PAV. Wederom werden patiënten met DM II ingesloten wanneer ze hier medicatie voor gebruikten. Uiteindelijk had 19% DM II en 85% had een rookverleden. De AS werd gemeten met behulp van AIX en Tr. Het loopvermogen werd gemeten op de loopband (eerste 10 seconde 1.6 km/u, vervolgens 5 minuten afhankelijk van het gebruikelijke looptempo: 1.6 km/u (130 meter); 2.4 (194 meter) of 3.2 km/u (259 meter); hellingshoek 10%) waarbij de MLA werd genoteerd. Dit keer waren er 50 patiënten die er niet in slaagden om de loopband test af te ronden. AIX en Tr waren significant geassocieerd met de MLA ($P = 0.001$ en $P = 0.012$, $R^2 = 0.35$). In analyses gelimiteerd tot patiënten met PAV bleek dat AIX en Tr onafhankelijk waren geassocieerd met de MLA ($P =$ niet bekend, $r =$ niet bekend).

Studies naar de associatie tussen EF en het loopvermogen

Vier studies werden geïnccludeerd die de associatie beschreven tussen EF en het loopvermogen: Één RCT onderzocht het effect van twee trainingsprogramma's op de EF en het loopvermogen, één cohortonderzoek en twee cross-sectionele onderzoeken beschreven de associatie tussen EF en het loopvermogen. De totale onderzoekspopulatie bedroeg 307 patiënten. De gemiddelde leeftijd was 64.8 jaar en het aantal mannen was gemiddeld 70%, over een range van 56% tot 100%.

Resultaten van de RCT's:

Mika et al. (2013) includeerden 60 patiënten ($ABI < 0.9$) die een loopprogramma van 12 weken volgden. Alle patiënten met PAV konden minimaal 150 m lopen zonder CI. De volgende comorbiditeiten of gebeurtenissen werden uitgesloten: Instabiele angina pectoris, recent myocardiinfarct, recent vasculaire operatie, verminderde long- of hartfunctie, kanker, nier- of leverziekten of artritis waardoor lopen werd bemoeilijkt. Één groep volgde een trainingsprogramma en loopbandtest tot maximale pijn ($n = 27$, 64.8 ± 7.2 jaar, δ : 69%). Hiervan had 5% DM II, 13% rookten en 13% had gerookt. De andere groep volgde een trainingsprogramma en loopbandtest tot de eerste symptomen van pijn ($n = 25$, 65.2 ± 8.0 jaar, δ : 56%). Hiervan had 3% DM II, 10% rookten en 14% had gerookt. Het loopprogramma werd 3 keer per week uitgevoerd (3.2 km/u; helling afhankelijk van het ontstaan pijn binnen 3 - 5 minuten) en werd uitgebreid van 35 minuten naar 60 minuten (onderverdeeld in loopseries). De ene groep liep hierbij tot maximale pijn en de andere groep liep tot de eerste symptomen van pijn. EF werd gemeten met behulp van de FMD. Het loopvermogen werd gemeten op de loopband (2 minuten 3.2 km/u en 0% helling, vervolgens verhoging van de helling met 2%, elke 2 minuten) waarbij de MWT (tot maximale pijn of tot de eerste symptomen van pijn) werd genoteerd. In beide groepen verbeterde de MWT en FMD significant ($P < 0.05$). Echter werd er geen associatie gevonden tussen ΔFMD en MWT ($P =$ niet significant, maar niet bekend).

Resultaten van het cohortonderzoek:

Januszek et al. (2014) includeerden 67 patiënten (65.5 ± 7.7 jaar; δ : 63%; $ABI < 0.9$) die 12 weken lang een loopband training volgden tot maximale pijn en inclusief een follow-up van 37 weken ($n = 40$). Ook in deze studie konden alle patiënten met PAV minimaal 150 m lopen zonder CI. De volgende comorbiditeiten of gebeurtenissen werden uitgesloten: Instabiele angina pectoris, recent myocardiinfarct, recent vasculaire operatie, verminderde long- of hartfunctie, kanker of nier- of leverziekten. DM II kwam voor bij 14% van de patiënten en 36% van de patiënten rookten. Het loopprogramma werd 3 keer per week uitgevoerd (3.2 km/u; helling afhankelijk van ontstaan CI in 3 - 5 minuten) met een start van 35 minuten (onderverdeeld in loopseries) en werd elke 2 weken opgebouwd met 5 minuten. EF werd gemeten met behulp van de FMD. Het loopvermogen werd gemeten op de loopband (eerste 2 min. 3.2 km/u en 0% helling, vervolgens verhoging van de helling met 2%, elke 2 minuten) waarbij de MWT werd genoteerd, oftewel de tijd dat patiënten maximaal konden volhouden met pijn. De FMD werd tijdens alle meetmomenten gemeten voor de loopbandtest en na de loopbandtest. Het loopprogramma resulteerde in een significante vooruitgang van FMD zowel bij de meting voor de loopbandtest ($4.38 \pm 2.37\%$ vs. $6.15 \pm 2.4\%$; $P < 0.001$) als na

de loopbandtest ($4.38 \pm 2.29\%$ vs. $6.26 \pm 2.62\%$; $P < 0.001$). Na de follow-up bleef de FMD verbeterd zowel voor als na de loopbandtest, echter niet significant ($P = 0.13$, $P = 0.49$). De MWT verbeterde na de loopband training (470.81 ± 187.11 s vs. 898 ± 358.72 s, $P < 0.001$). Na de follow-up daalde de MWT significant, toch bleef deze significant verbeterd ten opzichte van de nulmeting (470.81 ± 187.11 s vs. 775.36 ± 345.37 s, $P < 0.001$). Desondanks associeerde Δ FMD niet met Δ MWT na de loopband training of na de follow-up ($P =$ niet significant, maar niet bekend).

Resultaten van de cross-sectionele onderzoeken:

Grenon et al. (2014) includeerde 100 patiënten (66 ± 8 jaar; ♂: 100 %; ABI < 0.9). Alle patiënten werden verdacht van PAV en werden hiervoor onderzocht in een kliniek. Uiteindelijk hadden 73 patiënten daadwerkelijk PAV en 19 patiënten critical limb ischemia. Daarnaast waren er 8 personen zonder PAV (ABI > 0.9). De volgende comorbiditeiten of gebeurtenissen werden uitgesloten: Nier- of leverziekten, een ontstekingsziekte, ernstige infecties, acute ziektes of recent grote operaties. DM II kwam voor bij 43% van de patiënten en 94% van de patiënten had een rookverleden. EF werd gemeten met behulp van de FMD. Het loopvermogen werd bepaald aan de hand van een zelfrapportage schaal: Rutherford category (RC) (bijlage 8). De RC bestaat uit 6 categorieën ($0 = asymptomatic$, $1 = mild claudication (>3 blocks)$, $2 = moderate claudication (>1 tot \leq 3 blocks)$, $3 = severe claudication (\leq 1 block)$, $4 = ischemic rest pain$, $5 = minor tissue loss$, $6 = major tissue loss$). PAV viel onder categorieën 1 t/m 3 en gaf tevens de pijnvrije MLA aan in 'blocks'. De FMD associeerde significant met RC na aanpassing van leeftijd, ras, systolische bloeddruk, ABI, LDL, HDL, CRP, DM, geschiedenis coronaire hartziekten en gebruik van bètablokkers, dit met een gemiddelde FMD van 11.4% in RC 1, 9.3% in RC 2 en 6.6% in RC 3 ($P = 0.0008$) ($r =$ niet bekend).

Tot slot includeerde Silva et al. (2015) in totaal 80 personen waarvan 63 patiënten met PAV (62.2 ± 8.1 jaar; ♂: 55.6%; ABI = 0.59 ± 0.14) en 17 personen zonder cardiovasculaire risicofactoren (63.4 ± 8.7 jaar; ♂: 41,2%; ABI = 1.14 ± 0.08). De volgende comorbiditeiten of gebeurtenissen werden uitgesloten: BMI > 40 kg/m², ABI ≥ 1.30 , nierinsufficiëntie of een amputatie van de onderste extremiteit. In de groep patiënten met PAV had 47.6% DM II, 27% rookten en 55.5% had gerookt. In de controlegroep had niemand DM II, 5.9% rookten en 29.4% had gerookt. EF werd gemeten met behulp van de FMD. Het loopvermogen werd gemeten middels de 6-minuten wandeltest (6MWT; over een afstand van 20 m, 6 minuten zoveel mogelijk meters afleggen) waarbij de MLA werd genoteerd. De FMD was significant lager in de groep patiënten met PAV in vergelijking met de controlegroep ($2.7 \pm 42.2\%$ vs. $6.1 \pm 5.4\%$, $P = 0.01$). De MLA was significant lager in de groep met PAV in vergelijking met de controlegroep (265.1 ± 77.4 vs. 354.7 ± 42.1 , $P < 0.001$). Er werd geen associatie gevonden tussen de FMD en MLA bij patiënten met PAV ($P =$ niet bekend; $r =$ niet bekend).

Tabel 6: Analyse van onderzoeksresultaten aan de hand van de EBRO.

	Niveau	Resultaten	Referenties
≥ 2 RCT's van niveau A2	Niveau 1	<i>Er is aangetoond dat een hogere arteriële stijfheid het loopvermogen negatief beïnvloed</i>	Ahimastos et al., 2008 Shanin et al., 2013
≥ 2 studies van niveau B	Niveau 3	<i>Er zijn geen aanwijzingen gevonden dat er een associatie is tussen endotheelfunctie en het loopvermogen</i>	Mika et al., 2013 Januszek et al., 2014

Legenda: niveau A2 = gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang; niveau B = vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder vallen ook cohortonderzoeken en patiëntcontroleonderzoeken).

Discussie

Doel literatuurstudie

In deze literatuurstudie is onderzocht wat de invloed is van AS en EF op het loopvermogen bij patiënten met PAV. Vier studies zijn geïnccludeerd die de associatie beschrijven tussen AS en het loopvermogen. Deze studies tonen aan dat een hogere AS is geassocieerd met een slechter loopvermogen. Daarnaast zijn vier studies geïnccludeerd die onderzochten of er een associatie is tussen EF en het loopvermogen. Er zijn geen aanwijzingen gevonden dat EF geassocieerd is met het loopvermogen.

Kritische beschouwing op de gemaakte keuzes in het eigen onderzoeksproces

Vanwege het gebrek aan RCT's/CCT's zijn er cohortonderzoeken en cross-sectionele onderzoeken geïnccludeerd. De methodologische kwaliteit van cohortonderzoeken en cross-sectionele onderzoeken zijn minder goed. Daarentegen zijn de vraagstellingen in deze literatuurstudie gericht op associaties. Associaties worden met name onderzocht in cohortonderzoeken en cross-sectionele onderzoeken, minder in RCT's/CCT's welke zijn gericht op interventies. Desalniettemin is een sterk punt van dit onderzoek dat alle geïnccludeerde studies als *voldoende* of *goed* zijn beoordeeld volgens de Pedro-schaal of NOS.

Ahimastos et al. (2008) en Shanin et al. (2013) gebruikten ramipril als interventie om AS te verlagen en het loopvermogen te verbeteren. Ramipril toediening is een interventie die niet door een fysiotherapeut zal worden voorgeschreven. Desondanks beschrijven deze artikelen de associatie tussen AS en het loopvermogen. Daarnaast zou in de toekomst kunnen worden onderzocht wat de invloed is van ramipril in combinatie met looptraining.

Niet alle studies gebruikten hetzelfde meetinstrument. Wanneer enkel één meetinstrument per uitkomstmaat wordt gebruikt kan deze worden beoordeeld op validiteit en betrouwbaarheid. Dit heeft invloed op de consistentie en betrouwbaarheid van de resultaten in dit onderzoek. Toch was het soort meetinstrument per uitkomstmaat geen inclusiecriteria, dit zou te weinig artikelen opleveren.

Kritische beschouwing op de kenmerken van de geïnccludeerde studies

Eén cross-sectioneel onderzoek kwam met tegenstrijdige resultaten (Grenon et al., 2014). Dit artikel vond een associatie tussen EF en het loopvermogen. Dit wijkt af van de drie andere geïnccludeerde artikelen die onderzochten of er een associatie is tussen EF en het loopvermogen. Op basis van één cross-sectioneel onderzoek kan echter geen conclusie worden gevormd.

Januszek et al. (2014) is een cohortonderzoek waarbij patiënten met PAV een loopprogramma ondergingen. Dit loopprogramma resulteerde in een verbeterde FMD en MWT. Desondanks associeerde Δ FMD en Δ MWT niet met elkaar na de loopband training of na de follow-up. Mogelijk heeft een confounder hier een rol in gespeeld waardoor er geen associatie is gevonden.

Geen van de RCT's evalueren de resultaten na een follow-up periode. De effecten van ramipril op lange termijn zijn dus niet onderzocht. Verder onderzoek zal moeten worden verricht om de effecten op lange termijn te onderzoeken bij patiënten met PAV.

Ahimastos et al. (2008) is een RCT die wat betreft studiekarakteristieken afwijkt van de andere studies. DM II als comorbiditeit werd als enige in dit onderzoek geëxcludeerd. Daarnaast werden gegevens over hoeveel patiënten rookten of een rookverleden hadden alleen in dit artikel niet genoteerd. Aangezien roken een prognostische factor is voor CVZ kan deze het effect van interventies beïnvloeden.

Zes studies gebruikten een maximale loopbandtest om het loopvermogen te meten. Daarentegen maakte Silva et al. (2015) gebruik van de 6MWT. De 6MWT werd op een normale en vlakke ondergrond gemeten. Verder is niet bekend of deze test binnen of buiten is afgenomen. Deze variabelen kunnen invloed hebben op het looppatroon en mogelijk op de resultaten.

Grenon et al. (2014) bracht het loopvermogen in kaart door middel van zelfrapportages (RC). Er werd niet vermeld hoe de MLA is gemeten. Daarnaast is de MLA niet weergegeven in aantal meters, maar in aantal 'blocks'. Dit maakt de resultaten minder objectief en kan de betrouwbaarheid van de resultaten beïnvloeden.

De RCT's en het cohortonderzoek includeerden alleen patiënten met PAV. De cross-sectionele onderzoeken includeerden patiënten die verdacht werden van PAV. Hierdoor hadden sommige patiënten een ABI >0.9. Dit heeft invloed op de homogeniteit van de studies. Silva et al. (2015) maakte daarentegen bewust gebruik van een controlegroep waarbij mensen werden geïnccludeerd zonder cardiovasculaire risicofactoren om de resultaten te vergelijken.

De leeftijd van de totale onderzoekspopulatie kwam overeen. De gemiddelde leeftijd van beide onderzoeksgroepen was 66.9 en 64.8 jaar. Het mannelijk geslacht was in beide groepen in de meerderheid (76%, over een range van 52% tot 95% en 70%, over een range van 56% tot 100%). In de studie van Grenon et al. (2014) werden zelfs alleen maar mannen geïnccludeerd. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen of de effecten van interventies en associaties verschillen per geslacht. De prevalentie en incidentie van PAV is bij mannen en vrouwen namelijk vrijwel gelijk, echter ontwikkelen mannen eerder CI (Bartelink et al., 2009).

Consequenties voor de fysiotherapie

De effecten van looptraining onder begeleiding van een fysiotherapeut zijn alreeds bekend. Fundamentele kennis van de oorzaken voor die effecten ontbreken vooralsnog. Dit onderzoek geeft een aanzet om therapeutische effecten te verklaren. EF blijkt in deze studie een minder essentiële variabele dan AS, als het gaat om de invloed op het loopvermogen bij patiënten met PAV. Verder onderzoek is relevant om de rol van AS nader te verduidelijken, te onderzoeken wat de invloed is van looptherapie op AS bij patiënten met PAV en wat het effect is van looptherapie in combinatie met ramipril bij patiënten met PAV.

Conclusie

In deze literatuurstudie werden antwoorden gezocht op de volgende vragen:

- *Wat is de invloed van arteriële stijfheid op het loopvermogen bij patiënten met PAV?*

Op basis van twee RCT's en twee cross-sectionele onderzoeken kan worden geconcludeerd dat een verhoogde AS het loopvermogen negatief beïnvloedt bij patiënten met PAV.

- *Wat is de invloed van de endotheelfunctie op het loopvermogen bij patiënten met PAV?*

Op basis van één RCT, één cohortonderzoek en twee cross-sectionele onderzoeken kan worden geconcludeerd dat er geen aanwijzingen zijn gevonden dat EF invloed heeft op het loopvermogen bij patiënten met PAV.

Literatuur

- Atkinson, G., Batterham, A. M., Black, M. A., Cable, N. T., Hopkins, N. D., Dawson, E. A., ... & Green, D. J. (2009). Is the ratio of flow-mediated dilation and shear rate a statistically sound approach to normalization in cross-sectional studies on endothelial function?. *Journal of Applied Physiology*, 107(6), 1893-1899.
- Bartelink, M. L., Stoffers, H. E. J. H., Boutens, E. J., Hooi, J. D., Kaiser, V., & Boomsma, L. J. (2009). NHG-Standaard Perifeer arterieel vaatlijden. In *NHG-Standaarden 2009 (pp. 213-229)*. Bohn Stafleu van Loghum.
- Brevetti, G., Silvestro, A., Schiano, V., & Chiariello, M. (2003). Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease additive value of flow-mediated dilation to ankle-brachial pressure index. *Circulation*, 108(17), 2093-2098.
- Brewer, L. C., Chai, H. S., Bailey, K. R., & Kullo, I. J. (2007). Measures of arterial stiffness and wave reflection are associated with walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Atherosclerosis*, 191(2), 384-390.
- Brostow, D. P., Hirsch, A. T., & Kurzer, M. S. (2015). Recruiting older patients with peripheral arterial disease: evaluating challenges and strategies. *Patient preference and adherence*, 9, 1121.
- Cooke, J. P., & Losordo, D. W. (2015). Peripheral Artery Disease Compendium. *Circulation Research*, 116, 1561-1578.
- Coutinho, T., Rooke, T. W., & Kullo, I. J. (2011). Arterial dysfunction and functional performance in patients with peripheral artery disease: a review. *Vascular medicine*, 16(3), 203-211.
- Criqui, M. H., & Aboyans, V. (2015). Epidemiology of peripheral artery disease. *Circulation research*, 116(9), 1509-1526.
- Decorte, B. (2005). Gebruik van ultrageluid voor het meten van de lokale elastische eigenschappen van slagaders.
- Delaney, C. L., Miller, M. D., Allan, R. B., & Spark, J. I. (2014). The impact of different supervised exercise regimens on endothelial function in patients with intermittent claudication. *Vascular*, 1708538114558329.
- Deanfield, J. E., Halcox, J. P., & Rabelink, T. J. (2007). Endothelial function and dysfunction testing and clinical relevance. *Circulation*, 115(10), 1285-1295.
- Dziubek, W., Bulińska, K., Stefańska, M., Woźniewski, M., Kropielnicka, K., Jasiński, T., ... & Szuba, A. (2015). Peripheral arterial disease decreases muscle torque and functional walking capacity in elderly. *Maturitas*, 81(4), 480-486.
- Endes, S., Schaffner, E., Caviezel, S., Dratva, J., Autenrieth, C. S., Wanner, M., ... & Schmidt-Trucksäss, A. (2015). Physical activity is associated with lower arterial stiffness in older adults: results of the SAPALDIA 3 Cohort Study. *European journal of epidemiology*, 1-11.
- Januszek, R., Mika, P., Konik, A., Petriczek, T., Nowobilski, R., & Nizankowski, R. (2014). The effect of treadmill training on endothelial function and walking abilities in patients with peripheral arterial disease. *Journal of cardiology*, 64(2), 145-151.
- Jarrete, A. P., Zanesco, A., & Delbin, M. A. (2016). Assessment of endothelial function by flow-mediated dilation in diabetic patients: Effects of physical exercise. *Motriz: Revista de Educação Física*, 22(1), 3-11.
- Kals, J., Lieberg, J., Kampus, P., Zagura, M., Eha, J., Zilmer, M. (2014). Prognostic impact of arterial stiffness in patients with symptomatic peripheral arterial disease. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 48(3), 308-315.
- Lane, R., Ellis, B., Watson, L., & Leng, G. C. (2014). Exercise for intermittent claudication. *The Cochrane Library*.
- McDermott, M. M., Ferrucci, L., Guralnik, J. M., Dyer, A. R., Liu, K., Pearce, W. H., ... & Criqui, M. H. (2010). The ankle-brachial index is associated with the magnitude of impaired walking endurance among men and women with peripheral arterial disease. *Vascular Medicine*, 15(4), 251-257.
- McPheeters, M. L., Kripalani, S., Peterson, N. B., Idowu, R. T., Jerome, R. N., Potter, S. A., & Andrews, J. C. (2012). *Closing the quality gap: revisiting the state of the science (vol. 3: quality improvement interventions to address health disparities)*.
- Merry, A.H.H., Teijink, J.A.W., Jongert, M.W.A., Poelgeest, A., van der Voort, S.S.E.M., Bartelink, M.E.L., Stoffers, H.E.J.H., Brooymans, F., Hendriks, H.J.M., de Bie, R.A. (2014). *KNGF-richtlijn Symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden*. Drukkerij De Gans, Amersfoort

Mika, P., Konik, A., Januszek, R., Petriczek, T., Mika, A., Nowobilski, R., ... & Szczeklik, A. (2013). Comparison of two treadmill training programs on walking ability and endothelial function in intermittent claudication. *International journal of cardiology*, 168(2), 838-842.

de Morton, N. A. (2009). The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: a demographic study. *Australian Journal of Physiotherapy*, 55(2), 129-133.

Munakata, M. (2014). Brachial-ankle pulse wave velocity in the measurement of arterial stiffness: recent evidence and clinical applications. *Current hypertension reviews*, 10(1), 49-57.

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM): <http://www.nationaalkompas.nl/bevolking/vergrijzing/toekomst/>

Sorensen, J., Wilks, S. A., Jacob, A. D., & Huynh, T. T. (2015, April). Screening for Peripheral Artery Disease. In *Seminars in roentgenology* (Vol. 50, No. 2, pp. 139-147). WB Saunders.

Veerbeek, J.M., van Wegen, E.E.H., van Peppen, R.P.S., Hendriks, H.J.M., Rietberg, M.B., van der Wees, Ph.J., ... & Kwakkel, G. (2014). *KNGF-richtlijn Beroerte, datasynthese*. <https://www.fysionet-evidencebased.nl/index.php/richtlijnen/richtlijnen/beroerte-2014/verantwoording-en-toelichting/a-inleiding/a-9-3-datasynthese>

Vrijenhoek, J.H. (2010). Pathologie en geneeskunde voor fysiotherapie, bewegingstherapie en ergotherapie. *Elsevier gezondheidszorg, Maarssen*

Wållberg-Jonsson, S., Caidahl, K., Klintland, N., Nyberg, G., & Rantapää-Dahlqvist, S. (2008). Increased arterial stiffness and indication of endothelial dysfunction in long-standing rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*, 37(1), 1-5.

Westerhof, B. E., & Westerhof, N. (2012). Magnitude and return time of the reflected wave: the effects of large artery stiffness and aortic geometry. *Journal of hypertension*, 30(5), 932-939.

Wong, W. C., Cheung, C. S., & Hart, G. J. (2008). Development of a quality assessment tool for systematic reviews of observational studies (QATSO) of HIV prevalence in men having sex with men and associated risk behaviours. *Emerging themes in epidemiology*, 5(1), 1.

Bijlage 1: Zoekstring

((((((((((("Peripheral Arterial Disease"[MeSH Terms]) OR Peripheral Arterial Disease*[Title/Abstract]) OR "Intermittent Claudication"[MeSH Terms]) OR "Intermittent Claudication"[Title/Abstract]) OR "Peripheral Artery Disease"[MeSH Terms]) OR "Chronic Lower Limb Ischemia"[Title/Abstract]) OR "Peripheral Arterial Occlusive Disease"[Title/Abstract]) OR "Peripheral Arterial Insufficiency"[Title/Abstract]) OR "Peripheral vascular diseases"[MeSH Terms]) OR "Lower extremity arterial disease"[Title/Abstract]))) AND (((((((((((("Arterial Stiffness"[Title/Abstract]) OR "Arterial Wall Stiffness"[Title/Abstract]) OR "Peripheral arterial stiffness"[Title/Abstract]) OR "Arterial compliance"[Title/Abstract]) OR "Endothelial function"[Title/Abstract]) OR "Arterial Stiffness"[Text Word]) OR "Vascular Stiffness"[Title/Abstract]) OR Endothelium[MeSH Terms]) OR Endothelial reactivity[Title/Abstract]))) AND (((((((((((("Walking Distance"[Title/Abstract]) OR "Walking Distance"[Text Word]) OR "Walking Disability"[Title/Abstract]) OR "Walking"[MeSH Terms]) OR "Walking Ability"[Title/Abstract]) OR "Maximum Walking Distance"[Title/Abstract]) OR "Exercise Test"[MeSH Terms]) OR "Treadmill Test"[Title/Abstract]) OR "Functional Performance"[Title/Abstract]) OR "Exercise hemodynamics"[Title/Abstract]))))

Bijlage 2: PEDro-schaal

Item		Punten
1	Zijn de in- en exclusiecriteria duidelijk beschreven?	Ja/nee
2	Zijn de patiënten random toegewezen aan de groepen?	0/1
3	Is de blinderingsprocedure van de randomisatie gewaarborgd (concealed allocation)?	0/1
4	Zijn de groepen wat betreft de belangrijkste prognostische indicatoren vergelijkbaar?	0/1
5	Zijn de patiënten geblindeerd?	0/1
6	Zijn de therapeuten geblindeerd?	0/1
7	Zijn de beoordelaars geblindeerd voor tenminste 1 primaire uitkomstmaat?	0/1
8	Wordt er ten minste 1 primaire uitkomstmaat gemeten bij >85% van de geïncludeerde patiënten?	0/1
9	Ontvingen alle patiënten de toegewezen experimentele of controlebehandeling of is er een intention-to-treat analyse uitgevoerd?	0/1
10	Is van ten minste 1 primaire uitkomstmaat zowel muntschattingen als spreidingsmaten gepresenteerd?	0/1
Som score		.../10

Classificatie	
0-3 punten	Slecht
4-5 punten	Redelijk
6-8 punten	Goed
9-10 punten	Zeer goed

Bron: KNGF-richtlijn Beroerte.

Bijlage 3: Kwaliteitsbeoordeling NOS

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community ***
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
 - a) drawn from the same community as the exposed cohort ***
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) ***
 - b) structured interview *
 - c) written self report
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) yes ***
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment *
 - b) record linkage *
 - c) self report
 - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) *
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts (wegvallen uit follow-up)
 - a) complete follow up - all subjects accounted for *
 - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
 - c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost

Classificatie van de NOS kwaliteitslijsten

	Selection	Comparability	Outcome
Goed	≥3	≥2	≥2
Voldoende	2	≥1	≥2
Slecht	0-1	0	0-1

Bron: McPheeters et al., 2012

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE
(adapted for cross-sectional studies)

Selection: (Maximum 3 stars)

1) Representativeness of the sample:

- a) *Truly representative of the average in the target population. * (all subjects or random sampling)*
- b) *Somewhat representative of the average in the target population. * (non-random sampling)*
- c) **Selected group of users.**
- d) No description of the sampling strategy.

2) Non-respondents:

- a) Comparability (vergelijkbaarheid) between respondents and non-respondents characteristics is established (beschreven), and the response rate (hoeveelheid) is satisfactory (bevredigend). *
- b) The response rate is unsatisfactory, or the comparability between respondents and non-respondents is unsatisfactory.
- c) No description of the response rate or the characteristics of the responders and the non-responders.

3) Ascertainment (vaststelling) of the exposure (risk factor):

- a) **Validated measurement (meting) tool. ***
- b) Non-validated measurement tool, but the tool is available or described.
- c) No description of the measurement tool.

Comparability: (Maximum 2 stars)

1) The subjects in different outcome groups are comparable, based on the study design or analysis. Confounding factors are controlled.

- a) The study controls for the most important factor (select one). *
- b) The study control for any additional factor. *

Outcome: (Maximum 2 stars)

1) Assessment of the outcome:

- a) Independent blind assessment. *
- b) Record linkage (koppeling). *
- c) Self report.
- d) No description.

2) Statistical test:

- a) The statistical test used to analyze the data is clearly described and appropriate, and the measurement of the association is presented, including confidence intervals and the probability level (p value). *
- b) The statistical test is not appropriate, not described or incomplete.

Classificatie van de NOS kwaliteitslijsten

	Selection	Comparability	Outcome
Goed	≥3	≥2	≥2
Voldoende	2	≥1	≥2
Slecht	0-1	0	0-1

Bron: McPheeters et al., 2012

Bijlage 4: Kwaliteitsbeoordeling PEDro-schaal

Auteur	Ja/nee	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Totaal
<i>Ahimastos (2008)</i>	Ja	1	0	1	1	1	0	1	1	1	8
<i>Shanin (2013)</i>	Ja	1	0	1	1	1	1	1	0	1	7
<i>Mika (2013)</i>	Ja	1	0	1	0	1	1	1	0	0	5

Bron: KNGF-richtlijn Beroerte.

Bijlage 5: Kwaliteitsbeoordeling NOS

<i>Cohortonderzoeken</i>										
Auteur	S1	S2	S3	S4	C1	E1	E2	E3	Totaal	
<i>Januszek (2014)</i>	☆	-	☆	☆	☆ ☆	☆	☆	-	7/9	

<i>Cross-sectionele onderzoeken</i>							
Auteur	S1	S2	S3	C1	E1	E2	Totaal
<i>Grenon (2014)</i>	☆	☆	☆	☆ ☆	☆	☆	7/7
<i>Amoh-Tonto (2009)</i>	☆	☆	☆	☆ ☆	☆	☆	7/7
<i>Silva (2015)</i>	☆	☆	☆	☆ ☆	☆	-	6/7
<i>Brewer (2014)</i>	☆	-	☆	☆ ☆	☆	☆	6/7

Bron: McPheeters et al., 2012

Bijlage 6: Data-extractie tabel van RCT's

Naam, jaar, PEDro-score	Deelnemers	Interventie groep	Controle groep	Nulmeting	Eindmeting	Verschillen	Resultaten	Conclusie
<i>Ahimastos et al., 2009 (8/10)</i>	n = 40 66 ± 4 jaar ♂: 95% ABI <0.9 DM werd geëxcludeerd	Toedienen ramipril (24 weken)	Toedienen placebo (24 weken)	<i>cfPWV (m/s)</i> C: 9.8 ± 0.2 I: 9.5 ± 0.3 (P = 0.51) <i>MWT (s)</i> C: 244 ± 8 I: 234 ± 18 (P = 0.62)	<i>cfPWV (m/s)</i> NB <i>MWT (s)</i> C: 367 I: 536	<i>ΔcfPWV(m/s)</i> C: 0.4 ± 0.3 I: -1.7 ± 0.2 <i>ΔMWT (s)</i> NB	<i>ΔcfPWV</i> (P <0.0001) <i>ΔMWT</i> (P <0.001) Associatie tussen ΔAS en ΔMWT (r = -0.57) (P <0.001)	Een lagere cfPWV is geassocieerd met een hogere MWT (verbeterd) bij patiënten met PAV.
<i>Shanin et al., 2013 (7/10)</i>	n = 33 64.6 ± 7.8 jaar ♂: 76% ABI <0.9 DM: 47,8% Rookt: 57% Gerookt: 70%	Toedienen ramipril (24 weken)	Toedienen placebo (24 weken)	<i>cfPWV (m/s)</i> C: 10.7 (0.6) I: 11.2 (0.7) <i>MLA (m)</i> C: 137 (110-213)§ I: 143 (72 - 213)§ (P = 0.760)	<i>cfPWV (m/s)</i> NB <i>MLA (m)</i> NB	<i>ΔcfPWV (m/s)</i> C: 0.6 (0.3) I: -0.9 (0.3) <i>ΔMLA (m)</i> NB	I-groep liep gem. 131 m langer in vergelijking met C-groep (P = 0.001) I-groep verlaagde cfPWV gemiddeld -1.47 in vergelijking met C-groep (P = 0.002) Associatie tussen soort drug inname en ΔMLA (P = 0.060)	Een lagere cfPWV is geassocieerd met een langere MLA (verbeterd) bij patiënten met PAV.
<i>Mika et al., 2013 (5/10)</i>	n = 60 C: 64.8 ± 7.2 jaar; ♂: 69% I: 65.2 ± 8.0 jaar; ♂: 56% ABI <0.9 DM: 58,7%	12 wkn 3x p.w. loopband-training, pijnvrij <i>Training beide groepen:</i> 3.2 km/u. Helling afhankelijk van patiënt. Training van 35 opbouwen naar 60 min.	12 wkn 3x p.w. loopband-training, max. loopafstand <i>loopband-test beide groepen:</i> Eerste 2 min. 3.2 km/u en 0% helling. Vervolgens elke 2 min. verhoging helling met 2%.	<i>MWT (s)</i> C: 441 ± 178 I: 489 ± 147 (P = 0.29) <i>FMD (%) in rust</i> C: 3.98 ± 1.90 I: 4.59 ± 2.14 (P = 0.29) <i>FMD (%) na lopen</i> C: 4.58 ± 2.09 I: 4.24 ± 2.01 (P = 0.56)	<i>MWT (s)</i> C: 881 ± 326 I: 969 ± 375 <i>FMD (%) in rust</i> C: 6.22 ± 2.0 I: 6.27 ± 2.80 <i>FMD (%) na lopen</i> C: 6.65 ± 2.56 I: 5.69 ± 2.43	<i>ΔMWT (s)</i> C: 440 ± 262 I: 479 ± 333 <i>ΔFMD (%) in rust</i> C: 2.24 ± 2.09 I: 1.68 ± 2.84 <i>ΔFMD (%) na lopen</i> C: 2.06 ± 2.34 I: 1.44 ± 2.42	<i>ΔMWT (s)</i> (P = 0.64) <i>ΔFMD in rust</i> (P = 0.42) <i>ΔFMD na lopen</i> (P = 0.36) Geen associatie tussen ΔFMD en ΔMWT (P = NS)	Beide interventie groepen geven vergelijkbare resultaten. Er is geen associatie gevonden tussen ΔEF en ΔMLA bij patiënten met PAV.

Afkortingen: ABI = anke-brachial index; DM = diabetes mellitus; baPWV = brachial-ankle pulse wave velocity; cfPWV = carotis-femoralis pulse wave velocity; MWT = maximale wandeltijd; MLA = maximale loopafstand; FMD = flow-mediated dilatation; AS = arteriële stijfheid; EF = endotheelfunctie; C = controlegroep; I = interventiegroep; § = mediaan; C = controle groep; I = interventie groep; Δ = verandering, NB = niet bekend, NS = niet significant, * = niet vermeld.

Legenda

	= Studies naar de associatie tussen arteriële stijfheid en het loopvermogen.
	= Studies naar de associatie tussen endotheelfunctie en het loopvermogen.

Bijlage 7: Data-extractie tabel cohortonderzoeken

Naam, jaar, NOS-score	Deelnemers	Inter-ventie	Nulmeting	Eindmeting	Follow-up (37 wkn)	Resultaten	Conclusie
Januszek et al., 2014 (7 sterren)	n = 67 65.5 ± 7.7 jaar ♂: 63% Rookt: 36% DM: 14% ABI <0.9	12 wkn 3x p.w. loopband-training 2 min: 3.2km/h 0% helling. Vervolgens elke 2 min. + 2% helling	<i>MWT (s)</i> 470.81 ± 187.11 <i>FMD (%) in rust</i> 4.34 ± 2.37 <i>FMD (%) na lopen</i> 4.38 ± 2.29	<i>MWT (s)</i> 898 ± 358.72 <i>FMD (%) in rust</i> 6.15 ± 2.4 <i>FMD (%) na lopen</i> 6.26 ± 2.62	<i>MWT (s)^</i> 775.36 ± 345.37 <i>FMD (%) in rust^</i> 4.74 ± 2.66 <i>FMD (%) na lopen^</i> 5.68 ± 3.02	<i>ΔFMD in rust</i> (P <0.001) <i>ΔFMD na lopen</i> (P <0.001) <i>ΔFMD follow-up^</i> (P = 0.058) <i>ΔMWT</i> (P <0.001) <i>ΔMWT follow-up^</i> (P <0.001) <i>Correlatie FMD en MWT^</i> (r = -0.1) (P = 0.43) Geen associatie tussen ΔFMD en ΔMWT (P = NS)	FMD verbeterd significant na de interventie, na de follow-up is deze vooruitgang NS. MWT neemt significant toe na de interventie. Er is geen associatie gevonden tussen ΔEF en ΔMWT bij patiënten met PAV.

Afkortingen: ABI = anke-brachial index; DM = diabetes mellitus; MWT = maximale wandeltijd; FMD = flow-mediated dilatation; CI = claudicatio intermittens; EF = endotheelfunctie; s = seconde; ^ = in vergelijking met de nulmeting; Δ = verandering, NS = niet significant.

Legenda

	= Studies naar de associatie tussen arteriële stijfheid en het loopvermogen.
	= Studies naar de associatie tussen endotheelfunctie en het loopvermogen.

Bijlage 8: Data-extractie tabel cross-sectionele onderzoeken

Naam, jaar, NOS-score	Deelnemers	Toelichting metingen	Metingen	Resultaten	Conclusie
<i>Amoh-tonto et al., 2009</i> (7 sterren)	n = 114 n = 76 met PAV n = 75 liepen loopbandtest uit 68 ± 10 jaar ♂: 52% Rookten: 88% DM: 23% ABI = gemiddeld 0.97 ± 0.19	<i>MLA (m)</i> Loopbandtest 10 s = 1.6 kph Vervolgens 5 min. 1.6 (130m), 2.4 (194m) of 3.2 (259m) kpu, afhankelijk van normale loop-tempo patiënt. 10% hellingshoek	<i>baPWV (cm/s)</i> gestopten 20.36 ± 5.54 <i>baPWV (cm/s) die de test uitliepen</i> 17.65 ± 3.59 <i>MLA PAV groep (m)</i> 76 m	<i>Associatie baPWV wel/niet uitlopers test</i> (P = 0.008) Gelimiteerd tot PAV: Associatie baPWV met MLA (β = -1.987 ± 0.753) (P = 0.008)	Een hogere AS is geassocieerd met een lagere MLA bij patiënten met PAV.
<i>Grenon et al., 2014</i> (7 sterren)	n = 100 n = 73 PAV n = 8 zonder PAV n = 19 CLI groep 66 ± 8 jaar ♂: 100 % Rookten: 95% DM: 43% ABI PAV = 0.69 ± 0.15 ABI gem = 0.68 ± 0.2	<i>Rutherford category (RC)</i> 0 = Asymptomatic 1 = Mild CI (> 3 blocks) 2 = Moderate CI (>1, ≤3 blocks) 3 = Severe CI (≤1 block) 4 = Ischemic rest pain 5 = Minor tissue loss 6 = Major tissue loss	<i>FMD (%) bij RC 0 (controle groep)</i> 11.4% <i>FMD (%) bij RC 1-3 (PAV groep)</i> 8% <i>FMD (%) RC 4-6 (CLI groep)</i> 5.3%	<i>FMD tussen groepen</i> (P = 0.02) Gelimiteerd tot PAV: Associatie FMD en RC, loopvermogen (P = 0.00011) (r = NB)	Een slechtere EF (lagere FMD) is geassocieerd met een verhoogde RC (slechter).
<i>Silva et al., 2015</i> (6 sterren)	n = 80 n = 63 PAV n = 17 controle 62.8 ± 8.4 jaar ♂: 56% Roken/gerookt PAV: 82.5% Roken/gerookt controle: 35,5%	<i>6 minuten wandeltest</i> Over 20 meter werd men geïnstrueerd om zo vaak mogelijk op en neer te lopen binnen 6 minuten.	<i>FMD (%) controle</i> 6.1 ± 5.4 <i>FMD (%) PAV</i> 2.7 ± 4.2 <i>MLA (m) controle</i> 269.6 ± 70.9 <i>MLA (m) PAV</i> 354.7 ± 42.1	<i>FMD verschil PAV en controle</i> (P = 0.01) <i>Lagere loopafstand bij ernstigere PAV</i> (P < 0.001) Geen associatie tussen FMD en MLA (P = NB)	Er is geen associatie gevonden tussen ernst van FMD en de MLA bij patiënten met PAV.
<i>Brewer et al., 2007</i> (6 sterren)	n = 106 n = 82 PAV 69 ± 10 jaar ♂: 66% ABI = gemiddeld 0.87 ± 0.22 Roken/gerookt: 85%	<i>MLA (m)</i> Loopbandtest 10 s = 1.6 kph Vervolgens 5 min. 1.6 (130m), 2.4 (194m) of 3.2 (259m) kpu, afhankelijk van normale loop-tempo patiënt. 10% hellingshoek	<i>Alx (%)</i> 31.2 ± 10.9 <i>Tr (m/s)</i> 134.1 ± 17.6 <i>MLA (m)</i> 177.4 ± 75.3	<i>Spearman-correlatie Alx en Tr</i> = -0.64 (P < 0.001) Associatie Alx en Tr en MLA over gehele groep (P = 0.010 en P = 0.012) (r = NB)	Een hogere AS is geassocieerd met een lagere MLA bij patiënten met PAV.

Afkortingen: ABI = anke-brachial index; DM = diabetes mellitus; MWT = maximale wandeltijd; MLA = maximale loopafstand; FMD = flow-mediated dilatation; RC = rutherford category; BMI = body mass index; s = seconde; m = meter; PAV = perifere arterieel vaatlijden; Alx = augmentation index; Tr; reflected wave arrival time; CLI = critical limb ischemia, NB = niet bekend.

Legenda

	= Studies naar de associatie tussen arteriële stijfheid en het loopvermogen.
	= Studies naar de associatie tussen endotheelfunctie en het loopvermogen.

Bijlage 8: Totale bewijskracht van alle artikelen

RCT's met een goede methodologische kwaliteit (kwaliteitsniveau A2)			
≥ 2 RCT's van niveau A2	niveau 1	consistente verschillen*	Het is aangetoond dat...
≥ 2 RCT's van niveau A2	niveau 1	tegenstrijdige verschillen	Er is tegenstrijdig bewijs...
≥ 2 RCT's van niveau A2	niveau 1	consistent geen verschillen	Het is niet aangetoond dat...
2 RCT's van niveau A2	niveau 2	verschillen	Het is aannemelijk dat...
2 RCT's van niveau A2	niveau 2	geen verschillen	Het is niet aannemelijk dat...
RCT's met een matige methodologische kwaliteit en vergelijkend onderzoek (kwaliteitsniveau C)			
≥ 2 studies van niveau B	niveau 2	consistente verschillen	Het is aannemelijk dat...
≥ 2 studies van niveau B	niveau 2	tegenstrijdige resultaten	Er is tegenstrijdig bewijs dat...
≥ 2 studies van niveau B	niveau 2	consistent geen verschillen	Het is niet aannemelijk dat...
2 studies van niveau B	niveau 3	verschillen	Er zijn aanwijzingen dat...
2 studies van niveau B	niveau 3	geen verschillen	Er zijn geen aanwijzingen dat...
Niet-vergelijkende onderzoeken (kwaliteitsniveau C)			
≥ 2 studies van niveau C	niveau 3	consistente verschillen*	Er zijn aanwijzingen dat...
≥ 2 studies van niveau C	niveau 3	tegenstrijdige verschillen	Er is tegenstrijdig bewijs dat...
≥ 2 studies van niveau C	niveau 3	consistent geen verschillen*	Er zijn geen aanwijzingen dat...
2 studies van niveau C	niveau 4	verschillen	Er is onvoldoende bewijs dat...
2 studies van niveau C	niveau 4	geen verschillen	Er is onvoldoende bewijs dat...
Geen onderzoek beschikbaar (kwaliteitsniveau D)			
Geen studies	niveau 4	-	Er is onvoldoende bewijs dat...
* Consistente verschillen of consistent geen verschillen wil zeggen dat 75 procent van de studies of juist wel dezelfde verschillen laten zien of dat 75 procent van de studies geen verschillen laten zien. ** Indien uit de best practice een tegenstrijdige conclusie wordt getrokken wordt de formulering van de aanbeveling aangepast.			

Bron: KNGF-richtlijn Reumatoïde artritis.